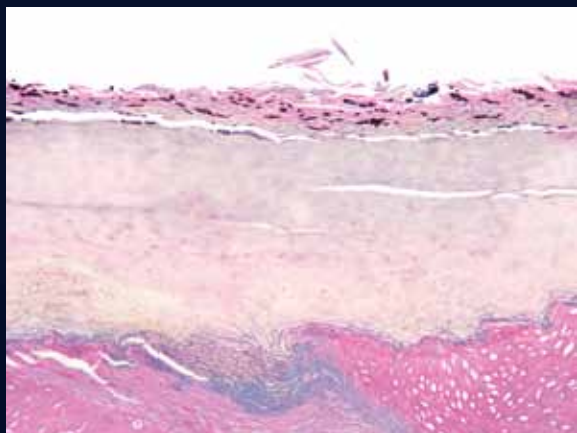


Revista Chilena de DERMATOLOGÍA

Vol. 28 N° 3/2012

- Alopecia Androgénica Femenina
- Carcinoma de ano, pene, vulva y vagina: ¿son enfermedades de transmisión sexual?
- Carcinoma Basocelular lineal: reporte de dos casos y revisión de la literatura
- Estudio epidemiológico de cáncer de piel del Hospital Regional de Iquique, Región de Tarapacá de Chile (2006 – 2010)
- Actualización en tratamiento de Pioderma gangrenoso: Revisión de la literatura
- Glositis romboidal media: revisión a propósito de un caso clínico
- Mucocele de las glándulas Blandin-Nuhn, aspectos patológicos y terapéuticos, a propósito de dos casos clínicos
- Importancia actual de la Vitamina D: déficit prevalente y asociación a diversas patologías



Organo Oficial de la Sociedad Chilena
de Dermatología y Venereología.

Auspiciado por el Colegio Ibero-Latinoamericano de
Dermatología (CILAD)

INFLADER®

Una nueva **LUZ** en el tratamiento del **ACNE**

- Eficaz en el tratamiento del Acné.
- Bioequivalencia Demostrada.
- Acceso a más pacientes;
La mejor relación Precio – Calidad.
- Compromiso Royal Pharma con la Dermatología.



Royal Pharma, en **ACNE** un Universo de Soluciones Terapéuticas

 **Royal Pharma**
CALIDAD SUPERIOR



SOCIEDAD CHILENA DE DERMATOLOGÍA Y VENEREOLOGÍA

www.sochiderm.org

Directorio 2012 – 2014

Presidente

Dr. José Hono P.

Vicepresidente

Dr. Félix Fich Sch.

Secretaria General

Dra. Eliana Faúndez L.

Tesorero

Dr. Néstor Carreño O.

Directores

Dra. Marcela Concha R.

Dra. Pilar de la Sotta F.

Dra. Ivette González P.

Dra. Marcela Le-Bert Z.

Dra. Carolina Lobos H.

Dra. Daniela Merino L.

Dra. Pilar Valdés A.

Past-President

Dra. Irene Araya B.

Administrador Financiero

Dr. Néstor Carreño O.

Sociedad Chilena de Dermatología y Venereología

Av. Vitacura 5250 – Of. 202 – Vitacura

Teléfono: (56-2) 6519160 – Fax: (56-2) 6519165

Secretaria

Sra. Sandra Díaz A.

secretaria@sochiderm.cl

Coordinadora de Comunicaciones

Srta. Karina Vielma M.

administradorweb@sochiderm.cl

revista@sochiderm.cl

REVISTA CHILENA DE DERMATOLOGIA

Producción. Sociedad Chilena de Dermatología.

Diseño y Diagramación: Propulso.

Impresión: Andros Impresores.

REVISTA CHILENA DE Dermatología

Vol. 28 N°3 Año 2012

Órgano Oficial de la Sociedad Chilena de Dermatología y Venereología.

Auspiciado por el Colegio Ibero-Latinoamericano de Dermatología (CILAD)

COMITÉ EDITORIAL

Editor

Dr. Juan Honeyman M.

Coeditores

Dra. María Isabel Herane H.

Dra. Rosario Alarcón C.

Miembros

Dr. Francisco Bobadilla B.

Dr. Félix Fich Sch.

Dr. Héctor Fuenzalida C.

Dr. Ariel Hasson N.

Dr. Nelson Navarrete N.

Dra. Hilda Rojas P.

Dr. Sergio Silva V.

Dr. Cristian Vera K.

Consejo Asesor Nacional

Patricia Apt

Ligia Aranibar

Irene Araya

Perla Awad

Katherine Barría

Juanita Benedetto

Pilar Bofill

Jorge Burgos

Raúl Cabrera

Perla Calderón

Rodrigo Cárdenas

Néstor Carreño

Mirtha Cifuentes

Hernán Correa

Yamile Corredoira

Claudia de la Cruz

Ximena Echeverría

Miguel Espinoza

Sergio González

Robinson Guerrero

Rodolfo Klein

Marcela Le-Bert

Rodrigo Loubies

Amaranta Luzoro

Montserrat Molgó

María Teresa Molina

Enrique Mullins

Carla Muñoz

Paula Muñoz

Cecilia Orlandi

M. Luisa Pérez Cotapos

Lilian Pérez

Jaime Pérez Wilson

Claudia Quiroz

Tatiana Riveros

Ricardo Romaní

Héctor Ruiz

Tirza Saavedra

Aurelio Salvo

Leonardo Sánchez

Mauricio Sandoval

Ivo Sazunic

Emilio Sudy

Francisco Urbina

M. del Pilar Valdés

Fernando Valenzuela

Cristián Vera

Ximena Wortsman

M. Soledad Zegpi

Viviana Zemelman

Consejo Asesor Internacional

ARGENTINA Miguel Allevato, Horacio Cabo, Hugo Cabrera, Edgardo Chouela, Marcela Cirigliano, Fernando Gatti, Ana Kaminsky, Margarita Larralde, José Antonio Massimo, Martín Pierini, Raimondo Nelida, Fernando Stengel, Patricia Troielli, Alberto Woscoff.

AUSTRIA, Robert Knobler. **BOLIVIA**, Juan Carlos Diez de Medina, Martín Sangüesa.

BRASIL, Silmara Cestari, Omar Luppi, Humberto Ponzio, Jesús Santa María. **ECUADOR**, Juan José Ambrosi. **ESPAÑA**, Carlos Ferrandiz Foraster, Joan Ferrando, Ramón Girmaldi,

Aurora Guerra, José María Mascaró, Luis Requena, Antonio Torrelo, Jairo Victoria. **GUATE-**

MALA, Patricia Chang. **MEXICO**, Roberto Arenas, Gilberto Adame, Isabel Arias, Vicente

Torres, Oliverio Welsh. **PARAGUAY**, José Antonio Guzmán, Olide Kopfelmacher. **PERU**,

Rosalía Ballona, Francisco Bravo, Héctor Cáceres, Rosa Inés Castro, Manuel Del Solar,

Fernando Magill, Oscar Tincopa-Wong. **REPUBLICA DOMINICANA**, Marta Miniño. **SAN**

SALVADOR, Enrique Hernández- Perez. **U.S.A.** Mercedes Flores-White, Francisco Kerdel.

URUGUAY Néstor Macedo. **VENEZUELA**, Francisco González, Jaime Piquero, Antonio

Rondón, Benjamín Trujillo.

SUMARIO

EDITORIAL

- 232 ————— **Ley de Derechos y Deberes de las personas en relación con atenciones de Salud. Algunos comentarios y reflexiones personales.**
Cristián Ugarte P

EDITORIAL CIENTÍFICO

- 234 ————— **Funciones Metabólicas y Hormonales de la Piel.**
Juan Honeyman M

EDUCACIÓN MÉDICA CONTINUA

- 240 ————— **Alopecia Androgenética Femenina. Etiología y diagnóstico.**
Francisco Camacho M

TRABAJOS ORIGINALES

- 270 ————— **Carcinoma de ano, pene, vulva y vagina: ¿son enfermedades de transmisión sexual?**
Marianne Kolbach R, Félix Fich S, Karina Cataldo C
- 275 ————— **Carcinoma Basocelular lineal: reporte de dos casos y revisión de la literatura.**
María Fernanda Martín P, Alvaro San Martín L
- 280 ————— **Estudio epidemiológico de cáncer de piel del Hospital Regional de Iquique, Región de Tarapacá de Chile (2006 – 2010).**
Beatriz Schrag L, Viviana Zemelman D, Mathías Yagnam D

REVISIONES

- 287 ————— **Actualización en tratamiento de Pioderma gangrenoso: Revisión de la literatura.**
Francisco Lama D, Daniela Berroeta M, Patricio Amaro B, Nelson Navarrete N
- 296 ————— **Glositis romboidal media: revisión a propósito de un caso clínico.**
Miguel Rioseco V, Claudia Balestrini D, Hernán Ramírez S, Carla Cerutti R
- 300 ————— **Mucocele de las glándulas Blandin-Nuhn, aspectos patológicos y terapéuticos, a propósito de dos casos clínicos.**
Miguel Rioseco V, Claudia Balestrini D, Antonieta Solar G, Ana María Delpiano A
- 305 ————— **Importancia actual de la Vitamina D: déficit prevalente y asociación a diversas patologías.**
Perla Calderón H, Gigia Roizen G, Sandra Hirsch B

SECCIONES

PEDIATRÍA

- 310 ————— **Reporte de 3 casos de Incontinencia Pigmenti y Revisión de la literatura.**
Carmen Varas M, Constanza Nieme S, Carlos Barría M.

DERMATOPATOLOGÍA

- 314 ————— **Diagnóstico Histopatológico de las Alopecias. Parte I.**
Sergio González B.

LA ROCHE-POSAY

LABORATOIRE DERMATOLOGIQUE

INNOVACIÓN

EFFACLAR DUO

Con agua termal de La Roche-Posay

Lesiones inflamatorias y poros obstruidos:
doble acción, un solo tratamiento.



Tubo de 40 ml.



Una sinergia de activos contra los 2 tipos de imperfecciones...

- | | | | |
|---|---|---|-------------------|
| 1 | Niacinamida | > | Anti-inflamatorio |
| | Piroctona Olamina | > | Anti-bacteriano |
| 2 | LHA™ + Ácido Salicílico | > | Queratolítico |
| | Ácido Linoleico sin efecto de piel seca | > | Querato-regulador |

Hidratación 24h

Textura matificante y refrescante no grasa.
Excelente base para el maquillaje.

Sin alcohol
Sin colorante
Sin parabenos
No comedogénica
No grasa
pH fisiológico

LA ROCHE-POSAY. LA EXIGENCIA DERMATOLÓGICA.

CASOS CLÍNICOS

- 316 — **Granuloma anular acral de inicio agudo y doloroso: Reporte de un caso.**
Francisco Lama D, Ximena Fajre W, Alex Castro M
- 317 — **Surco Ungueal longitudinal asociado a Quiste Mixoide Digital: Reporte de un caso clínico.**
Jaime Pérez W, Cristián Hidalgo A, Carolina Whittle P, Mauricio Urrutia A
- 318 — **Dermatofibrosarcoma protuberans: respecto a un caso clínico.**
Ester Avayú H, Luis Parada I, Paulina Peñaloza, Yamile Corredoira S
- 319 — **Fascitis plantar nodular.**
Emilio Sudy M, Francisco Urbina G
- 320 — **Hidroadenoma Papilífero.**
Daniela Saavedra R, María Adriana Castrillón V, Ana María Matamala C
- 321 — **Penfigoide Gestacional “herpes gestationis”.**
Mauricio Sandoval O, Cristián Navarrete D, Gabriela Araya C, Sergio González B
- 322 — **Poroqueratosis de Mibelli: a propósito de un caso.**
Javier Arellano L, Patricia Alfaro C, Ximena Vargas R
- 323 — **Síndrome de Maffucci.**
Ligia Aranibar D, Marcelo Ruiz O, Ximena Wortsman C

PLEC (Pelo-Láser-Estética-Cirugía)

- 324 — **Tóxina Botulínica en Péufigo Familiar Benigno: A propósito de un caso.**
Natacha Quezada G, Pedro Jaramillo Z, Luis Mondaca C.

SEMILOGÍA

- 326 — **Glosario semiológico en Dermatología (VI).**
Ester Avayú H, Francisco Urbina G, Emilio Sudy M, Margarita Enberg

GRUPOS DE TRABAJO

- 328 — **Acné Pseudo-fulminans de localización atípica: presentación de un caso y revisión de la literatura.**
Claudia Ramírez B, Walter Gubelin H, Laura Giesen F

¿CUÁL ES SU DIAGNÓSTICO?

- 331 — **¿CUÁL ES SU DIAGNÓSTICO?**
- 335 — **¿CUÁL ES SU DIAGNÓSTICO?**

REVISIÓN DE REVISTAS

- 340 — Perla Calderón H.

COMENTARIOS DEL DIRECTOR

- 345 — Juan Honeyman M.

CALENDARIO ACTIVIDADES CIENTÍFICAS DE SOCHIDERM

- 351 — **EVENTOS INTERNACIONALES**

- 352 — **CHILENOS EN LA LITERATURA MUNDIAL**

- 353 — **INFORMACIÓN A LOS COLABORADORES**
- 354 — **INFORMACIÓN A LOS COLABORADORES**

CIENCIA VISIBLE EN TU PIEL

* Estudio: Estimulación de las raíces del cabello mediante un tratamiento tópico con L-Carnitina, Creatina y extracto de la raíz de Chrysothamnus. ** Solo lo contiene el Tratamiento Intensivo. *** Lo contiene el Shampoo Revitalizante.



NUEVA LÍNEA



Revitaliza el cabello débil y escaso evitando su caída

Eucerin DermoCapillaire REVITALIZANTE ANTICAÍDA
Tratamiento Intensivo y Shampoo.

Entre las principales causas de la pérdida del grosor del cabello, se encuentran las irritaciones foliculares a nivel capilar que debilitan el cabello desde la raíz. La nueva línea Eucerin® DermoCapillaire, es una combinación eficaz de Shampoo y tratamiento sin enjuague para el cuero cabelludo, los cuales ayudan a interrumpir la reacción en cadena "cuero cabelludo estresado - caída del cabello" en diferentes niveles*.



Antes



Después

- ▶ Licochalcona A** que ayuda a calmar las irritaciones del cuero cabelludo
- ▶ Carnitina*** que aumenta la producción de energía dentro de las células
- ▶ Creatina*** que almacena y transporta la energía a donde se necesita

Ley de Derechos y Deberes de las personas en relación con atenciones de Salud. Algunos comentarios y reflexiones personales.

Cristián Ugarte P.

Director Médico

Clínica Santa María

Luego de la publicación de la Ley N° 20.584 en abril del año 2012, y su reciente entrada en vigencia el 1° octubre del 2012 la ley de derechos y deberes de las personas en relación con atenciones de salud, han sido comentario frecuente y obligatorio en los diferentes ambientes clínicos. Básicamente porque la mayoría de los médicos no parece considerar que sea un aporte al ejercicio de la profesión, así como tampoco una solución a los problemas en la atención de los pacientes o a la tasa creciente de conflictos y su judicialización. Pero llama aún más la atención las reacciones de algunos de los profesionales, que sin ponderar las profundas repercusiones de los artículos de la ley en la práctica clínica diaria, optan por responder con ironías o mostrar un desmedido enfado por su aplicación, evitando asumir responsablemente el mandato legislativo.

Parece necesario remontarse a la génesis de esta Ley, que a pesar de ser la primera en ser enviada al Congreso en el contexto de la reforma a la salud planteada por el gobierno del Presidente Ricardo Lagos en el año 2002, tardó algo más de 10 años en ser promulgada. Durante este período observamos varias propuestas que abordaban los derechos y deberes relacionados con la atención de salud, con modificaciones sustanciales entre ellas, hasta que la intervención del actual gobierno del Presidente Sebastián Piñera logró no solo su promulgación, sino que está también incorporara garantías de algunos principios como el respeto de la autonomía –pero con límites en lo relativo al término de la vida–, la confidencialidad de la vida privada de las personas –tan resguardada en el texto de la Ley, que ha dado origen a varios oficios aclaratorios posteriores de la autoridad de salud–, la seguridad de la atención en salud –ya abordada desde hace más de una década por varias instituciones internacionales–, la oportunidad de la atención y la no discriminación de la atención en salud, entre otros.

Sin embargo, me parece importante anotar que no aborda temas importantes, como los relativos a los derechos de los menores de edad, que por el artículo 12 de la Convención de Derechos del Niño (Emitida en la ONU en 1989 y ratificada por Chile en 1990) tienen derecho a expresar sus opiniones libremente, y a que esta opinión sea debidamente tenida en cuenta en todos los asuntos que le afecten. Dejando además, solo en uno de los enunciados, sin desarrollo alguno en el texto de la ley, lo referente a las voluntades anticipadas de las personas.

Esta iniciativa legal, según comunicación del MINSAL “resguarda principios básicos de la atención en salud”, y por lo expresado en foros públicos por el Ministro de Salud Dr. Jaime Mañalich, pretendería equilibrar una deteriorada relación entre prestadores y pacientes, que sufre un importante quiebre en la confianza fundamental para su adecuado desarrollo.

Sin embargo, dada la complejidad de las actividades relacionadas con la atención de salud, no parece que sea suficiente para la recuperación de la confianza, la regulación o la recuperación del equilibrio en la relación prestador-paciente, la sola aplicación del texto de la Ley. Siendo aún más claro, en mi opinión veremos una vez más el intento del legislador, que busca solucionar uno de los más complejos problemas sociales con la promulgación de leyes, sin conocer en detalle la opinión de todos los actores relevantes, que no reconocen una adecuada participación en la discusión de la Ley. Lo que entonces impresiona como una comprensión parcial de las condiciones que fundamentan la mala evaluación del sistema de salud, así como tampoco de la relevancia de aspectos técnicos, éticos y profesionales. Pero aún más grave, es que a pesar de los 10 años de debate no parece se haya logrado una adecuada predicción de sus repercusiones, que veremos prontamente presentarse, probablemente con dificultades en

su implementación y mayor beligerancia de los participantes. Especialmente por los inconvenientes derivados de un mundo clínico no preparado, una sociedad que difícilmente comprenderá los aspectos técnicos de sus enfermedades, y por los recursos requeridos a las organizaciones para cumplir las obligaciones.

La otra pregunta que es inevitable comentar, es si ¿era necesario emitir una ley que asegure derechos básicos de los pacientes?, de los que algunos ya están establecidos por el Código de Ética del Colegio Médico, pero otros como el trato digno y respetuoso, la oportunidad de la atención y el acompañamiento no parecen incorporados por la totalidad del mundo clínico. Una especial mención merece el respeto de la autonomía de las personas, que impone una variedad de obligaciones a los profesionales, los que debemos comprender que este principio tiene hoy una valoración prioritaria y no negociable para los empoderados pacientes de la sociedad actual, muy por sobre el tradicional principio de beneficencia aplicado en la práctica médica paternalista.

Entonces nos encontramos frente a una Ley que establece firmes obligaciones al equipo de salud, algunas tan básicas como el trato digno, respetuoso y no discriminatorio, y otras de tal trascendencia, que cambian la tradición paternalista de la relación médico-paciente, como la obligación de informar y obtener consentimiento de un paciente que debemos suponer posee capacidad de ser autónomo en sus decisiones. Por lo que creo ajustará los principios éticos de la práctica clínica a los valores sociales vigentes, con clara predominancia de la autonomía sobre la beneficencia, como manifestación de una legislación que avanza con leyes de protección de la persona individual.

El Profesor Dr. Alejandro Goic, en el año 2000 publica un libro titulado "El Fin de la Medicina", en el que escribe: ***"Las leyes o reglamentos que, so pretexto de proteger los derechos de los pacientes, amenazan la credibilidad y confianza implícita en la relación médico-paciente, dañan los fundamentos morales del acto médico y la eficacia del tratamiento"***. Lo que según mi opinión, traduce el sentimiento tradicional del médico paternalista, que hoy tiene en frente el desafío de poder ejercer la profesión en una sociedad moderna, en la que predominan otros valores, fundamentalmente de carácter individual.

Pero el ejercicio de la profesión médica tiene características que no son regulables por el texto de una ley, como la entrega y la confianza, que serán siempre muy valoradas por las personas que requieran de ayuda, las que se enmarcan en el actuar dentro de normas éticas y morales establecidas hace siglos.

Entonces me parece que esta ley responde a los cambios sociales, buscando asegurar derechos de las personas, empoderando a los pacientes, y estableciendo sendas exigencias al equipo de salud. Sin embargo, la escasa participación de los médicos y sus organizaciones determinará que su implementación sea muy laboriosa y con serios obstáculos en el mundo clínico.

Ello que sumado a una población que pobremente asume sus obligaciones, y que difícilmente logrará una participación informada y activa en decisiones que le afecten, generan una seria incertidumbre sobre las consecuencias que se derivarán de los diferentes artículos de la Ley de Derechos y Deberes de las Personas en acciones relacionadas con su atención en salud.

Funciones Metabólicas y Hormonales de la Piel.

Juan Honeyman M.

Profesor Titular de Dermatología, Departamento de Dermatología, Facultad de Medicina, Universidad de Chile.

FUNCIÓN ENDOCRINA

(Interacción de las hormonas con la piel).

La piel actúa como receptor de diversas hormonas, especialmente las sexuales. Muchas de ellas se activan en la piel como ocurre con la testosterona, la cual es de poca actividad biológica, pero en la piel se transforma en dihidrotestosterona, por la acción del enzima 5 α -reductasa, que es la hormona activa.

Analizaremos el rol de las hormonas y los diversos procesos de interacción hormonal que ocurren en las estructuras cutáneas¹.

Estrógenos

El estradiol es el estrógeno más activo. Aproximadamente el 60% se sintetiza a partir de la testosterona por acción de la enzima aromatasas.

Los estrógenos participan en el proceso de envejecimiento de la piel, la pigmentación, el crecimiento del cabello y la producción de sebo. Específicamente tienen efectos en el grosor y en la humedad de la piel².

El colágeno regula la elasticidad y la fuerza de la piel. En la postmenopausia hay una disminución del colágeno y el tratamiento con estrógenos activa al factor de crecimiento transformante β (TGF β), el cual promueve la producción de colágeno de tipo I y III en la piel, aumentando el grosor de la piel^{3,4}. Por otra parte, el tratamiento con estrógenos incrementa la capacidad de retención de agua del estrato córneo y el contenido de glucosaminoglicanos, mucopolisacáridos y ácido hialurónico. Estos efectos se asocian con disminución de las arrugas en la piel⁵.

Los estrógenos también participan en la regulación de la pigmentación de la piel. Existen receptores para estrógenos en los melanocitos y el incremento de estrógenos aumenta la pigmentación, lo cual se produce por un aumento de la producción de melanina vía estimulación de la actividad de la enzima tirosinasa. Durante el embarazo o el uso de algunos anticonceptivos existe un incremento de la pigmentación, lo cual se asocia con el aumento de los niveles de estrógenos⁶.

Los estrógenos también estimulan el crecimiento del cabello. Los folículos pilosos tienen receptores para estrógenos y expresan las enzimas 5 α -reductasa, aromatasas y 17 α -hidroxiesteroide deshidrogenada, las cuales están involucradas en la síntesis de estrógenos⁷. En humanos el estradiol prolonga el anágeno. Durante el embarazo, la elevación de estrógenos se asocia con la prolongación del anágeno⁸.

Andrógenos

Los queratinocitos, sebocitos, glándulas sudoríparas, fibroblastos y melanocitos tienen receptores para los andrógenos testosterona y dehidrotestosterona. En la piel también se produce síntesis de andrógenos, principalmente en las glándulas sebáceas y sudoríparas⁹.

Los andrógenos estimulan la proliferación de los sebocitos. El crecimiento de las glándulas sebáceas y la producción de sebo en la pubertad son procesos dependientes de andrógenos¹⁰.

En las regiones androgénicas, como la barba, las axilas y el pubis estimulan el crecimiento de los folículos pilosos. En cambio en la piel del cuero cabelludo de varones genéticamente predispuestos ocasionan acortamiento del anágeno y se asocian con el desarrollo de calvicie¹¹.

Los andrógenos modulan el grosor de la dermis y la epidermis, estimulan la hiperplasia de la epidermis e inhiben la cicatrización¹². Por otra parte, estimulan la producción de sebo y son importantes factores implicados en la comedogénesis e inflamación en el acné¹³.

Insulina^{14,15}

Es una hormona que en la piel ejerce una acción androgénica. Acelera el crecimiento del cabello, se une al receptor del factor de crecimiento de la insulina (IGF-1) y es esencial para el crecimiento de folículos pilosos. Adicionalmente, a dosis elevadas estimula la proliferación y diferenciación de los sebocitos.

Por otra parte, la insulina es una hormona que favorece la angiogénesis.

Prolactina

Es una hormona sintetizada en la hipófisis anterior que tiene un papel importante en la lactancia y también participa en procesos fisiopatológicos de la piel. En la piel existen células con receptores para prolactina en los queratinocitos, glándulas sudoríparas, fibroblastos dérmicos y en los folículos pilosos¹⁶.

Esta hormona es inhibidora del crecimiento del pelo, reduce la proliferación e incrementa la apoptosis de los queratinocitos del folículo piloso. Altas dosis de prolactina inhiben el crecimiento de los folículos pilosos y los cambia de fase anágena a catágena¹⁷.

Por otra parte, en la glándula sebácea estimula la producción de sebo. El tratamiento con agonistas dopaminérgicos, que inhiben la secreción de prolactina, reduce la producción de sebo, lo cual se atribuye a la disminución de andrógenos además de la de prolactina¹⁸.

Hormona del crecimiento

Es sintetizada en la hipófisis anterior y a nivel hepático estimula la producción del factor de crecimiento de la insulina de tipo 1 (IGF-1). Ambas participan en la diferenciación del bulbo piloso y la glándula sebácea los cuales tienen receptores para las dos hormonas¹⁹.

Estas hormonas incrementan la producción de sebo estimulando al sebocito mediante mecanismos distintos. Al disminuir los niveles de estas hormonas, también disminuye la producción de sebo. En la mitad de la adolescencia la baja producción de sebo se asocia con una baja cantidad de estas hormonas. En el acné se ha relacionado a los andrógenos con el aumento de la producción de sebo, aunque cuando disminuye la sebogénesis por disminución de la hormona de crecimiento y la IGF-1 los niveles de andrógenos se mantienen elevados²⁰.

Otras importantes acciones de estas hormonas son acelerar la reparación tisular de heridas, al aumentar el depósito de colágeno en la dermis, favorecer la migración de los queratinocitos y la proliferación de los fibroblastos. En modelos animales la supresión de la expresión del gen de la hormona de crecimiento produce signos de envejecimiento precoz de la piel con menos colágeno, aumento del tejido adiposo y atrofia de las glándulas sebáceas. En los humanos con deficiencia de esta hormona se produce una piel seca, arrugada y atrófica. Por otra parte, en enfermos con acromegalia, el aumento de la hormona de crecimiento se asocia a un aumento de la sebogénesis^{1, 21}.

Hormonas tiroideas

Las diversas hormonas tiroideas cumplen un importante papel en diversas funciones de la piel. Analizaremos las acciones de la hormona liberadora de tirotropina, la estimulante de la tiroides, la triyodotironina (T3) y la tetrayodotironina (T4).

a. Tirotropina

Los folículos pilosos del cuero cabelludo expresan la hormona liberadora de tirotropina y su receptor. Esta hormona promueve el crecimiento del cabello, prolonga el anágeno y antagoniza el catágeno inhibiendo al factor de crecimiento tisular (TGF- α 2), el cual es un inductor de la regresión del folículo piloso. También aumenta la proliferación e inhibe la apoptosis de los queratinocitos del folículo piloso y además favorece la pigmentación del cabello^{22, 23}.

La tirotropina regula la expresión de prolactina y su receptor en algunos componentes de la piel. En los folículos pilosos, la administración de tirotropina aumenta la inmunorreactividad para la prolactina y su receptor²²⁻²⁶.

b. Hormona estimulante de la tiroides (TSH)

La TSH estimula la diferenciación y al parecer también la proliferación de los queratinocitos²⁷. Los folículos pilosos tienen receptores para la TSH, la cual aumenta la expresión de actina en el músculo liso y modula la expresión de genes de la queratina 5, los cuales actúan como protectores del daño del pelo, sea este mecánico o no²⁸.

c. Triyodotironina (T3) y Tetrayodotironina (T4)

Estas hormonas tiroideas aumentan la proliferación de los queratinocitos de la matriz y reducen su apoptosis²⁹. En folículos pilosos la T4 prolonga la duración del anágeno, posiblemente a través de la disminución de TGF- α 2.

Por otra parte, tanto la T3 como la T4 estimulan la síntesis de melanina en el folículo piloso³⁰.

Hormona liberadora de corticotropina (CRH), proopiome-lanocortina (POMC) y péptidos relacionados

La hormona liberadora de hormona adrenocorticotropa u hormona liberadora de corticotropina (CRH) es una hormona peptídica y un neurotransmisor involucrado en la respuesta al estrés, es la encargada de activar una serie de hormonas y péptidos de acción hormonal relacionados al activar la producción en el hipotálamo de la proopiome-lanocortina (POMC), un

polipéptido precursor de otras proteínas, fundamentalmente hormonas³¹.

Diversas hormonas y péptidos de acción hormonal son activados en el hipotálamo por la estimulación de la hormona liberadora de corticotropina. La proopiomelanocortina activa la hormona melanoestimulante gamma, el ACTH y la lipotropina beta. El ACTH activa la producción de la hormona melano estimulante alfa y al péptido intermedio semejante a la corticotropina. La lipotropina beta activa endorfina beta y la lipotropina gamma a su vez activa la hormona melanoestimulante beta.

En situaciones de estrés, el eje hipotálamo-hipófisis-adrenal es activado por la corticotropina, la cual induce la liberación de péptidos derivados de la proopiomelanocortina, entre los que se encuentran una de las tres variedades de la hormona melanocito estimulante (γ -MSH), la β -lipotropina³¹.

La ACTH se une a su receptor en la glándula suprarrenal e induce la liberación de cortisol. A su vez es precursora de la α -MSH y del péptido del lóbulo intermedio semejante a la corticotropina, o CLIP (del inglés: *corticotropin-like intermediate peptide*), que es un neuropéptido corto secretado por las células corticotropas del adenohipófisis³¹.

Por otra parte, la β -lipotropina es la precursora de la β -endorfina y de la γ -lipotropina, la cual es a su vez precursora de la β -MSH.

En la piel humana se ha demostrado expresión del gen y de su receptor, así como también la producción de corticotropina³².

Diversas señales cutáneas de estrés activan la producción de corticotropina por los nervios dérmicos³³.

Tanto en piel sana como en enfermedades tales como melasma, carcinoma, queloides, psoriasis y alopecia cicatrizante existe la expresión del gen y la producción de proopiomelanocortina, además de su procesamiento a ACTH, MSH y β -endorfina³⁴. La expresión de estas hormonas está determinada por factores fisiológicos como la fase en el ciclo del cabello, la exposición a radiación ultravioleta, la liberación de citoquinas y otros mediadores³⁵.

Los péptidos derivados de la proopiomelanocortina estimulan la pigmentación de la piel. Los efectos de estos péptidos se llevan a cabo a través de la activación de los receptores de ACTH y MSH. En la vaina externa del pelo, en donde controla la síntesis de melanina y la pigmentación del folículo piloso, existe inmunorreactividad para ACTH y estimulación de la producción de cortisol³⁶.

Las mutaciones en el gen que codifica al receptor de melanocortina MC-R1 se manifiestan con defectos en pigmentación de la piel y el cabello, evidenciando la importancia de los efectos

de estas hormonas en la pigmentación. La glándula sebácea también es un órgano blanco de los péptidos derivados de la hormona proopiomelanocortina^{37, 38}.

Los péptidos derivados de la hormona proopiomelanocortina participan activamente en la regulación de la secreción sebácea. Los sebocitos expresan receptores para MSH, ACTH y β -endorfina³⁸. La ACTH y la MSH estimulan la lipogénesis y secreción de sebo. La β -endorfina suprime la proliferación de los sebocitos e induce la síntesis de lípidos³⁹.

Las glándulas sebáceas son capaces de sintetizar colesterol de novo a partir de acetato, el cual es utilizado para la formación de membranas celulares y es secretado en el sebo. El colesterol sintetizado por las células sebáceas puede servir como sustrato para la síntesis de hormonas esteroideas y se ha demostrado síntesis de cortisol en estas células a partir de pregnenolona⁴⁰.

Otras hormonas

a. Hormona paratiroidea

Es producida en diferentes tejidos, incluyendo la piel, donde es producida por los queratinocitos.

La hormona paratiroidea estimula la producción del factor de crecimiento de queratinocitos, también conocido como factor de crecimiento de fibroblastos el cual funciona como un estimulador del crecimiento y diferenciación de las células epiteliales. Este factor regula el crecimiento y diferenciación de los queratinocitos y también de los fibroblastos dérmicos⁴¹.

b. Leptina

Es una hormona producida por los adipocitos, que regula el peso corporal mediante la supresión del apetito y la estimulación del gasto energético. Su concentración en suero y la expresión de su gen se correlacionan con el contenido de tejido adiposo⁴².

En la piel cumple diversas funciones tales como la preservación y regeneración de la misma, así como la progresión del ciclo del cabello. Promueve la cicatrización de heridas y modula el crecimiento del pelo al incrementar la actividad mitocondrial. Se ha relacionado con la inhibición del envejecimiento cutáneo⁴³.

c. Factores de crecimiento

Existen dos tipos de factores, los que estimulan y otros que inhiben la proliferación y migración de queratinocitos. En el primer grupo se encuentran el factor de crecimiento epidérmico, el factor de crecimiento de fibroblastos, el factor de crecimiento de hepatocitos, el factor de crecimiento nervioso, el IGF, el fac-

tor de crecimiento de granulocitos-macrófagos y la endotelina 1. Los inhibidores incluyen la superfamilia del factor transformante del crecimiento β (TGF- β) y el interferón α ⁴⁴.

FUNCION METABÓLICA.

Metabolismo de la vitamina D y el calcio

La vitamina D es la encargada de la absorción y metabolismo del calcio y fósforo. Se encuentra en algunos alimentos como la clara de huevo y los pescados azules (especialmente el aceite de hígado) como el salmón, las sardinas y el atún. Pero la mayor fuente de esta vitamina es sin duda la piel sometida a la exposición regular a la luz del sol.

Esta vitamina se sintetiza en la piel por acción de la luz ultravioleta solar, de 290 a 320 nm, mediante una reacción fotoquímica que transforma el 7-dehidrocolesterol en provitamina D3 o colecalciferol y el ergocalciferol o vitamina D2. Esta conversión está regulada por la pigmentación y queratinización del estrato superior de la misma. También pueden formarse otros compuestos inactivos dependiendo de la longitud de onda UV y de la duración de la irradiación⁴⁵.

Una vez sintetizado, el colecalciferol se une a una proteína transportadora en la sangre, la DBP (Vitamin D Binding Protein). En el hígado se capta la vitamina D procedente de la piel y también la procedente de la dieta, absorbida en el intestino y transportada por los vasos linfáticos, donde es procesada a 25-hidroxicolecalciferol (25-OHD), calcidiol o calcifediol o 25-hidroxi-vitamina-D3, mediante la acción de la enzima 25-hidroxilasa y es excretada por la bilis.

En el riñón se completa la síntesis y se obtiene la vitamina activa, mediante la acción de la enzima 1 α -hidroxilasa, que transforma el calcidiol en la 1- α , 25-dihidroxicolecalciferol (1 α ,25-(OH)₂D₃ o 1,25 dihidroxivitamina D3), también conocida como calcitriol que es la forma activa de la vitamina D. El ergocalciferol sigue una ruta similar y en el riñón se convierte en 1 α -25-dihidroxivitamina D2 o 24R,25-dihidroxivitamina D3. Este paso depende de la situación metabólica del organismo: la enzima que cataliza esta reacción, hidroxilasa, está regulada extracelularmente por calcio, fosfato y paratohormona⁴⁶.

La vitamina D lleva a cabo sus acciones a través de la unión a su receptor nuclear que reconoce secuencias específicas en el ADN de genes blancos denominadas elementos de respuesta para vitamina D⁴⁷.

Los queratinocitos, las células de Langerhans, los macrófagos, los sebocitos y los melanocitos poseen enzimas para sintetizar la vitamina D. *In vitro* la vitamina D suprime la proliferación de las células sebáceas y modula su ciclo celular⁴⁸.

En la piel la vitamina D disminuye la proliferación de los queratinocitos y favorece su diferenciación. Los mecanismos responsables de los efectos de la vitamina D involucran la modulación de la expresión de genes responsables de la diferenciación de queratinocitos y mitógenos.

La vitamina D también tiene un efecto protector evitando la producción de dímeros de pirimidina-ciclobutano y la apoptosis de queratinocitos inducida por la luz ultravioleta. Es una protectora contra el estrés oxidativo ya que inhibe las proteinquinas activadas por el estrés como c-Jun N, y p38 así como la activación de la caspasa 3 de los queratinocitos.

Esta vitamina también participa en la defensa antimicrobiana y en la regulación de la respuesta inmunológica cutánea. Es una vitamina reguladora de la respuesta inmune innata antimicrobiana combinando péptidos antimicrobianos catiónicos, α y β defensinas y catelicidinas. En la respuesta inmune específica, inhibe la maduración de las células dendríticas y favorece un fenotipo que suprime la actividad de las células T. Después de la estimulación con antígenos suprime la expresión de moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad II, estimula la producción de interleuquina 10 y disminuye la de interleuquina 12, lo cual resulta en la supresión de la respuesta inmune de las células T^{49, 50}.

El calcio es el mineral más abundante en el cuerpo humano. Un adulto por término medio tiene alrededor de 1 kg, 99% de él en el esqueleto. Su metabolismo en el organismo está regulado por la vitamina D, la hormona paratiroidea y la calcitonina. El único verdadero órgano regulador es la glándula paratiroides. Las glándulas paratiroides están ubicadas detrás del tiroides, y producen la hormona paratiroidea en respuesta a los bajos niveles de calcio. Las células parafoliculares de la tiroides producen calcitonina en respuesta a los elevados niveles de calcio, pero su importancia es mucho menor que el de PTH.

El efecto biológico del calcio está determinado por el calcio ionizado, que participa en la conservación de la integridad de las mucosas, la adherencia celular y en funciones de las membranas celulares individuales.

Su papel fundamental es en el metabolismo óseo. El hueso sirve como un importante punto de partida para el almacenamiento de calcio, ya que contiene el 99% del calcio del cuerpo. El calcio es liberado del hueso por la hormona paratiroidea. La calcitonina estimula la incorporación de calcio en los huesos, si bien este proceso es en gran medida independiente de la calcitonina. El bajo consumo de calcio también puede ser un factor de riesgo en el desarrollo de la osteomalasia, alteraciones del crecimiento, dolores óseos, osteoporosis y alteraciones dentarias^{51, 52}.

Otra función del calcio iónico es en la excitación y contracción muscular. Es esencial en el acoplamiento entre excitación y conducción en el músculo cardíaco, así como en la conducción de impulsos eléctricos en algunas zonas del corazón, especialmente en el área auriculoventricular. También participa en la coagulación sanguínea⁵³.

El calcio se requiere para la exocitosis y participa en la activación de las secreciones; casi todas las glándulas exocrinas y endocrinas. Se requiere calcio para la liberación de adrenalina y noradrenalina a partir de la médula suprarrenal, neurotransmisores en sinapsis para la liberación de histamina por las células cebadas, entre otras diversas acciones⁵⁴.

En la piel, el calcio es un regulador y modulador de la proliferación celular en la epidermis. Modula la proliferación y diferenciación de queratinocitos y participa en las etapas tardías de la cicatrización. Tiene efectos en proteínas que son importantes reguladoras del daño tisular, como calmodulina y caderina, y está involucrado en la reparación de heridas por su papel en la homeostasia como factor IV⁵⁵⁻⁵⁷.

Para mejorar el funcionamiento de la bomba del calcio se requiere incrementar la ingesta de potasio, ya sea a través de la dieta o con un suplemento de este mineral. Alimentos especialmente ricos en potasio son frutas, verduras de hoja verde, papas, coliflor, legumbres, apio, tomates, pepinos y berenjenas. También es necesario disminuir al máximo la sal y evitar alimentos salados como maní, patatas fritas, aceitunas, etc. Se ha comprobado que el té, café, vino y chocolate impiden el buen funcionamiento del transporte de iones a través de la membrana celular induciendo la acumulación de sodio y calcio.

Las deficiencias de magnesio y cinc disminuyen aún más la actividad del mecanismo de transporte del calcio. En las personas con riesgo de osteoporosis se recomienda por tanto un complejo de vitaminas y minerales que incluya como mínimo 500 mg de magnesio y 15 mg de cinc, además de boro, sílice, el complejo B y vitaminas A, D, C y E⁵⁷.

Referencias bibliográficas

- Valdés-Rodríguez R, Torres-Álvarez B, González-Muro J, Almeda-Valdés P. La piel y el sistema endocrinológico. *Gac Med Mex.* 2012; 148 (2):162-168.
- Verdier-Sévrain S, Bonté F, Gilchrist B. Biology of estrogens in skin: implications for skin aging. *Exp Dermatol.* 2006; 15(2):83-94.
- Callens A, Valliant L, Lecomte P, Berson M, Gall Y, Lorette G. Does hormonal skin aging exist? A study of the influence of different hormone therapy regimens on the skin of postmenopausal women using non-invasive measurement techniques. *Dermatology.* 1996; 193(4):289-294.
- Ashcroft GS, Dodsworth J, van Boxtel E, Tarnuzzer RW, Horan MA, *et al.* Estrogen accelerates cutaneous wound healing associated with an increase in TGF-beta1 levels. *Nat Med.* 1997; 3(11):1209-1015.
- Quatresooz P, Pieard-Franchimont C, Gaspard U, Pieard GE. Skin climacteric aging and hormone replacement therapy. *J Cosmet Dermatol.* 2006; 5(1):3-8.
- Jee SH, Lee SY, Chiu HC, Chang CC, Chen TJ. Effects of estrogen and estrogen receptor in normal human melanocytes. *Biochem Biophys Res Commun.* 1994; 199(3):1407-1412.
- Sawaya ME, Price VH. Different levels of 5alpha-reductase type I and II, aromatase, and androgen receptor in hair follicles of women and men with androgenetic alopecia. *J Invest Dermatol.* 1997; 109(3):296-300.
- Lynfield YL. Effect of pregnancy on the human hair cycle. *J Invest Dermatol.* 1960; 35:323-327.
- Lai JJ, Chang P, Lai KP, Chen L, Chang C. The role of androgen and androgen receptor in skin-related disorders. *Arch Dermatol Res.* 2012; 304(7):499-510.
- Zouboulis CC, Chen WC, Thornton MJ, Qin K, Rosenfield R. Sexual hormones in human skin. *Horm Metab Res.* 2007; 39(2):85-95.
- Rosenfield RL. Hirsutism and the variable response of the pilosebaceous unit to androgen. *J Invest Dermatol Symp Proc.* 2005; 10(3):205-208.
- Kao JS, Garg A, Mao-Qiang M, Crumrine D, Ghadially R, *et al.* Testosterone perturbs epidermal permeability barrier homeostasis. *J Invest Dermatol.* 2001; 116(3): 443-451.
- Carmina E, AJ Godwin, Stanczyk FZ, JS Lippman, Lobo RA. The association of serum androsterone glucuronide with inflammatory lesions in women with adult acne. *J Endocrinol Invest.* 2002; 25(9):765-768.
- Liu Y, Petreaca M, Martins-Green M. Cell and molecular mechanisms of insulin-induced angiogenesis. *J Cell Mol Med.* 2009; 13(11-12):4492-504.
- Philpott MP, Sanders DA, Kealey T. Effects of insulin and insulin-like growth factors on cultured human hair follicles: IGF-I at physiologic concentrations is an important regulator of hair follicle growth in vitro. *J Invest Dermatol.* 1994; 102(6):857-861.
- Foitzik K, Langan EA, Paus R. Prolactin and the skin: a dermatological perspective on an ancient pleiotropic peptide hormone. *J Invest Dermatol.* 2009; 129(5):1071-1087.
- Foitzik K, Krause K, Conrad F, Nakamura M, Funk W, *et al.* Human scalp hair follicles are both a target and a source of prolactin, which serves as an autocrine and/or paracrine promoter of apoptosis-driven hair follicle regression. *Am J Pathol.* 2006; 168(3):748-756.
- Zouboulis CC. The sebaceous gland. *Hautarzt.* 2010; 61(6):467-468.
- Deplewski D, Rosenfield RL. Role of hormones in pilosebaceous unit development. *Endocr Rev.* 2000; 21(4): 363-392.
- Deplewski D, Rosenfield RL. Growth hormone and insulin-like growth factors have different effects on sebaceous cell growth and differentiation. *Endocrinology.* 1999; 140(9): 4089-4094.
- Póvoa G, Diniz LM. O Sistema do Hormônio de Crescimento: interações com a pele. *An Bras Dermatol.* 2011; 86(6):1159-1165.
- Makrantonaki E, Schönknecht P, Hossini AM, Kaiser E, Katsouli MM, *et al.* Skin and brain age together: The role of hormones in the ageing process. *Exp Gerontol.* 2010; 45(10):801-813.

23. Gáspár E, Hardenbicker C, Bodó E, Wenzel B, Ramot Y, *et al.* Thyrotropin releasing hormona (TRH): a new player in human hair-growth control. *FASEB J.* 2010; 24(2):393-403.
24. Paus R. A neuroendocrinological perspective on human hair follicle pigmentation. *Pigment Cell Melanoma Res.* 2011; 24(1):89-106.
25. Langan EA, Ramot Y, Hanning A, Poeggeler B, Biró T, *et al.* Thyrotropin-releasing hormone and oestrogen differentially regulate prolactin and prolactin receptor expression in female human skin and hair follicles in vitro. *Br J Dermatol.* 2010; 162(5):1127-1131.
26. Bodó E, Kany B, Gáspár E, Knüver J, Kromminga A, *et al.* Thyroid-stimulating hormone, a novel, locally produced modulator of human epidermal functions, is regulated by thyrotropin-releasing hormone and thyroid hormones. *Endocrinology.* 2010; 151(4):1633-1642.
27. Bodó E, Kromminga A, Biró T, Borbíró I, Gáspár E, *et al.* Human female hair follicles are a direct, nonclassical target for thyroid-stimulating hormone. *J Invest Dermatol.* 2009; 129(5):1126-1139.
28. Ramot Y, Paus R, Tiede S, Zlotogorski A. Endocrine controls of keratin expression. *Bioessays.* 2009; 31(4):389-399
29. Hall PF. The influence of hormones on melanogenesis. *Australas J Dermatol.* 1969; 10:125-139
30. Aguilera G. Corticotropin releasing hormone, receptor regulation and the stress response. *Trends Endocrinol Metab.* 1998; 9(8):329-336.
31. Slominski A, Ermak G, Mazurkiewicz JE, Baker J, Wortsman J. Characterization of corticotrophin-releasing hormone (CRH) in human skin. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998; 83(3):1020-1024.
32. Slominski A, Wortsman J, Luger T, Paus R, Solomon S. Corticotropin releasing hormone and proopiomelanocortin involvement in the cutaneous response to stress. *Physiol Rev.* 2000; 80(3):979-1020.
33. Wakamatsu K, Graham A, Cook D, Thody JD. Characterisation of ACTH peptides in human skin and their activation of melanocortin-1 receptor. *Pigment Cell Res.* 1997; 10(5):288-297.
34. Slominski A, Paus R, Wortsman J. On the potential role of proopiomelanocortin in skin physiology and pathology. *Mol Cell Endocrinol.* 1993; 93(1):C1-6.
35. Slominski A, Wortsman J, Mazurkiewicz JE, Matsuoka L, Dietrich J, *et al.* Detection of proopiomelanocortin-derived antigens in normal and pathologic human skin. *J Lab Clin Med.* 1993; 122(6):658-666.
36. Valverde P, Healy E, Jackson I, Rees JL, Thody AJ. Variants of melanocyte-stimulating hormone receptor gene are associated with red hair and fair skin in humans. *Nature Genet.* 1995; 11(3):328-330.
37. Zhang L, Anthonavage M, Huang Q, Li W, Eisinger M. Proopiomelanocortin peptides and sebogenesis. *Ann NY Acad Sci.* 2003; 994:154-161.
38. Zouboulis CC, Bôhm M. Neuroendocrine regulation of sebocytes: A pathogenetic link between stress and acne. *Exp Dermatol.* 2004; 13 (Suppl 4):31-35.
39. Hannen RF, Michael AE, Jaulim A, Bhogal R, Burrin JM, *et al.* Steroid synthesis by primary human keratinocytes; implications for skin disease. *Biochem Biophys Res Commun.* 2011; 404(1):62-67.
40. Blomme EA, Sugimoto Y, Lin YC, Capen CC, Rosol TJ. Parathyroid hormone-related protein is a positive regulator of keratinocyte growth factor expression by normal dermal fibroblasts. *Mol Cell Endocrinol.* 1999; 152(1-2):189-197.
41. Galic S, Oakhill JS, Steinberg GR. Adipose tissue as an endocrine organ. *Mol Cell Endocrinol.* 2010; 316(2):129-139.
42. Poeggeler B, Schulz C, Pappolla MA, *et al.* Leptin and the skin: a new frontier. *Exp Dermatol.* 2010; 19(1):12-18.
43. Shirakata Y. Regulation of epidermal keratinocytes by growth factors. *J Dermatol Sci.* 2010; 59(2):73-80.
44. Loser K, Beissert S. Regulation of cutaneous immunity by the environment: an important role for UV irradiation and vitamin D. *Int Immunopharmacol.* 2009; 9(5):587-589.
45. Norman AW. The history of the discovery of vitamin D and its daughter steroid hormone. *Ann Nutr Metab.* 2012; 61(3):199-206.
46. Lehmann B, Querings K, Reichrath J. Vitamin D and skin: new aspects for dermatology. *Exp Dermatol.* 2004; 13(Suppl 4):11-15.
47. Krämer C, Seltmann H, Seifert M, Tilgen W, Zouboulis CC, Reichrath J. Characterization of the vitamin D endocrine system in human sebocytes in vitro. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2009; 113(1-2):9-16.
48. Reichrath J, Lehmann B, Carlberg C, Varani J, Zouboulis CC. Vitamins as hormones. *Horm Metab Res.* 2007; 39(2):71-84.
49. De Haes P, Garmyn M, Degreef H, Vantieghem K, Bouillon R, *et al.* 1,25-Dihydroxyvitamin D3 inhibits ultraviolet B-induced apoptosis, Jun kinase activation, and interleukin-6 production in primary human keratinocytes. *J Cell Biochem.* 2003; 89(4):663-673.
50. Nieves JW. Skeletal effects of nutrients and nutraceuticals, beyond calcium and vitamin D. *Osteoporos Int.* 2012 Nov 14. (En prensa)
51. Nieves JW, Mosner M, Silverstein S. Osteoporosis. *N Y State Dent J.* 2012 Jun-Jul; 78(4):30-35.
52. Marks AR. Calcium cycling proteins and heart failure: mechanisms and therapeutics. *J Clin Invest.* 2013; 123(1):46-52
53. Ambudkar IS. Polarization of calcium signaling and fluid secretion in salivary gland cells. *Curr Med Chem.* 2012; 19(34):5774-5781.
54. Hennings H, Michael D, Cheng C, Steinert P, Holbrook K, *et al.* Calcium regulation of growth and differentiation in mouse epidermal cells in culture. *Cell.* 1980; 9(1):245-254.
55. Hunt TK, Hopf H, Hussain Z. Physiology of wound healing. *Adv Skin Wound Care.* 2000; 13(Suppl 2): 6-11.
56. Lansdown AB. Calcium: a potential central regulator in wound healing in the skin. *Wound Repair Regen.* 2002; 10(5): 271-285.
57. Nieves JW. Skeletal effects of nutrients and nutraceuticals, beyond calcium and vitamin D. *Osteoporos Int.* 2012 (En prensa)

Alopecia Androgenética Femenina. Etiología y diagnóstico.

Francisco Camacho M.

Catedrático de Dermatología de la Facultad de Medicina de Sevilla.

Jefe del Departamento de Dermatología del Hospital Universitario Virgen Macarena de Sevilla.

Resumen

La alopecia de patrón femenino es un problema clínico cada día más frecuente en las mujeres. El cuadro clínico de la alopecia androgenética femenina (FAGA) típica comienza con una específica "pérdida difusa de cabellos de las regiones parietal y frontovertical respetando la línea de implantación frontal". Ludwig llamó a este proceso "rarefacción". En la clasificación de Ludwig se describieron tres grados o tipos progresivos de FAGA. Grado I o mínimo, grado II o moderado y grado III o intenso. Ludwig también describió la alopecia androgenética femenina de patrón masculino que debe ser subclasificada de acuerdo con la graduación de Ebling; es decir, FAGA.M desde grado I a V. Generalmente se observa en mujeres con niveles de testosterona elevados o con hipersensibilidad del órgano diana a esta hormona. La FAGA.M puede observarse en cuatro situaciones: síndrome de persistencia de la adrenarquía, alopecia por tumor suprarrenal u ovárico, alopecia posmenopáusica y alopecia involutiva. Hay otras propuestas de clasificación como la Olsen que considera la alopecia de patrón femenino de dos tipos: de comienzo precoz o tardío y cada uno de ellos con o sin exceso de andrógenos. El diagnóstico debe efectuarse con la historia clínica, exploración con el "signo del arrancamiento", signo de la tracción, trichoscan®, tricoscopia, test del lavado y tricograma, y con test bioquímicos, especialmente determinaciones androgénicas. Como en el varón, la alopecia femenina causa importantes problemas psicológicos a la mujer, siendo la depresión el síntoma más constante. Con frecuencia se asocia a efluvio telogénico crónico y alopecia frontal fibrosante.

Palabras clave: Alopecia de patrón femenino, alopecia androgenética femenina, tricoscopia, trichoscan®, tricograma, asociaciones, síntomas psicológicos.

Summary

Female pattern hair loss is a clinical problem which every day is more common in women. The clinical picture of typical female androgenetic alopecia (FAGA) begins with a specific "diffuse loss of hair from the parietal or frontovertical areas with an intact frontal hair implantation line". Ludwig called this process "rarefaction". In the Ludwig's classification three degrees or progressive type of FAGA were described: grade I or minimal, grade II or moderate and grade III or severe. Ludwig also described female androgenetic alopecia of male pattern that should be sub-classified according to Ebling's degrees; that is to say, FAGA.M from grade I to V. It is usually seen in women with increased testosterone levels, or with a hypersensitivity of the target organ to this hormone. FAGA.M may be present in four situations: persistence adrenarache syndrome, alopecia due to an adrenal or an ovarian tumor, post-hysterectomy and as an involutive alopecia. There were other proposal of classification as the most recent Olsen's classification of female pattern hair loss (FPHL) with two types: of early and late onset and in each one with or without androgens excess. Diagnosis must be made by clinical history, clinical examination with the "pull-out sign", "tug sign", trichoscan®, trichoscopy, wash test and trichograms and laboratory test, especially androgenic determinations. FPHL causes important psychological problems in women, being depression the most constant symptom. Frequently, FPHL is associated with chronic telogen effluvium and frontal fibrosing alopecia.

Key words. Female pattern hair loss, female androgenetic alopecia, trichoscopy, trichoscan®, trichogram, associations, psychological symptoms.

Correspondencia: Francisco Camacho M.

Correo electrónico: camachodp@medynet.com

1.- Concepto.

La alopecia en la mujer es genéticamente multifactorial contribuyendo a su fenotipo tanto mecanismos andrógeno-dependientes como independientes. Cuando se presenta con elevación de andrógenos se conoce como “**alopecia androgénica femenina**” (FAGA: *Female AndroGenetic Alopecia*), y cuando no depende de ellos la llamamos simplemente “**alopecia femenina**” (AF). Pero además, la mujer puede presentar alopecia con elevación o no de andrógenos antes o después de la menopausia, por lo que la clasificación actual de la alopecia femenina es la propuesta por Elise Olsen¹, conocida como “**pérdida de cabello con patrón femenino**” (FPHL: *Female Pattern Hair Loss. APF*) (Tabla 1) consta de una forma precoz/premenopáusica, que incluiría la alopecia en niñas, y otra tardía/posmenopáusica y dentro de ellas con o sin aumento de andrógenos. Esta clasificación tiene la ventaja de que determina una orientación terapéutica.

Tabla 1

Alopecia femenina (FPHL. APF)

Alopecia de comienzo precoz (premenopáusica)

Con exceso de andrógenos
Sin exceso de andrógenos

Alopecia de comienzo tardío (posmenopáusica)

Con exceso de andrógenos
Sin exceso de andrógenos

2.- Clasificaciones aceptadas de la AF. Cuadros clínicos.

2.1. Clasificación hiperandrogénica de Ludwig (FAGA).

Desde Ludwig admitimos tres grados, estadios, etapas o tipos progresivos de FAGA (Figura 1)²⁻⁵, siempre relacionados con moderado incremento de andrógenos circulantes o mayor sensibilidad en el órgano diana folicular:

a. FAGA grado I (mínima): Se considera la FAGA de comienzo. Hay un perceptible adelgazamiento de los cabellos de la porción anterior de la “corona”. La mujer suele ocultar el área de rarefacción frontovertical con el peinado y, para demostrarla, será preciso peinar hacia adelante los cabellos dejando entonces al descubierto una alopecia de la región centroparietal anterior con la línea frontal conservada (Figura 2a). Este tipo de alopecia suele comprobarse en jóvenes con síndrome SAHA, habitualmente ovárico, y se acompaña de



Figura 1

Esquema de Ludwig de la alopecia androgénica femenina. Tres grados progresivos de pérdida de cabellos.

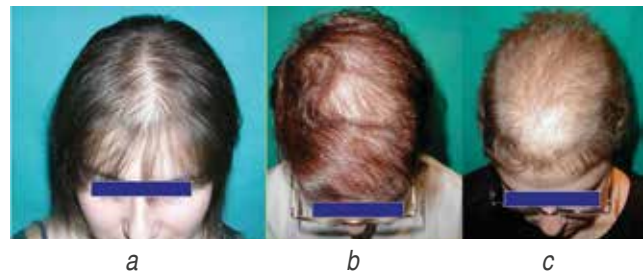


Figura 2

FAGA. (a) FAGA.I. Alopecia frontovertical que respeta la línea de implantación frontal, mínima. (b) FAGA. II. Moderada alopecia frontovertical, que aún puede disimularse con el peinado. (c) FAGA.III. Importante alopecia frontovertical que ya no puede disimularse con el peinado.

otras manifestaciones de hiperandrogenismo como seborrea, acné, hirsutismo, eczemátides y alteraciones menstruales discretas. Como el SAHA es un marcador de hiperandrogenismo cutáneo, estas mujeres no suelen mostrar alteraciones de la bioquímica sanguínea o los niveles androgénicos están en los límites altos de normalidad.

b. FAGA grado II (moderada): Con el paso del tiempo, el área de rarefacción “en corona” se hace más evidente al aumentar el número de cabellos adelgazados y cortos; entonces es ya más difícil, aunque posible, el camuflaje mediante el peinado (Figura 2b). Este patrón de alopecia suele ser marcador de un exceso de andrógenos, generalmente ováricos, pero ya ha pasado del estadio de SAHA o está a punto de convertirse en un hiperandrogenismo. La bioquímica sanguínea puede demostrar exceso de Δ -4-androstendiona (Δ -4-A) y testosterona libre (T), además de glucorónido de androstanediol (GI.A).



Figura 3

Esquema de Olsen de la alopecia femenina. Tres grados progresivos de acentuación de la alopecia frontal en "árbol de Navidad".

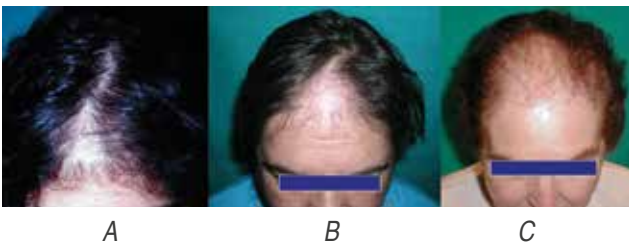


Figura 4

AF con patrón Olsen. (a) Grado I, mínima. (b) Grado II, moderada. (c) Grado III, importante.



Figura 5

FAGA.M. de Ebling. Cinco grados en los que se comprueba el retroceso progresivo de la línea de implantación frontoparietal en M en mujer, hasta alcanzar el grado V de patrón hipocrático.

c. FAGA grado III (intensa): Por último, en algunas mujeres, generalmente perimenopáusicas o menopáusicas, la "corona" llega a la alopecia prácticamente total o "denudación" pero, incluso en este estadio, se mantiene la línea de implantación frontal (Figura 2c). Aunque la mujer se peine tratando de ocultar la alopecia con los cabellos de la banda frontal y de las regiones temporoparietales, no es necesario despeinarla para comprobar su alopecia. Además de en menopáusicas, este tipo de alopecia puede observarse también en mujeres con trastornos ováricos o suprarrenales, tumorales o no, con cifras muy elevadas de Δ -4-A, T, dihidroepiandrosterona sulfato (DHEA-S), a veces de prolactina (P), y siempre de G.I.A.

2.2. Clasificación de Olsen.

Los tres grados de Ludwig descritos son superponibles a los de Olsen (Figura 3), si bien se diferencian en que, además de la rarefacción frontovertical, inmediatamente por detrás de la línea de implantación se comprueba una pérdida más evidente en forma de triángulo, o de "árbol de Navidad", (Figura 4abc) que es mayor en cada graduación¹.

Algunos autores insisten en el patrón clínico diferente de la alopecia sin o con exceso de andrógenos. En el primer caso sería una alopecia difusa central, con acentuación frontal tipos Olsen o Ludwig I, mientras cuando hay exceso de andrógenos el patrón sería el de Ludwig u Olsen II-III y en el caso de FAGA.M, el de Ebling/Hamilton^{3,5}.

Las mujeres con FAGA, consideradas en el patrón Ludwig como Olsen, especialmente en grados II y III, presentan, además, una serie de signos y síntomas:

- * Muchas presentan alopecia no sólo en la región frontovertical sino también en las regiones temporoparietales supraauriculares. Esto es una realidad y por ello siempre hay que explorar estas regiones en toda mujer que consulta por alopecia; es más, a veces es la única o preferente área alopécica.

- * Es frecuente encontrar alopecia difusa en otras regiones pilosas como pubis, axilas y cejas. Lo que sucede es que habitualmente las mujeres no señalan la alopecia de pubis, generalmente por pudor, pero hay que investigarlo.

- * La alopecia, comience a la edad que sea, suele ir precedida de un efluvio telogénico que puede ser episódico o persistente.

- * Sólo en casos muy avanzados de FAGA pueden encontrarse signos de virilización, que han de buscarse. Las AF tipo Olsen no suelen presentar virilización.

- * Un porcentaje elevado de mujeres nota importante seborrea en cuero cabelludo, además de hormigueo, prurito y quemazón.

2.3. Clasificación general de patrones de alopecia androgenética. Alopecia androgenética femenina de patrón masculino (FAGA.M).

Este tipo de alopecia, también descrito por Ludwig en 1977² aunque sólo hizo referencia a los patrones Hamilton IV a VIII, se considera propio de mujeres con niveles de andrógenos circulantes similares a los del varón o con una hipersensibilidad del órgano diana folicular a la hormona. Cuando realizamos la clasificación en 1988⁶ consideramos los patrones Ebling I a V (Figura 5). Es raro encontrar los grados II y III de Ebling, pues si se trata de jóvenes con síndrome de persistencia de la adrenarquía, o SAHA suprarrenal, acostumbran a presentar



Figura 6

FAGA.M. de Ebling. Frontotemporal (a) Grado I. (b) Grado II. (c) Grado III. (d) Grado IV. (e) Grado V. Occipital (f) Grado I. (g) Grado II. (h) Grado III. (i) Grado IV. (j) Grado V.

un simple retraso de la línea de implantación; es decir, un grado I de Ebling (Figura 6 a,f) y si hay una mayor producción de andrógenos porque carezcan de alguna enzima de la vía metabólica del cortisol o andrógenos suprarrenales, como sucede en la mayoría de los casos de hiperplasia suprarrenal congénita por déficit de la enzima 17β -hidroxilasa, la FAGA.M. será grado III (Figura 6 b,c,g,h). Pero si hay una gran producción de andrógenos, generalmente por tumor suprarrenal u ovárico, se producen grados importantes de alopecia que se tendrían que catalogar como grados IV o V de Ebling (Figura 6 d,e,i,j). No debe extrañar, por tanto, que Ludwig tampoco observara casos de FAGA.M.II o III y que no los comentara en su trabajo.

Es de mucho interés en la práctica tricológica pues cuando el grado de la FAGA.M sea I, es decir sólo de retraso de la línea de implantación frontotemporal, habrá que pensar en patología funcional, mientras que cuando sea IV o V habrá que pedir urgentemente analítica y, de conformidad con ésta, solicitar pruebas de diagnóstico por imagen a fin de localizar la neoplasia.

Clásicamente se considera que este tipo de FAGA se produce también en alopecia hipoestrogénicas, ya sea poshisterectomía o involutivas. Aunque realmente el final de estas mujeres es la FAGA.M, especialmente si tienen el factor genético, en ellas hay un paso progresivo desde la FAGA.II a la FAGA.M.II-III; es decir, se produciría una pérdida gradual de la franja pilosa que existía en la región frontovertical.

2.4. Situaciones en las que una mujer puede presentar alopecia tipo FAGA.M.

De conformidad con lo indicado anteriormente, consideramos que la FAGA.M. puede presentarse en cinco situaciones⁷: 1. *Síndrome de persistencia de la adrenarquía*. 2. *Alopecia en hiperplasia suprarrenal congénita*. 3. *Alopecia por tumor suprarrenal u ovárico*. 4. *Alopecia poshisterectomía*. 5. *Alopecia involutiva* y quedaría reflejar los patrones FAGA.M.II a IV que se verían en mujeres con una importante eliminación de andrógenos de origen suprarrenal u ovárico y que se suelen comprobar en patologías como hiperplasia suprarrenal, síndrome de Cushing o síndrome de ovarios poliquísticos.

2.4.1. Síndrome de persistencia de la adrenarquía. La adrenarquía surge hacia los 8 años en las niñas y sólo significa la puesta en marcha de la función hormonal debido a la secreción de DHEA y DHEA-S que puede ya manifestarse por la presencia de microcomedones en las zonas propias del acné. Cuando la secreción de hormonas suprarrenales se produce en mayor cantidad, y la DHEA-S circulante se transforma en testosterona, aparece patología de hiperandrogenismo en el folículo. La paciente muestra intensa seborrea, acné pápulo-pustuloso localizado en cara y espalda, hirsutismo generalmente de distribución central, alopecia de patrón masculino con retroceso de la línea de implantación (FAGA.M.I), menstruaciones de ciclos largos e incluso a veces amenorrea y tendencia a la delgadez. Son, por otra parte, jóvenes muy estresadas en las que la patología der-



Figura 7

Alopecia involutiva.

matológica mantiene esta situación⁷. Posteriores investigaciones en pacientes con acné de comienzo tardío y persistente demostraron una clara elevación de los andrógenos adrenales⁸.

2.4.2. Alopecia en hiperplasia suprarrenal congénita (CAH).

La alopecia, como el resto de los signos de hiperandrogenismo suprarrenal, se debe a la deficiencia de las hormonas cortisol y aldosterona y una sobreproducción de andrógenos, siempre en relación con la falta de algunas enzimas necesarias para la producción de estas hormonas, especialmente 21-hidroxilasa y 11- β -hidroxilasa, lo que determina que los esteroides sean “desviados” para convertirse en hormonas androgénicas siendo la más demostrativa la 17-OH-progesterona. Los distintos tipos de CAH son heredados como enfermedades autosómicas recesivas y pueden afectar tanto a niños como a niñas si bien la proporción de niñas es de 5/1, quizás porque pase desapercibido en varones. La alopecia que se produce, tanto en las formas clásicas como en las de comienzo tardío, e incluso críptica, es de retraso de la línea de implantación temporoparietal y en coronilla; es decir, es una FAGA.M que puede llegar a alcanzar el grado III. No obstante, hay un 40% de mujeres con CAH atenuada o de comienzo tardío que suelen presentar una alopecia con un patrón de síndrome de ovarios poliquísticos^{9,10}.

2.4.3. Alopecia por tumor suprarrenal u ovárico. Se produce como consecuencia de una elevación androgénica importante desde una tumoración suprarrenal u ovárica que puede llevar a una FAGA.M.V. También se acompaña de otras manifestaciones de hiperandrogenismo que, como la alopecia, regresan una vez

que la tumoración ha sido extirpada. Estas otras manifestaciones son hirsutismo, con un valor superior a 15 en la escala de Ferriman y Gallwey, amenorrea, cambio en el tono de la voz e incluso modificación de las masas musculares y del contorno corporal.

2.4.4. Alopecia poshisterectomía. Supone una alopecia hipoestrógena que provoca una descompensación del cociente estrógenos/andrógenos. Comienza varios años después de la extirpación ovárica con adelgazamiento difuso del cabello mayor evidencia de la FAGA que previamente pudiera tener. Más adelante se comprueba un retroceso de la línea de implantación frontal convirtiéndose el patrón de alopecia en masculino. No suele mejorar con el aporte complementario de estrógenos.

2.4.5. Alopecia involutiva. Es un tipo de alopecia similar a la del varón, genéticamente determinada, de comienzo variable y probablemente sin dependencia hormonal (Figura 7). En realidad, es una forma de presentación del envejecimiento que afecta al folículo pilosebáceo causado por un proceso celular que afecta la expresión genética. El “proceso de envejecimiento” está en relación con una proteína molecular, más evidente con la edad, que afecta la expresión genética mediante “enmascaramiento” positivo y negativo de los sitios de ERHE importantes para iniciar el crecimiento del pelo. También se ha encontrado que, incluso cuando los andrógenos afectan el crecimiento del pelo, estas otras proteínas no-histona relacionadas con la edad enmascaran y tapan ciertos sitios genéticos con lo que se afectaría el crecimiento celular también propio del envejecimiento. Por tanto, allí puede existir un “punto sin retorno” para estimular el crecimiento del pelo en personas de edad avanzada.

Suele estar en relación con la atrofia general cutánea y con las carencias alimenticias de esta época de la vida. Su presentación es variable pues en algunas familias sucede a partir de los 60 años, en otras sobre los 70-80 años, y en algunas, por no tener condicionamiento genético no se produce¹¹. En una revisión realizada recientemente se ha demostrado que en mujeres americanas con patrón de alopecia femenina se produce una reducción del número de cabellos en un 18,42% en la década de los 70-79 años¹².

La FAGA postmenopáusica, o *adrenopáusica*, también se produce como consecuencia de una alteración funcional de los receptores androgénicos foliculares, genéticamente determinado, puesto que tampoco hay diferencias en los niveles androgénicos séricos. El 63% de estas mujeres tienen un patrón Ludwig y el 37% un patrón Ebling, demostrándose cómo aumenta el patrón masculino a partir de la menopausia. En el Reino Unido el 42% de las mujeres con más de 70 años presentan FAGA.

Hay que dejar en claro que la alopecia involutiva no es lo mismo que la alopecia de la menopausia, ya que la mujer meno-

páusica no tiene por qué presentar una pérdida de pelo, a no ser que la viniera presentando antes; es decir, tuviera predisposición genética, y hubiera un empeoramiento que se notaría especialmente en las regiones temporales y frontovertical; es decir, iría hacia una FAGA¹³.

Si una mujer menopáusica presenta bruscamente una pérdida de pelo no hay que culpar a la menopausia ya que conserva sus ovarios, aunque sean hipofuncionantes, por lo que debe buscarse otra causa de la producción de la alopecia. Las alteraciones pilosas postmenopáusicas son frecuentemente multifactoriales ya que interviene el envejecimiento y también enfermedades concomitantes, factores medioambientales y medicaciones que está tomando, todo ello con un importante impacto en la calidad de los folículos pilosos así como en la predisposición genética de la alopecia femenina¹³. Por ello, antes señalábamos que una pérdida repentina de pelo en mujer postmenopáusica debe investigarse por la posibilidad de presencia de tumores virilizantes.

Y un aspecto que creemos hay que desarrollar aquí, y no esperar a la parte de "alteraciones psicológica de la AF", es el de la repercusión sobre la calidad de vida de la pérdida de cabello, e incluso la presencia de vello no deseado en la cara, en la mujer premenopáusica. Es tal su interés que se ha creado un cuestionario para ellas que se conoce como *MENQOF (Menopause Quality of Life)* y que ya ha sido aplicado a grandes grupos de mujeres, en varias partes del mundo, demostrando siempre el efecto negativo de la alopecia sobre este test de calidad de vida.

2.5. Situaciones en las que una mujer puede presentar alopecia tipo FAGA que evolucione hasta una FAGA.M.III-IV.

Serían síndromes hiperandrogénicos ováricos. Comentaremos el síndrome de los ovarios poliquísticos (SOP), el síndrome HAIRAN y la hipertesis ovárica.

2.5.1. Síndrome de los ovarios poliquísticos (SOP). Este síndrome, descrito por Stein y Leventhal en 1935, se caracteriza por infertilidad, amenorrea secundaria o alteraciones menstruales y, ocasionalmente, por obesidad, y se presenta en mujeres con grandes ovarios poliquísticos. Bioquímicamente puede comprobarse un aumento de estrona y testosterona hasta valores 30-200 veces más altos, una disminución de la hormona foliculoestimulante (FSH) y un aumento de la hormona luteinizante (LH), llegando el cociente LH/FSH a ser mayor de 3^o; no obstante, hoy no se considera marcador, aunque lo presentan el 95% de las mujeres con SOP¹⁰. En ocasiones pueden estar aumentados los niveles de prolactina sérica.

Hay dos formas: tipo I o primitiva y tipo II o Stein atípico.

La *forma típica, tipo I o primitiva*, se hereda con un patrón autosómico dominante. Después de una menarquía normal, la paciente desarrolla una amenorrea persistente que se acompaña de virilización y esterilidad. En el 70% de los casos se comprueba asociación con acné y alopecia, habitualmente de patrón femenino pero que también puede ser de patrón masculino grados II-IV. Además, en el 90% con hirsutismo que es de localización lateral observándose específicamente sobre las superficies laterales de la cara y cuello, mamas, donde puede llegar al grado 4 F-G y también en abdomen que suele ser globuloso. Al menos el 50% de las pacientes presenta obesidad con acantosis nigricans pero no muestran signos de virilización genital. Estas pacientes tienen grandes ovarios de superficie gris perla, cápsula engrosada y quistes con hiperplasia de la teca interna pero sin signos de actividad en la granulosa.

El *tipo II o "síndrome de Stein atípico"* es secundario a procesos patológicos gonadales o generales. Entre las causas gonadales destacan la cirugía ovárica, endometriosis y tumores andrógeno secretantes; entre las generales el CAH de comienzo tardío con déficit de 21-hidroxilasa, 11-hidroxilasa (Figura 8) o 3-β-hidroxiesteroide-deshidrogenasa, los trastornos de la esteroidogénesis que prolongan la adrenarquía, el hipertiroidismo, hiperprolactinemia, tumores suprarrenales andrógeno secretantes, obesidad y resistencia a la insulina. Suelen tener frecuentemente dolores premenstruales, a diferencia del tipo I. La exploración ginecológica es necesaria¹⁰.



Figura 8

FAGA.M.II. en CAH de comienzo tardío con déficit de 21-hidroxilasa.

2.5.2. Síndrome HAIRAN. Se integra también entre los cuadros de ovarios poliquísticos tipo II y en él es normativo observar cuadros de alopecia moderados, habitualmente FAGA.I-II¹⁴, acompañados de hirsutismo lateral grado 2-3 en la escala F-G y ocasionalmente acné, además de la resistencia a la insulina y la acantosis nigricans de los pliegues, en relación con la habitual obesidad. El marcador más importante del HAIRAN es el aumento del glucurónido de androstanodiol¹⁴.

2.5.3. Hipertecosis ovárica. Es un síndrome de morfología ovárica similar al de Stein-Leventhal aunque con mayor proliferación de células tecales y, en consecuencia, hiperproducción de andrógenos, especialmente testosterona. La paciente presenta signos de virilización con alopecia que puede llegar a FAGA.M.I-V dependiendo del tiempo que lleve el cuadro en actividad, hirsutismo mamario y lateral facial grados 2-4 en la escala F-G y también, a veces, franca virilización con voz varonil, clitorimegalia e incremento de la masa muscular. Los niveles séricos de LH y FSH son normales, sin embargo los de estrona están muy elevados¹⁰.

2.6. Otras propuestas de graduación.

Se han intentado otras propuestas de tipificar las alopecias femeninas acercando las graduaciones a las de Ebling; es decir, en cinco grados. Así, se ha efectuado una clasificación en cinco grados de intensidad que pueden ser medidas fotográficamente. Estos cinco grados de intensidad se incluyen en la escala WASS (Women's Alopecia Severity Scale)⁸.

Autores americanos propusieron hace años una escala de ocho grados, similar a la de Hamilton-Norwood, con patrones de visión frontal y lateral, para tipificar la alopecia de las regiones temporoparietales supraauriculares, controladas por ordenador y basada en la "densidad de cabellos por unidad de área"¹¹. No ha tenido mucho éxito entre otras razones porque no todo los tricólogos tienen la posibilidad de medir por ordenador el grado de pérdida de cabellos, y lo que siempre se ha buscado es una graduación fácil como la de Ludwig o la de Elise Olsen. No obstante, como podría ser interesante para el futuro, no hemos querido dejar de citarla.

3.- Otras formas de AF.

Quedan por considerar algunas alopecias, no todas exclusivas de la mujer, que las estudiaremos en este apartado por ser en ellas más frecuentes. No referiremos a las alopecias en niñas, las relacionadas con el parto, con la pérdida de hierro, de vitamina B₁₂, de cinc, de biotina y de biotinidasa, por regímenes hipocalóricos, a los efluvios telogénicos, al aumento de la

fase cenogen y, por último, a la alopecia en anorexia nerviosa, puesto que todas aparejarían en premenopáusicas.

3.1. Alopecia en niñas.

Este tipo de alopecia, que parece más frecuente en niñas¹⁵ probablemente porque la tensión emocional que provoca en los familiares hace que se produzcan mayor número de consultas, puede aparecer sin diferencia de sexo¹⁵. Hay que recordar que Hamilton, en su magnífico y trascendental trabajo de iniciación a las alopecias¹⁶, ya comentó las alopecias en recién nacidos, niños y adolescentes. Señaló que los *recién nacidos* de ambos sexos desarrollaban durante meses una alopecia en región frontal, frontoparietal e incluso en "tonsura", aunque surgían nuevos cabellos en esas áreas hacia el final del primer año de vida o durante el segundo; que los *niños de uno a dos años* presentaban una alopecia *tipo I o I.a* hasta la pubertad, aunque el problema es que el tipo I es un patrón de implantación normal; y que en la *adolescencia* comenzaba la pérdida del cabello de la línea de implantación pilosa central en ambos sexos.

Actualmente admitimos que hay alopecias en niños que comienzan en la fase de adrenarquía y como ésta es más precoz en niñas que en niños explicaría que se compruebe más precozmente en ellas (Figura 9). Este tipo de alopecia aparece en niños de 6 a 10 años, alcanzando su punto de mayor desarrollo entre los 13,5 y 15 años¹⁷. Se presenta en forma de adelgazamiento piloso y ensanchamiento de la parte central del cuero cabelludo en forma de una clara línea que abarca desde la línea de implantación frontal hasta coronilla; es decir una FAGA.I de Ludwig y en otras ocasiones, menos frecuentemente, presentado el patrón en árbol de Navidad de Olsen⁴, y sólo excepcionalmente puede afectar coronilla. Los porcentajes de antecedentes familiares de primer o segundo grado se cifran entre un 72% y 83%¹⁸. En un caso que comprobamos en gemelas, se mantuvo después de la pubertad y ambas presentaron niveles elevados de DHEA-S y 17-OH-progesterona que hubo que controlar con espironolactona.

A pesar de que habitualmente no se encuentran alteraciones hormonales, hay que efectuar siempre el examen bioquímico hormonal buscando los posibles elevados niveles de las hormonas suprarrenales y también las de conversión como Δ -4-androstendiona, testosterona libre y 5 α -DHT, especialmente esta última que actuaría aumentando los niveles de receptores de andrógenos en las células de la papila dérmica folicular con lo que se producirían factores autocrinos inhibitorios que determinarían cambios en los folículos pilosos; concretamente, reemplazarían los largos pelos terminales pigmentados por cortos vellos acrómicos¹⁷. En la patogenia de este tipo de alopecia se han incriminado algunos genes como el *AR*, el gen

receptor de la ectodesplina A2, *EDA2E*; y el gen aldolasa, *ALD*, que se localizan en el cromosoma X¹⁷.

El diagnóstico es fácil pues, al margen de la observación que suele ser más que suficiente para tipificar el grado de alopecia, el tricograma y el tricocan son demostrativos. La biopsia no la consideramos nunca necesaria¹⁵. No se acompaña de otros signos de androgenización siendo los grados de Tanner normales. Hay que diferenciar de la malnutrición por anorexia o bulimia nerviosa que no es infrecuente en los jóvenes, pero que se diagnostica fácilmente porque los padres ya lo intuyen, hay pelos quebradizos y un efluvio telegénico, e incluso, a veces, hipertrichosis facial¹⁹.

El tratamiento local suele ser suficiente, excepto en los casos en que se comprueban alteraciones hormonales. Se demostró mejoría en el 95% de 373 adolescentes con alopecia androgenética tratados con minoxidil durante 18 meses, aunque no se indica la concentración¹⁷. Nosotros preferimos el aminexil, a la dosis de 3 ml diarios²⁰. Y no hay que olvidar que muchas veces hay que tratar la ansiedad de los padres para que no la transmitan a los hijos.

3.2. Alopecia posparto.

Además de la caída fisiológica cronológica, en las mujeres suele existir también una importante caída en el posparto, que será mayor dependiendo de la predisposición que tenga a la FAGA pues muchas veces es el comienzo de ésta. Esta alopecia posparto está en clara relación con la disminución de los estrógenos que se han mantenido en tasas muy elevadas durante el último trimestre del embarazo, razón por la que durante este periodo hay una discretísima caída de cabellos, aumenta el diámetro de los cabellos^{21,22}, se reduce la seborrea, el cutis se vuelve eudérmico e incluso en algunas alopecias areatas sale el pelo sin necesidad de otra medicación. Por tanto, es una alopecia andrógeno-dependiente. La localización, al contrario de la AF, es frontovertical perdiéndose discretamente la línea de implantación frontal. Suele corregirse fácilmente con tratamiento local, y a veces con el tratamiento de sustitución que se efectúa después del parto¹⁴.

3.3. Alopecia femenina sideropénica.

La mujer también puede presentar una alopecia por pérdida de hierro que suele añadirse a la alopecia posparto, generalmente por la pérdida sanguínea que éste conlleva. No obstante, la alopecia en la mujer puede ser consecuencia de la depleción de las reservas de hierro, lo que no es infrecuente en mujeres que tienen menstruaciones abundantes y que no consumen carnes rojas en su dieta, e incluso en las que sistemáticamente hacen regímenes



Figura 9

Alopecia tipo FAGA.I de Ludwig en niña. Evidencia de alopecia difusa demostrada por una línea amplia frontovertical.

vegetarianos¹. Cuando las cantidades de hierro que se ingieren son menores que las que se pierden en la menstruación, o en otros tipos de hemorragias, se crea un balance férrico negativo en el suero y no se estimula la síntesis de "ferritina" por el hígado. La ferritina es una proteína de reserva de hierro que se encuentra en todas las células vivas, considerándose su concentración sérica como indicativo de las reservas férricas corporales. Cuando hay pérdidas importantes de hierro, la ferritina que se encuentra en los folículos en crecimiento es liberada al suero, a fin de atender necesidades en otros órganos más importantes como médula ósea, y en consecuencia esos folículos entran en fase de telogeno produciéndose poco tiempo después la caída²³. Niveles séricos de ferritina menores de 40 ng/mL (90 pmol/L) se relacionan con aumento de telogeno, y cuando los niveles se encuentra entre 40-70 ng/mL (90-156 pmol/L) aún se produce una excesiva depilación telogénica¹. Sólo cuando los niveles séricos están por encima de 70 ng/mL hay fases anagénicas normales. Las investigaciones de Kantor y cols. en el 2003 indicaron que la sideropenia tendría influencia en la AF y en la alopecia areata simple, pero no en el efluvio telogénico ni en la alopecia areata total o universal²⁴.

Las más recientes investigaciones de Trost y cols.²⁵ indican que no hay evidencia para administrar hierro a pacientes con alopecia y déficit de hierro si no hay *anemia sideropénica*; no obstante, indican que la alopecia mejora cuando se trata el déficit de hierro aunque no haya anemia. En sus conclusio-

nes aportan diversas recomendaciones: 1. Para demostrar un déficit de hierro debe determinarse la hemoglobina, y para confirmarlo habrá que determinar la concentración de ferritina sérica. Otros test que pueden emplearse serían las determinaciones de la concentración de protoporfirina cinc eritrocitaria, transferrina o hierro sérico y el índice de saturación de transferrina. 2. La etiología de la sideropenia en premenopáusicas sin riesgo de pérdida sanguínea sería la dieta inadecuada o la pérdida menstrual, y en posmenopáusicas habrá que evaluar las fuentes de pérdidas sanguíneas como las gastrorragias por cáncer de colon, etc. 3. Aunque como hemos indicado no recomendamos aportar hierro si no hay anemia, reconocen que las alopecias mejoran cuando las cifras de ferritina están de 70 ng/mL. 4. La suplementación de hierro vía oral debe hacer que la hemoglobina suba unos 2 g/dL cada 3-4 semanas por lo que se normalizaría en 3-6 meses. Si no es así habrá que pensar en una malabsorción, otras causas de anemia independiente del hierro o en pérdidas sanguíneas continuadas. 5. Hay que evitar la sobredosificación de hierro, especialmente en pacientes con hemocromatosis. Entre las causas de sideropenia hay que tener en cuenta las mujeres que toman grandes cantidades de cinc, beben mucho té que contiene manganeso o las que toman calcio²⁶, por su unión al hierro libre utilizable.

3.4. Alopecia femenina y déficit de vitamina B₁₂

Aunque la vitamina B₁₂ no tiene una actuación conocida sobre el crecimiento del cabello, pudiera ser que su depleción ayudara a la presentación de crisis depresivas. Las alteraciones neurosiquiátricas pueden presentarse cuando los niveles séricos están por debajo de los 300 ng/L, lo que sucede frecuentemente en pacientes con FAGA que están sometidas a tratamiento con acetato de ciproterona y etinilestradiol¹.

3.5. Alopecia por déficit de biotina y cinc.

Déficits de biotina y de cinc pueden causar efluvios telogénicos crónicos, lo que se ha demostrado en las deficiencias de cinc de la acrodermatitis enteropática y en las de biotina de los déficits múltiples de carboxilasas¹⁴. Estas pérdidas de cabello mejoran con el aporte de cinc y biotina respectivamente, aunque hay que recordar que el aporte de cinc debe ser en forma de sales absorbibles, como aspartato o acexamato, a las dosis de 100-150 mg/día respectivamente y la biotina a la dosis de 20 mg diarios^{14,27}.

3.6. Alopecia por déficit de biotinidasa.

Es bien conocido que una de las causas de alopecia difusa es la falta de biotina. Guerra y cols.²⁸ revisaron las manifes-

taciones cutáneas del déficit de biotinidasa destacando las manifestaciones tricológicas como alopecia total, o más frecuentemente parcial, que incluyen las cejas y pestañas. Dos años después, los mismos autores²⁹ publicaron un caso de deficiencia de biotinidasa con manifestaciones neurológicas tipo hipotonía, letargia y dificultades para la alimentación, y cutáneas como erupción eritematoescamosa y discreta alopecia.

3.7. Efluvios telogénicos.

Como acabamos de señalar, los déficits de cinc, biotina y biotinidasa pueden conducir a un efluvio telogénico crónico (ETC), proceso que puede quedar solapado con la alopecia difusa y FAGA de comienzo tardío. David Whitin³⁰ denominó "efluvio telogénico crónico" a un grupo de alopecias que no pueden ser incluidas en ninguna de las causas de alopecias anagénicas ni telogénicas agudas. A diferencia de la FAGA se presenta de forma brusca, no se localiza en la región frontovertical, sino que en la región occipital y en frontoparietales ("entradas"), su curso no es progresivo, sino fluctuante, el "afinamiento" del cabello sucede en todo el cuero cabelludo con signo del arrancamiento positivo en cualquier zona, la densidad del cabello antes de presentarse la alopecia no era normal sino muy importante, sucede fundamentalmente a partir de la 4ª década en vez de aparecer en la segunda, su duración es entre 6 meses y 6 años y nunca se encuentran cabellos miniaturizados. Las biopsias demuestran que no están aumentados los folículos en telógeno, salvo en fases activas del proceso, y la inflamación y fibrosis que se observa en el 70% de los casos de FAGA no es superior a la de sujetos control. Hay que convencer a las pacientes de que se trata de un proceso pasajero aunque, como hemos señalado, puede durar 6-7 años, y que no se conocen casos que hayan llevado a la calvicie. Un año después, Alfredo Reborá indicó que el "efluvio telogénico crónico" no es exclusivo de mujeres de mediana edad sino que puede aparecer en varones y mujeres, y en cualquier momento de la vida³¹. En el 34,2% de los casos se acompaña de tricodinia definiendo ésta como "dolor en el cuero cabelludo, como si les clavaran agujas".

3.8. Efluvio telogénico y cenógeno.

En 1996, Guarrera y Reborá³² indicaron que en la alopecia precoz hay una considerable cantidad de pelos finos porque existe un fallo en el reemplazo de cabellos en telógeno por cabellos en anágeno introduciendo el concepto de "folículos vacíos" o "fase de cenógeno". Al encontrarlo sólo en niños lo consideraron como un fenómeno fisiológico de "auténtico descanso" de una pequeña proporción de cabellos³³, pero pocos años después, al observarlo en una mujer de 51 años con FAGA.II, sin tratamiento, que habían estudiado 14 años antes y a la que

efectuaron seguimiento durante dos años realizándole fototriogramas mensuales, concluyeron que la fase de cetógeno es más frecuente y tiene mayor duración en mujeres con alopecia androgenética, especialmente con grados de alopecia medios e importantes³⁴. Este es el motivo de que estudiemos aquí el efluvio telogénico y la fase de cetógeno.

3.9. Alopecia en anorexia nerviosa.

La anorexia nerviosa es un proceso cada día más frecuente entre las niñas adolescentes y mujeres jóvenes que, considerándose obesas o al menos sin la imagen corporal que tienen como ideal, dejan de comer o realizan una ingesta inadecuada de calorías con lo que se producen alteraciones metabólicas, como disminución de los ácidos grasos esenciales, y endocrinológicas, como el aumento de la 5- α -DHT plasmática, con lo que se produce un efluvio telogénico agudo y fragilidad pilosa que lleva a la alopecia en el 24% de los casos. También pueden comprobarse otros signos como hipertrichosis hasta en el 62%, especialmente en frente y mejillas³⁵, queilitis en el 76%, cuero cabelludo seco en el 48%, frialdad distal en el 38%, acrocianosis en el 33%, eritema periungueal y modificaciones ungueales en el 48% y 29%, respectivamente³⁶. Por tanto, este tipo de alopecia es más frecuente en mujeres y se relaciona con el ETC y con las deficiencias en principios inmediatos e hipocalóricas.

3.10. Alopecia en regímenes hipocalóricos.

También se conoce como alopecia por malnutrición proteinoenergética o deficiencia en micronutrientes³⁷ pero, en general, lo que sucede es que hay una inadecuada ingesta de proteínas y calorías causando emaciación, hipoalbuminemia, edema y pérdida de pelo. Los regímenes hipocalóricos con dietas no equilibradas, a los que se someten muchas mujeres, aumentarían o pondrían en marcha una AF. Se comprueba especialmente en jóvenes de 15-17 años. Aunque sólo en casos graves de malnutrición suelen observarse alteraciones pilosas, hay que recordar que las dietas con equilibrio negativo de nitrógeno aumentan la alopecia, que los regímenes hipoproteicos disminuyen el porcentaje de anágeno y aparecen cabellos de tipo pseudomoniletrix y que después de 2-4 meses de dietas sin lípidos aumenta el telógeno, disminuye el anágeno y el aspecto de los cabellos es “desgreñado”.

3.11. Alopecias por hormonas exógenas de procedencia marital.

Aunque se ha descrito recientemente en una mujer de 52 años cuyo marido se trataba con un gel de testosterona para con-

trolar su hipogonadismo³⁸, estamos seguros que hay muchos más casos pues no sólo hay que valorar el que sea el marido quien usa la crema de testosterona sino que la propia mujer puede utilizar propionato de testosterona en determinadas situaciones, como en el tratamiento del liquen escleroso y atrófico vulvar, que produzcan hiperandrogenismo con alopecia.

4. Otros signos y síntomas de las mujeres con patrones de alopecia femeninos.

Las mujeres con FAGA, consideradas en el patrón Ludwig como Olsen, especialmente en grados II y III, presentan, además, los siguientes signos y síntomas:

4.1. Muchas presentan alopecia no sólo en la región frontovertical sino también en las regiones temporoparietales supraauriculares. Esto es una realidad y por ello siempre hay que explorar estas regiones en toda mujer que consulta por alopecia; es más, a veces es la única o preferente área alopécica.

4.2. Como los cabellos modifican su textura y color, convirtiéndose en más finos y claros, se rompen con facilidad, especialmente en las puntas. Por ello, es raro que una mujer con FAGA tenga los cabellos largos, concretamente que superen en longitud los hombros, pues habitualmente no necesita cortárselos o lo hace ella misma.

4.3. También es frecuente encontrar alopecia difusa en otras regiones pilosas como pubis, axilas y cejas. Lo que sucede es que habitualmente las mujeres no señalan la alopecia de pubis, generalmente por pudor, pero hay que preguntarlo.

4.4. Aunque el comienzo de la FAGA puede ser en la pubertad, segunda década o a partir de los cuarenta años, frecuentemente va precedida de un efluvio telogénico que puede ser episódico o persistente. El efluvio posparto, como ya hemos señalado, puede ser el desencadenante de muchas de las FAGA.

4.5. En las zonas alopécicas se comprobarán abundantes “cabellos del optimismo”, generalmente en relación con los tratamientos locales con minoxidil o con productos que incluyan el factor de crecimiento vascular endotelial.

4.6. El signo del arrancamiento suele ser positivo. Hay que realizarlo siguiendo las normas que indicaremos en la sección de “exploración”.

4.7. Aunque pueden acompañar otras manifestaciones del síndrome SAHA; es decir, presencia de signos de androgenización, no hay signos de virilización. No obstante, si la alopecia es de tipo FAGA.M, pueden comprobarse virilización y hay que descartar la hiperplasia suprarrenal congénita o un tumor ovárico o suprarrenal.

4.8. Un porcentaje elevado de mujeres nota importante seborrea en cuero cabelludo, además de hormigueo, prurito y quemazón. Esta situación suele corregirse con champú con ketoconazol al 2% que mejoran la seborrea y la situación general de la alopecia femenina³⁹. Algunos casos de prurito y quemazón se relacionan con el cuadro denominado “cuero cabelludo rojo” o con la alopecia telogénica por UV que observamos después del verano en determinadas mujeres que usan peinados que permiten que los UV alcancen el cuero cabelludo⁴⁰ y que los cabellos sirvan de conductores para llegar a los melanocitos que actuarían como “biosensores” afectando a la matriz folicular^{41,42}. Las mujeres presentan cabellos desgredados en la región frontal, aumento de la depilación en región frontovertical y pérdida de la línea de implantación frontal. También puede ser éste el comienzo de una alopecia androgénica aunque habitualmente lo que hacen es que la empeoran³⁹.

4.9. Aunque en todos los casos de mujeres que nos han consultado, lo han hecho porque se encontraban muy preocupadas, e incluso deprimidas⁴³, algunos autores australianos⁴⁴ señalan que la mujer infraestima la gravedad de su alopecia. Probablemente sea así en Australia porque en España, en Europa y EE.UU. sucede lo contrario, hasta el punto de que se desarrolló hace años un cuestionario de calidad de vida para mujeres con alopecia demostrándose que la alopecia tiene una alta incidencia en el comportamiento social y psicológico de las mujeres⁴⁵. Ampliaremos este aspecto en la sección de “alteraciones psicológicas de la AF”.

5. Epidemiología.

Se estima que 21 millones de mujeres en el mundo padecen alopecia. Los estudios epidemiológicos que existen demuestran que en España el 36% de mujeres tienen una FAGA, de ellas el 19,7%. FAGA.I-III y el 16,3% FAGA.M^{3,5,14} (Tabla 2).

Tabla 2

Epidemiología de la AF

Porcentajes de incidencia en EE.UU, América y España

| | |
|--------------------|---------|
| 20 - 29 años | 3% |
| 30 - 39 años | 17% |
| 40 - 49 años | 16% |
| 50 - 59 años | 23% |
| 60 - 69 años | 25%/27% |
| 70 - 79 años | 28%/34% |
| 80 - 89 años | 32%/36% |
| TOTAL..... | 19%/20% |

Estas cifras coinciden con los datos de EE.UU. que aceptan un 17% antes de los 40 años alcanzando hasta el 32% en posmenopáusicas, lo que supone una media del 19%⁴⁶. En el Reino Unido el 6% de mujeres por debajo de 30 años presentan FAGA, mientras que por encima de los 70 alcanza el 42%⁴⁷. En Corea, sólo el 2,3% de mujeres presentan AF antes de los 40 años, cifra que aumenta hasta 24,7% a los 70 años⁴⁸ y en Australia el 12% de mujeres menores de 30 años tienen alopecia, alcanzando el 50% las mayores de 80 años⁴⁹. En cuanto a las consultas efectuadas por las mujeres con diferentes tipos de alopecia el 77% corresponde a mujeres con FAGA y el 23% a FAGA.M (Tabla 3)²⁰, demostrándose que el patrón masculino aumenta a partir de la menopausia.

6. Etiopatogenia.

La **alopecia femenina** es genéticamente multifactorial pudiendo su fenotipo ser andrógeno-dependiente o independiente.

6.1. FAGA o alopecia de patrón femenino dependiente de andrógenos.

Desde las investigaciones de Hamilton se sabe que las AGA, tanto FAGA como MAGA, se deben a un exceso de andrógenos centrales y periféricos y/o fallo de transformación hormonal en folículo piloso, además de una predisposición genética para que éstos actúen sobre los órganos diana foliculares especialmente sensibilizados por su unión a los receptores de andrógenos intracelulares específicos, también conocidos como “elementos de respuesta hormonal específicos” (ERHE). Por tanto, la AGA se debería al efecto de los andrógenos en los folículos predispuestos por herencia poligénica. En esta predisposición genética, hoy sabemos que el gen *hr* no tiene influencia.

6.2. AF o alopecia de patrón femenino (APF) independiente de andrógenos.

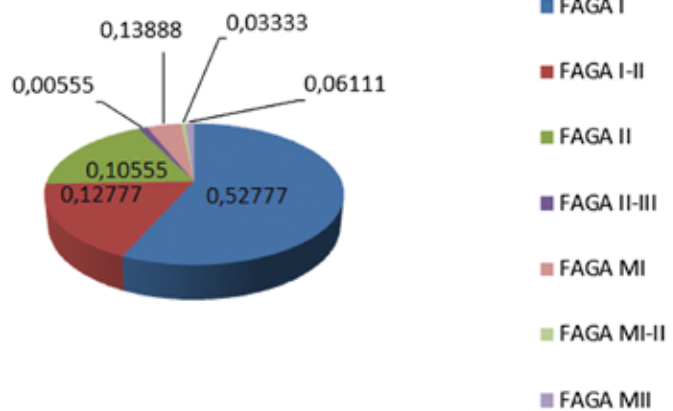
La AF se produce también como consecuencia de diversos factores lo que quiere decir que es genéticamente “multifactorial” contribuyendo a su mecanismo factores andrógeno-independientes, lo que ha quedado demostrado en amplias series de mujeres con alopecia y antecedentes familiares pero completamente normales en cuanto a su nivel de andrógenos⁵⁰. En el 45,2% de mujeres coreanas se ha demostrado el antecedente familiar⁴⁸.

Cuando se produce una AF andrógeno-independiente puede ser como consecuencia otros cambios hormonales sistémicos no androgénicos como aumento de prolactina, aunque ésta

Tabla 3

Incidencia de los distintos grados de FAGA en un estudio de 180 mujeres que acudieron a la Unidad de Tricología del Departamento de Dermatología de la Universidad de Sevilla (España)

| | | |
|-------------|-----|-----|
| FAGA | 180 | |
| FAGA I | 95 | 53% |
| FAGA I-II | 23 | 13% |
| FAGA II | 19 | 10% |
| FAGA II-III | 1 | 1% |
| FAGA M I | 25 | 14% |
| FAGA M I-II | 6 | 3% |
| FAGA M II | 11 | 6% |



indirectamente aumentaría los andrógenos suprarrenales, y disminución de la SHBG, estradiol o aromatasa. Aunque los comentaremos de inmediato, no quiero dejar de señalar la influencia de los regímenes hipocalóricos, falta de biotinidasa, botina, cinc, vitamina B₁₂, hierro, ferritina, metales etc., aunque no debe olvidarse que la actuación hormonal sobre el crecimiento folicular está influenciada por drogas, nutrición, diversas enfermedades y estrés psíquico, y que estas situaciones pueden conducir a la alopecia⁴ especialmente la alopecia de patrón femenino.

Como hemos señalado antes, la prolactina también está involucrada en la FAGA. Se piensa que la hiperprolactinemia está asociada con el aumento de DHEA-S como consecuencia de la acción de la prolactina sobre la corteza suprarrenal. Sin embargo, en cultivo de folículos pilosos del cuero cabelludo de región frontotemporal de mujeres, se ha demostrado que la prolactina induce la elongación del tallo piloso.

Y aunque cuando comentemos los genes hablaremos del *CYP19A1* que codifica la aromatasa (P450 aromatasa), debemos señalar aquí que esta enzima, localizada en la vaina epitelial externa folicular, cataliza la conversión de androstendiona a estrona, testosterona a estradiol, y 16-deshidroepiandrosterona hidroxilada a estriol, disminuyendo los niveles circulantes y tisulares de T y 5 α -DHT. Esto explica la diferencia entre la alopecia androgenética de patrón masculino y femenino. Las mujeres presentan 3 a 5 veces más aromatasa en las regiones frontal y occipital del cuero cabelludo que los hombres, lo que explica el mantenimiento de la línea de implantación frontal en las mujeres.

Los *estrógenos* también tienen un posible papel en la patogénesis de la FAGA. Esta aseveración se basa en la observación de que en cultivo de folículos de región occipital de mujeres, el 17- β -estradiol ejerce una acción inhibitoria sobre el crecimiento del pelo⁵¹, papel que para otros autores sería incluso superior al de los andrógenos⁵².

Otro factor etiopatogénico de FAGA es la disminución de *SHBG* ya que esto daría lugar a la excesiva presencia de T libre, que podría actuar a nivel folicular. Para algunos autores, el marcador bioquímico de FAGA sería la disminución de SHBG y el aumento de 3 α -glucuronido de androstanodiol. Para otros, es la disminución de la SHBG que podría aumentar proporcionalmente, aumentaría la relación T / SHBG. En el hipotiroidismo hay una disminución de la síntesis de SHBG, por lo que, en teoría, en mujeres con hipotiroidismo con una historia de FAGA podría haber un aumento de su alopecia⁵.

Respecto a la vitamina A, sabemos que es necesaria pero en dosis adecuadas, pues si su defecto produce alopecia al producirse hiperqueratosis en folículos y glándulas sebáceas que dificultan el crecimiento del pelo, su exceso no permite la queratinización adecuada y determinan "alopecias tóxicas".

El complejo B, especialmente el "ácido pantoténico", es necesario para utilizar el cobre que cataliza la oxidación de los grupos sulfhidrilos a disulfuro.

En cuanto a la vitamina D3 (*1 α ,25-dihidroxicalciferol*) o *calcitriol*, parece que la piel es capaz de sintetizarla en unas cantidades que le permitan cubrir sus necesidades endógenas, como el control de la proliferación y diferenciación epidérmica. Concretamente, sabemos que los queratinocitos producen su

propio calcitriol a partir de la 25-(OH)-vitamina D3; que la producción de calcitriol y la expresión de receptores del calcitriol se modifica con el fenómeno de la diferenciación de los queratinocitos; y que el calcitriol promueve la diferenciación e inhibe la proliferación de los queratinocitos. Esta capacidad del calcitriol para modular el crecimiento y diferenciación del queratinocito es la que justifica la eficacia terapéutica del calcipotriol en la psoriasis. Asimismo, el hecho de que haya receptores del calcitriol en las células epiteliales de las vainas epiteliales y bulbo sugiere que el calcitriol "regula" el crecimiento del pelo.

Estudios con *cistina* marcada con 35S han permitido comprobar que se absorbe con rapidez por los folículos, por lo que cabe deducir su trascendencia en el metabolismo folicular tanto de ella como de la metionina⁵.

6.3. Genética de la alopecia femenina.

El gen de los receptores androgénicos (*AR*) que se localiza en el cromosoma X pertenece a una familia de factores de transcripción nuclear, lo que explicaría que las mujeres muestren un patrón de alopecia en mosaico y que se afecten de forma discreta, mientras que los hombres se afectan con mayor intensidad. Y junto a lo anterior, hoy sabemos que hay un alto porcentaje de mujeres con pérdida de cabellos de patrón femenino, sin ningún otro signo clínico de hiperandrogenismo, que no presenta exceso de andrógenos en suero. Debido a que la alopecia de patrón femenino precoz y tardío es genéticamente distinta no hay más remedio que aceptar que la pérdida de cabellos en la mujer es poligénica y multifactorial con la influencia adicional de factores medioambientales.

La relación entre el gen *AR*, especialmente el sitio de restricción *StuI*, y la *MAGA* ha sido claramente demostrada⁵³. El dominio amino-terminal del gen *AR*, que contiene una región codificada por repeticiones CAG, es necesario para la activación transcripcional como ya se indicó al referirnos a la *MAGA*. Hay una relación inversa entre el número de repeticiones de CAG y la actividad de *AR*. Las mujeres premenopáusicas con relativamente pocas repeticiones de CAG en el gen *AR* tuvieron mayor actividad transcripcional del receptor y mostraron mayores niveles de andrógenos séricos que aquellas con mayores secuencias de repeticiones de CAG. Por último, la alopecia en mujeres postmenopáusicas de más de 65 años se relaciona con acortamiento de la longitud de las repeticiones de CAG del gen *AR*, lo que apoya el papel del polimorfismo de las repeticiones de CAG del gen *AR* en la *FAGA*⁵⁴.

Hay otros genes que se han relacionado con la alopecia femenina⁵. Los niveles séricos de andrógenos en la mujer premenopáusica se han visto influenciados por *variantes del gen AR* y el gen *Erb*⁵⁵. El gen *CYP17* codifica el metabolismo esteroideo

de la enzima P450-aromatasa que ayuda a producir más estradiol. Este gen se ha encontrado en mujeres con SOP y sus hermanos con *MAGA* precoz. Por último, hay un nuevo gen que se ha encontrado en el locus 3q26 de cromosoma X en familias con *AGA*⁵⁶.

Y como hemos señalado antes, se sabe que el gen *CYP19A1* es el único gen que codifica la enzima aromatasa P450 ayudando a que se produzca más estradiol⁵⁵. Recientemente Yip y cols.⁴⁹ han investigado la asociación de alopecia de patrón femenino con 61 polimorfismos nucleótidos simples (*SNP*) que representarían variaciones en y alrededor del *CYP19A1* en 484 mujeres caucásicas con diferentes grados de alopecia y 471 mujeres sin alopecia, demostrando que el genotipo CC del *SNP* rs4646 fue el más frecuente en mujeres con pérdida de cabellos (58,1%) que en los controles y con los genotipos AC y AA (48,9%) sugiriendo un efecto genético recesivo, y aunque posteriormente Redler y cols.⁵⁷ han indicado que este trabajo tiene poca importancia basándose en que realizaron un trabajo similar en el que genotiparon cuatro *SNPs*, tres de ellos similares a los de Yip y cols. (rs4646, rs16064189 y rs2470158) y uno diferente (rs28757184) y sus hallazgos no fueron superponibles, Yip y cols.⁵⁸ han insistido en la relación entre AF y el gen codificador de la aromatasa (*CYP19A1*) sugiriendo que los estrógenos tienen importancia en el desarrollo de la AF, cosa que, por otro lado, hoy aceptamos.

6.4. Mecanismo de la acción de los andrógenos a nivel de los folículos pilosos de la *FAGA*. Papel de las "caspasas".

Aunque es bien conocido, vamos a resumirlo. La *FAGA* se relaciona con el aumento o exceso de Δ -4-androstendiona sérica de origen ovárico o suprarrenal, y la *FAGA.M* con el aumento de deshidroepiandrosterona (DHEA) o DHEA-S de origen suprarrenal. Tanto androstendione como DHEA-S se transforman periféricamente en testosterona (T), y ésta a su vez se transforma en cuatro metabolitos principales de los que el que más nos interesa es la 5 α -dihidrotestosterona (DHT). Esta conversión enzimática está mediada por las siguientes enzimas: la sulfatasa esteroidea (DHEA-S a DHEA), 3 β -hidroxiesteroide-deshidrogenasa (DHEA a androstendiona), 17 β -hidroxiesteroide-oxidoreductasa (DHEA a androstenediol, y androstendiona a testosterona) y 5 α -reductasa (testosterona libre a 5 α -DHT). Hay dos isoformas de 5 α -reductasa (tipos 1 y 2). Aunque ambas sean capaces de producir DHT desde la testosterona, hay diferentes patrones de expresión según los tejidos; por ejemplo, en la papila dérmica folicular y sitios dependientes de andrógenos (región temporal, fronto-vertical y vértice) hay elevados niveles de 5 α -reductasa tipo 2,

mientras que en el área occipital hay bajas concentraciones de esta reductasa. Esto podría explicar el comportamiento de la caída de cabellos, conocido como “comportamiento específico de cada sitio”, en el comportamiento de los folículos pilosos en distintas partes del cuerpo. La conversión de T en 5 α -DHT requiere T libre, es decir, T que no esté ligada a la SHBG.

En cuero cabelludo alopecico, el receptor de andrógenos es una proteína específica conocida como “caspara”, que se une a la 5 α -DHT y una vez unidas, el complejo receptor muestra un cambio de su conformación exponiendo los sitios de unión al ADN. El complejo hormona-receptor, junto con otras proteínas activadoras, se unirá a los elementos de respuesta hormonal específicos (ERHE) en el ADN alterando la expresión específica de los genes dependientes de los andrógenos⁵⁹ comenzando así la apoptosis. Sin embargo, aunque se acepta el papel de las caspasas en la apoptosis, tanto iniciador (cp. 8, 9, 10, 12) como efector (cp.3, 6, 7), hay dudas acerca de la apoptosis en la patogenia de la AGA. En un reciente estudio de marcadores reguladores de la apoptosis realizado con tinciones inmunohistoquímicas (*p53*, *Bcl-2*, *Bac*, *Fax*), se ha comprobado una significativa sobreexpresión de p53 en la papila dérmica folicular, lo que estaría a favor de la apoptosis, pero la negatividad de Bax y Fax en el epitelio folicular, así como la tinción TUNEL, estaría en contra del papel de la apoptosis⁶⁰. Una vez que la 5 α -DHT ha sido metabolizada en el órgano diana folicular, se transforma en su metabolito 3 α -glucurónido de androstenodiol por acción de la enzima 3 α -hidroxiesteroide-deshidrogenasa; por tanto, el nivel sérico de este metabolito es un indicador del metabolismo androgénico intracelular.

6.5. Situaciones andrógeno-dependientes o andrógeno-independientes que influyen en el desarrollo de la AF.

Las situaciones, andrógeno-dependientes o independientes, que pueden influir en el desarrollo de la AF que coinciden en su comienzo o en su desarrollo, se relacionan a continuación:

6.5.1. Situaciones andrógeno-dependientes. Además de la alopecia posparto que es claramente androgénica, pero no androgenética, y que la hemos mencionado como una forma de AF, existen otras dos situaciones:

* **Caídas estacionales.** Como señalamos en la MAGA, hay unas “épocas del año en que existe una mayor caída”, conocidas como “caídas estacionales”, a las que el pueblo les llama “caída de la berenjena” o simplemente “caída después del verano”. Esta caída es una realidad que quedó claramente demostrada en varones en la investigación realizada en Sheffield^{61,62}, viéndose que los varones de unos 30 años, intelectuales, perdían en los meses de agosto y septiembre unos 60

cabellos diariamente de región frontovertical y temporales, el doble exactamente que en los meses de febrero y marzo. La razón de esta mayor caída es que en Europa hay modificaciones circunuales de los niveles séricos de andrógenos siendo éstos algo mayores en otoño, lo que causa mayor caída, mientras que en primavera crece algo más del 90%⁶². Por tanto, “las alopecias estacionales están en relación con los mayores niveles plasmáticos de andrógenos”, aunque no está claro qué hormona regula este proceso.

* **Estrés y pérdida de cabellos.** Muchas personas que pierden cabellos insisten en que esta caída guarda relación con situaciones de estrés y, aunque no es la causa desencadenante, no cabe duda de que el estrés puede influir por un mecanismo andrógeno-dependiente.

En nuestra piel existe un *eje neuroendocrino cutáneo* regulado localmente que es independiente, pero equivalente, al eje hipotalámico-hipofisario-suprarrenal central capaz de producir hormona liberadora de corticotropina (CRH), urocortina, proopiomelanocortina (POMC), que es un péptido derivado de la ACTH, α -MSH y ACTH⁶³. CRH, urocortina y los péptidos POMC que regularían los sistemas pigmentario, inmunológico, epidérmico, dérmico y anexial, incluyendo el folicular^{64,65}. Ante situaciones de estrés biológicos, químico o físico, como la actuación de los UV, se dispararían múltiples vías para la producción de CRH, péptidos relacionados con la CRH y derivados POMC. Para modular los efectos de las anteriores, la piel produciría ACTH que a su vez induciría la formación de glucocorticoides con los que inhibiría el sistema inmune⁶⁴. Slominsky⁶⁶ ha demostrado que los melanocitos epidérmicos y los fibroblastos dérmicos, pero no los queratinocitos, se activan por la CRH y ACTH; los melanocitos producen cortisol y corticosterona y los fibroblastos sólo corticosterona, y Ralf Paus y su equipo⁶⁷ han demostrado con cultivos foliculares que la CRH estimula la producción de ACTH y cortisol en folículos humanos.

Una vez que ya conocemos que tanto piel como folículos son capaces de producir hormonas esteroideas y expresar sus correspondientes receptores hay que admitir que estas hormonas podrían entrar directamente en la circulación activando la vía del sistema nervioso central⁶³. Por tanto, algunos mecanismos estresantes locales, como el físico causado por los UV, pondrían en marcha estos mecanismos reguladores del eje HHS central con lo que podría aumentar la secreción de ACTH que, al actuar sobre las cápsulas suprarrenales, haría que estas produjeran mayor cantidad de andrógenos suprarrenales que implicarían una mayor caída de cabellos. Sería una explicación a la caída que observamos en los meses posteriores al verano, y esta acentuación andrógeno dependiente.

6.5.2. Situaciones andrógeno-independientes. Sólo comentaremos la pérdida cronológica de cabellos, ya que las pérdidas

con el envejecimiento, fisiológicas y claramente étnicas o familiares fueron expuestas entre las “situaciones en las que una mujer puede presentar alopecia tipo FAGA.M”.

* **Pérdida cronológica de cabellos.** Como señalamos en la MAGA, el folículo piloso tiene un ciclo por el que el 10% suele estar en fase de descanso, lo que justifica que diariamente caigan unos 100 cabellos en aquellas personas que tienen unos 100.000 folículos en cuero cabelludo y sus ciclos foliculares son de tres años. Al menos se acepta que en un adulto caen diariamente *entre 35 y 100 cabellos*. Sin embargo, aunque según lo anterior todas las personas necesariamente van a perder diariamente una cantidad de cabellos, ésta cifra variará dependiendo de la edad y, por tanto, de la densidad folicular; es decir, de la cantidad de folículos por área de superficie. Esta densidad se va reduciendo con la edad cronológica por lo que los niños antes de la pubertad pierden más cabellos diariamente que los adolescentes, estos más que los adultos y conforme se acercan a la senectud la pérdida será menor porque hay una reducción fisiológica de la densidad folicular⁶⁸. Es importante tener en cuenta este hecho porque muchas personas se quejan de pérdida excesiva de cabellos cuando en realidad no es así; sin embargo, no por ello hay que dejar de explorarlas, pues, con frecuencia, podemos encontrar un comienzo de alopecia por otra causa. No cabe duda que hoy la pérdida de cabello se relaciona con la “imagen corporal” y muchas personas, de ambos sexos, tienen auténticos problemas psicológicos con su pérdida de cabello que no la aceptan como fisiológica⁶⁹. Que eso sea motivo de estrés y que, como explicamos anteriormente cause más caída, está por determinarse.

6.6. Mecanismos de producción de la alopecia a nivel folicular. Apoptosis celular.

En la actualidad hay acuerdo general en considerar que la FAGA se produce por una actividad androgénica elevada; en consecuencia, aunque no es infrecuente comprobar normales niveles plasmáticos de andrógenos, especialmente de T-libre, en esos casos estaría disminuida la globulina transportadora de hormonas sexuales (SHBG o TeBG) y aumentado el 3 α -glucurónido de androstenodiol, metabolito intracelular de la 5 α -DHT. Por todo lo anterior, se ha señalado que el marcador bioquímico de la FAGA sería el cociente 3 α -glucurónido de androstenodiol/SHBG^{70,71}, cociente que parece no tiene nada que ver con la presencia de otros signos de hiperandrogenismo, ya que en el 60% de mujeres normoandrogénicas con acné se encuentran valores elevados de 3 α -glucurónido de androstenodiol⁷².

Pero de todos es sabido, y antes ya lo hemos comentado, que la **FAGA** presenta alopecia en zonas de cuero cabelludo distin-

tas a la MAGA, concretamente en vértice, respetando línea de implantación frontal. La causa de esta diferencia radica en el sistema enzimático representado por la proporción que existe en el hombre y la mujer de dos tipos de enzimas, la “5 α -reductasa” y la “aromatasa”. La primera reduce la T-libre a 5 α -DHT y la segunda aromatiza la 5 α -DHT a estrona y la T-libre a estradiol⁷³. En la FAGA hay 3 a 5 veces más aromatasa (P450 aromatasa), y mayor actividad específica de la enzima, en las regiones frontal y occipital que en la MAGA. Las cantidades de aromatasa son mínimas en los folículos de las regiones frontales que están retrocediendo, mientras que son elevadas en el caso de folículos de líneas de implantación mantenidas. En síntesis, como la aromatasa es una enzima muy importante en la conversión de androstenodiona y T a estrona y estradiol, parece ser que sería la causa de que se mantenga y respete la línea de implantación frontal en mujeres.

Esta enzima se localiza específicamente en la vaina epitelial externa de los folículos activos, siendo 2-5 veces mayor su proporción en la mujer que en el varón, lo que puede justificar que la alopecia en ésta sea menor y que se respete la línea de implantación^{61,74}.

En los últimos años se ha demostrado que en la AGA, el “receptor androgénico” (RA) es una proteína específica (cisteína-proteasa), conocida como “caspasa”, que media la acción androgénica y determina la “apoptosis celular”^{5,75,76}. Utilizando anticuerpos monoclonales frente a los receptores androgénicos se han localizado en las células de la papila dérmica, del epitelio del bulbo piloso y de la vaina epitelial externa⁷⁷. Aparte de localizarse en estas células “diana”, también se han encontrado en los sebocitos y en las células ductales de las glándulas sudoríparas ecrinas. No describiremos las tres vías de acción de las caspasas.

Se sabe que la T o la 5 α -DHT difunden en el interior de la célula folicular y se liga al RA formando un “**complejo activado**” que localiza, por un complicado proceso de translocación, en el interior del núcleo; allí se sitúa en la zona de los receptores cromatínicos específicos afectando la tasa de transcripción al alterar los niveles de RNA polimerasa II con lo que modifica la síntesis de proteínas en la célula. Las diferencias en el número, tipo y afinidad de las proteínas receptoras androgénicas se deberían a “**péptidos reguladores endógenos**” encontrados en las células de los folículos en anágeno de crecimiento activo⁷⁸.

El hallazgo de dos péptidos endógenos, llamados “**proteína inhibidora**” y “**factor convertidor**”, podrían justificar el efecto fisiológico de los andrógenos sobre el crecimiento de los cabellos en la alopecia androgénica.

El principal péptido endógeno es una “**proteína inhibidora**” de 18 kDa que se encuentra en los folículos en anágeno y cuya mi-

sión es regular la unión de la 5- α -DHT al sitio de anclaje en el RA. Diversos estudios han demostrado que la proteína inhibidora no liga competitivamente con el sitio de anclaje de la hormona sino que se sitúa en una zona cercana al sitio de anclaje del DNA con el receptor hormonal alterando la forma de este receptor con lo que regula la ligadura de la DHT.

El otro péptido endógeno es un “**factor convertidor**” con capacidad sulfhidrilo oxidativa-reductora que permite que cambie la “**forma activa monomérica**” del receptor a una mayor que es un “**complejo receptor tetramérico**”. Cuando el receptor está en su forma monomérica, la DHT puede ligarse formando un “**complejo hormona-receptor activado**” que entonces se transloca al núcleo. Y asimismo, se ha comprobado que el receptor esteroideo debe estar en un estado sulfhidrilo-reducido para que suceda una “activación óptima”.

Una vez en el núcleo, el “complejo hormona-receptor” se liga en sitios específicos al DNA llamados “**elementos de respuesta hormonal específicos**” (**ERHE**) que están localizados en dirección opuesta a los genes estructurales vecinos que son los que afectan la expresión del crecimiento del pelo. A pesar de todos estos conocimientos, aun queda por saber el porqué algunas hormonas producen efectos opuestos en diferentes partes del cuerpo⁷⁸.

* Explicaremos ahora, hasta donde sabemos, el mecanismo de la “**apoptosis celular**” auténtico responsable de la alopecia. Como ya hemos indicado, el “**receptor androgénico**” (**RA**) es una proteína específica conocida como “**caspara**”, que media la acción androgénica y determina la apoptosis^{5, 75, 76}.

El proceso de la apoptosis puede dividirse en cuatro etapas: iniciación, respuesta intracelular, fragmentación celular y fagocitosis⁷⁹.

1. **Iniciación de la apoptosis.** La vía extrínseca se activa por la unión de ligandos específicos con los miembros “con capacidad de mortalidad” de los receptores de membrana. Cada uno de estos receptores tiene una porción extracelular rica en cisteína y otra intracelular, esencial para la señal de transducción.

2. **Respuesta intracelular o vía 1 de la apoptosis.** Cada receptor apoptótico se une a moléculas intracelulares específicas, como “proteína con capacidad de mortalidad asociadas al Fas, receptor-1 del factor de necrosis tumoral asociado a la capacidad de mortalidad, etc., que contienen un efector que interacciona con las pro-caspasas 8 y 10. Una vez activadas las caspasas 8 y 10, se activa también la caspasa 3 por una vía común. La caspasa 8 puede también activar la proteína citoplasmática Bid que, después de su translocación a la mitocondria, induce la liberación del citocromo C relacionando así las vías apoptóticas extrínseca e intrínseca. La vía intrínseca de la apoptosis que conduce a la liberación del citocromo C está controlada por diversas proteínas

de la familia Bcl-2, que comentaremos más adelante cuando nos refiramos al mecanismo molecular.

3. **Fragmentación celular.** Como hemos indicado, la caspasa 3 es la responsable de iniciar un proceso enzimático en el que se fragmentarían una serie de sustratos intracelulares como proteínas estructurales y de señalización, factores de transcripción y reguladores de reparación del ADN y metabolismo del ARN⁷⁹. Además la caspasa 3 activa una desoxirribonucleasa que se traslada al núcleo e inicia la fragmentación del ADN con lo que aparecerán los “cuerpos apoptóticos” que son fragmentos de cromatina, lisosomas y mitocondrias degradados, además de otras organelas celulares degradadas cubiertas de membrana celular.

4. **Fagocitosis.** En la fase final de la apoptosis hay una traslocación de la fosfatidilserina del interior al exterior de la membrana celular permitiendo el reconocimiento de los fragmentos celulares por las células vecinas, macrófagos y células dendríticas y su fagocitosis. En la membrana de los macrófagos están los receptores de la fagocitosis que son CD14, CD36, CD68 y receptores de vitronectina que interactúan con los determinantes moleculares expresados por las células apoptóticas incluyendo fosfolípidos aniónicos, fosfatidilserina e ICAM-3. Además, algunas proteínas séricas como la glicoproteína- β 2 y el componente C1qa del complemento pueden también unirse a las células apoptóticas mejorando así la actuación de los macrófagos.

El **mecanismo molecular de la apoptosis** se produce por tres diferentes **vías de las caspasas**: La **vía 1** es a **nivel del receptor** que, activado, inicia la vía de las caspasas comenzando por las pro-caspasas 8 y 10 que pasarán más tarde a caspasas 8 y 10. La **vía 2** se produce en el estado efector, que es **intracelular**, demostrándose en las mitocondrias de las células el factor activador de la apoptosis-1 (Apaf-1) y la caspasa-9 que actúa sobre el citocromo C, que activa la cascada enzimática de las caspasas en la mitocondria, y más tarde se libera de ella pasando al citoplasma. Allí, se ligan el Apaf-1 y la enzima iniciadora de la apoptosis **pro-caspasa-9** dando lugar a una forma de complejo holoenzima, llamado “apoptosoma”. Los **apoptosomas** promueven la formación de formas activas de **caspasa-3** cuya activación puede ser inhibida por miembros de la familia de las proteínas inhibidoras de la apoptosis (IAP) que localizan en el citosol previniendo la formación de procaspasas. No obstante, durante la apoptosis, la actividad inhibitoria de las IAP es neutralizada por la proteína Smac/DIABLO que se elimina también desde la mitocondria. La **caspasa-3** que localiza en el istmo folicular parece ser de especial importancia en la AGA aunque, hasta donde sabemos, el factor más importante sería la liberación del **citocromo C** que estaría controlado por proteínas de la familia Bcl-2 que se dividen en dos gru-

pos: 1.- Inhibidores de la apoptosis como Bcl-2, Bcl-x_L y Mcl-1. 2.- Promotores de la apoptosis como Bax, Bak, Bok, Bcl-x_s, Bik, Bim, Bad y Bid. Bim, Bad y Bid pueden actuar como sensores de la integridad celular y aportar factores de crecimiento. Bim sirve como sensor de la integridad de citoesqueleto. Bad actúa como sensor de la privación del factor de crecimiento con lo que se produce defosforilización que lleva a la apoptosis y Bid puede ser transformada por la caspasa 8 en una isoforma *tBid* que, después de la translocación a la mitocondria, promueve la liberación de citocromo C y la apoptosis⁷⁹. La *vía 3* se produce en la *señal de transducción*, es decir, donde están unidos los ligandos específicos a los miembros "con capacidad de mortalidad" de los receptores de membrana que, como sabemos, tienen una porción extracelular rica en cisteína y otra intracelular.

Por inmunohistoquímica se ha podido demostrar la localización de las caspasas en el cuero cabelludo. Las cinco caspasas más involucradas en la AGA son la 1, 3, 8, 9 y 10, y el área de mayor importancia es la infundibular, donde las vainas epiteliales cambian abruptamente. La *caspasa-3* se manifiesta en el istmo en catagen, las caspasas-1, -8 y -9 localizan en el istmo y vainas⁸⁰ y las caspasas 1, 3, 4 y 7 se expresan en la matriz pilosa; todas estarían vinculadas al comienzo de la apoptosis⁸¹. Cuando se usa finasterida durante seis meses se comprueba que la expresión de las caspasas 1, 3, 8 y 9 disminuye de forma evidente en las células del folículo en anagen causando un ciclo de crecimiento folicular^{81,82}.

Los mecanismos moleculares apoptóticos durante el catágeno serán diferentes según se estudien los melanocitos foliculares, los queratinocitos de la matriz, la vaina epitelial externa y la interna. No obstante, hay que recordar que hay una serie de poblaciones celulares que sobreviven al catágeno y que serán responsables de la regeneración celular del siguiente ciclo. Estas poblaciones celulares son los fibroblastos de la papila dérmica y de las vainas conjuntivas, células germinativas de melanocitos y queratinocitos e incluso alguna de sus células hijas como las amplificadoras. Los fibroblastos de la papila son muy resistentes a la apoptosis debido a los altos niveles de Bcl-2. Aunque las células germinales de los queratinocitos suelen sobrevivir en la fase de catágeno, algunas células de la protuberancia llegan a la apoptosis aunque se desconoce el mecanismo⁷⁹.

En el año 2003 se comprobó, en cocultivos de células de papila dérmica y queratinocitos, que la expresión de mRNA para los receptores androgénicos disminuye en el cultivo *in vitro* de células de la papila y que, efectuado el cocultivo con queratinocitos, se inhibe el crecimiento de éstos en un 50%. De estas experiencias se deduce que las células de la papila dérmica producen, después de un tratamiento del medio con andrógenos, un factor supresivo difusible del crecimiento de

los queratinocitos foliculares que parece tratarse del factor de crecimiento transformante-β1 (TGF-β1). Por tanto este factor transformante, inducido en las células de la papila dérmica por los andrógenos, mediaría en la supresión del crecimiento en la AGA⁸².

7. Diagnóstico de la AF. Métodos de exploración.

Se fundamenta en la historia clínica, exploración clínica y bioquímica, en ese orden. No se debe directamente pasar a efectuar la exploración bioquímica, ya que suele tener un coste elevado, sin comprobar, mediante la historia clínica y la exploración, que va a ser necesaria¹⁴.

Recientemente se ha desarrollado un *test* de cribaje para pronosticar la posible pérdida de cabello debida a los andrógenos, basado en la medida de la longitud de los CAG y GGC repetidos que, como hemos comentado se encuentran en el interior del gen AR⁸³. No tengo ninguna experiencia y lo que se ha publicado no ha sido refrendado por ningún investigador. No obstante, haremos un comentario algo más largo al final de la exploración.

7.1. Historia clínica.

De todos es conocido que la historia clínica será detallada, profundizando en las causas que posiblemente precipiten o exacerben la alopecia, entre las que se encuentran enfermedades crónicas, alteraciones nutritivas, trastornos metabólicos y endocrinos, historia menstrual, estrés, recientes intervenciones quirúrgicas y terapéuticas médicas, especialmente si toma andrógenos, esteroides anabolizantes y aminoglucetimidina que pueden agravar o desencadenar una AF.

Siempre es importante conocer la historia menstrual, incluyendo la frecuencia de periodos menstruales, duración de ellos y todas las alteraciones del ciclo. Y no debemos olvidar preguntar por la posibilidad de que esté haciendo contracepción oral con un progestágeno de alta potencia androgénica, como la noretindrona o haya terminado una contracepción oral estrogénica que mantuvo durante mucho tiempo, pues en ambas situaciones se puede presentar también FAGA⁸⁵. Además, en la historia de la alopecia femenina siempre es importante preguntar qué tipo de cuidados utiliza para limpiar y peinar⁸⁴, cuándo apareció el problema, si otros miembros de la familia tienen el mismo problema y si tiene algún problema de uñas y dientes⁸⁵.

7.2. Métodos de exploración clínica.

En la exploración clínica se revisará a la paciente buscando otros signos de hiperandrogenismo como acné, seborrea, hirsutismo⁸⁴, modificaciones en genitales, contorno corporal y de la voz y, a veces, puede ser necesario un examen ginecológico. Además, en la mujer siempre debe efectuarse control de peso, pulso y tensión arterial puesto que son tres parámetros que se alteran en los cuadros de hiperandrogenismo. Además, el examen físico debe incluir todo el cuero cabelludo, incluyendo la región occipital, para ver si en alguna zona se comprueba alopecia⁸⁶. Dependiendo de la zona donde se compruebe el déficit de cabellos indicaremos el patrón y grado que presenta la paciente; es decir, si presenta una alopecia frontovertical difusa manteniendo la línea de implantación frontal se catalogará como FAGA patrón Ludwig grados I a III (Figura 1); si la pérdida frontovertical es de forma triangular se diagnosticará de AF patrón Olsen grados I a III (Figura 3) y si hay retroceso de la región frontotemporal con aparición de alopecia en coronilla y tendencia a la unión de estas zonas habrá que diagnosticarla como FAGA.M patrón Ebling grados I a V (Figura 5)^{5,14}.

Siempre será necesario hacer una fotografía del cuero cabelludo en el momento de la consulta, ya que así podremos evaluar los resultados terapéuticos; y es que ni el médico ni el paciente serán capaces de recordar la situación de la paciente cinco o seis meses antes, y mucho menos el paciente que se mira a diario y muchas veces con una ansiedad que no le permite ser objetivo. No obstante, estamos de acuerdo con Blume-Peytavi y cols.⁸⁷ en que la fotografía global sólo será valorable cuando se use una técnica estandarizada.

Las pruebas diagnósticas que específicamente haremos en la mujer con alopecia son, como en el varón, no invasivas, semiinvasivas e invasivas:

7.2.1. Métodos no invasivos.

7.2.1.1. Medida de la línea de implantación pilosa frontal.

La medida de la línea de implantación pilosa frontal es una exploración necesaria para poder hacer clínicamente un diagnóstico de presunción, ya que las mujeres con alopecia de tipo ovárico suelen presentar una línea de implantación curva y sin entradas mientras que las suprarrenales suelen tener "pico de viuda", promontorios laterales y entradas evidentes, es decir, un patrón en M. El 80% de las mujeres españolas suelen presentar "pico de viuda" pero solo el 15% unos "crecimientos laterales" evidentes⁸⁸.

Pero, además, es de interés saber cuál es la medida de esta línea de implantación de la mujer de su entorno, en nuestro caso la caucásica, por si alguna con frente ancha desea re-

bajarla, o aquellas con alopecia androgenética femenina de patrón masculino y con alopecia frontal fibrosante que se plantean intervenir para igualar su línea de implantación con el resto de las mujeres de su entorno. Los autores americanos han hecho un estudio de las distancias medias entre un punto frontal central conocido como "pico de viuda" y dos "promontorios laterales", a unos 4 cm, y otros dos puntos temporales más laterales, a otros 4 cm, que marcarían la distancia frontal hasta el inicio y final de las entradas⁸⁹ y un grupo de cirujanos plásticos coreanos han estudiado el contorno frontal dividiéndolo en cinco patrones: redondo, con forma de M, rectangular, en forma de campana y triangular⁹⁰. Estas medidas, junto a las que hemos indicado de la mujer española caucásica, son las únicas que se conocen (Figura 10).



Figura 10

Medidas de la línea de implantación pilosa frontal en la mujer española caucásica.

7.2.1.2. Maniobra de Sabouraud (Pull test). También conocida como "valoración del signo del arrancamiento". Consiste en efectuar discretas tracciones sobre los cabellos de regiones frontovertical observando el número que se desprende⁴⁶ (Figura 11). Normalmente acostumbran a depilarse unos 50 de región frontovertical si el lavado se efectuó 2-3 días antes. Si el paciente se lavó ese día el cuero cabelludo y el signo del arrancamiento es positivo; es decir, que el número de cabellos que se desprenden es importante, estaremos ante una alopecia anagénica; si el signo del arrancamiento es mínimo o negativo habrá que efectuar un tricograma para comprobar si hay una alopecia telogénica y en qué grado o si es normal^{5,7}.

7.2.1.3. Signo de la tracción de un mechón (Tug test). Sirve para comprobar la fragilidad del pelo. Consiste en aislar un mechón de cabellos con la pinza del pulgar de una mano y hacer tracciones sobre el mechón con la otra mano (Figura 12). Si el cabello no es frágil no se romperá pero si el cabello es frágil obtendremos pelos fracturados entre los dedos que tiran de los cabellos⁴⁷.



Figura 11

*Signo del arrancamiento o maniobra de Sabouraud.
Forma de tirar de un mechón de pelos entre los dedos.*



Figura 12

Signo de la tracción de un mechón.

7.2.1.4. Test del lavado. Aunque puede servir de ayuda en la exploración del varón, habitualmente la mujer lo hace más concienzudamente. El “test del lavado” o “test del recuento de pérdida diaria de cabellos” consiste en lo siguiente: 1. Abstenerse de lavar cuero cabelludo con champú durante cinco días. 2. Cuando se lave y peine los cabellos deberá hacerlo en lavabo con el orificio de salida cubierto con una gasa o papel filtro a fin de que pase el agua pero queden los cabellos. 3. Recoger los cabellos y contarlos. Deberían contarse también los perdidos sobre los vestidos y en la cama o sofá. 4. Remitir los cabellos para examen.

Lo que anteriormente hemos descrito es el “test del lavado” para ser realizado una sola vez y entregar o mandar los cabellos desprendidos en ese único lavado al tricólogo que los examinará microscópicamente para separar los que miden menos de 3 cm de los que superan los 5 cm, que interpretaremos como vellos o cabellos respectivamente. En el estudio micros-

cópico se comprueba que el número de cabellos telogénicos que miden menos de 3 cm es del 33,5% en la AF, del 3,5% en la alopecia telogénica, del 28% cuando se asocia AF y AT y del 1,8% en las alopecias telogénicas en remisión. Es un dato ya conocido que los vellos o pelos en telógeno tienen una longitud media de 0,03 cm⁹¹.

También puede efectuarse este “test del lavado” en casa. En ese caso contará los cabellos desprendidos en 2 a 4 lavados consecutivos siempre distanciados 48 horas, aunque puede hacerlo a diario si es su norma de lavados. Ya sean dos o cuatro lavados, siempre comprobará la media aritmética de los caídos. Como habitualmente, en una mujer de unos 30-40 años se desprenden 60 cabellos diarios, cada dos días pueden desprenderse unos 120 cabellos. Lógicamente cuantos más lavados haga y efectúe el recuento mucho más valor tendrá este test. Pero es muy importante que venga a la consulta a las 48 horas de haber efectuado el último lavado y recuento para que en nuestra exploración estemos en las mismas condiciones. Por tanto, esta prueba permite comprobar la evolución de una alopecia difusa, al menos de forma relativa.

Es más, sirve para distinguir entre alopecia androgenética y efluvio telogénico crónico, o los casos en que ambos procesos se asocian; no obstante, además de la longitud del pelo habrá que comprobar la cantidad de pelos que caen. Este test debe efectuarse como se describió; es decir, lavando cuero cabelludo después de cinco días sin hacerlo. Así, cuando hay una caída menor de 200 cabellos y el 10% de ellos son menores de 3 cm se interpreta como una AGA, pero cuando hay una caída mayor de 200 cabellos y éstos miden más de 3 cm se diagnosticará de efluvio telogénico. Por último, si caen menos de 200 cabellos que miden más de 3 cm será un efluvio telogénico en remisión, y si caen más de 200 cabellos siendo más del 10% menores de 3 cm sería una situación combinada de alopecia androgenética y efluvio telogénico⁹².

7.2.1.5. Métodos fotográficos. Como ya hemos dicho antes de comentar los métodos de exploración, con la historia hay que hacer una macrofotografía que permita una apreciación de la situación del paciente, especialmente para poder efectuar una evaluación terapéutica posterior. El problema que surge es que es muy difícil obtener las imágenes siempre en la misma posición, por lo que para el estudio de Finasteride (Propecia®) se desarrolló un aparato que permitía al paciente ajustar mentón y región frontal enfrente de una cámara con dos flashes laterales consiguiéndose así que todas las tomas fotográficas se hicieran en la misma posición⁹³.

Uno de los primeros métodos fotográficos ideados fue el “análisis macrofotográfico en tubos capilares microcalibrados” con los que era posible comprobar la longitud del pelo fotografiándolo dentro de los tubos calibrados. Sin embargo, tanto esta

técnica como el “análisis macrotopográfico”, incluyendo evaluación computarizada sólo permiten una apreciación cualitativa y no una cuantificación real de la alopecia.

Más recientemente se introdujo el método del *fototricograma*⁹⁴ de gran aplicación en la clínica y cirugía de cuero cabelludo. Consiste en controlar una “ventana” de 0,5 cm² en el vértex que se fotografía cada dos o tres días. Los cabellos que se mantienen en crecimiento en las dos fotografías son siempre pelos en anágeno. Con esta técnica hay muchas variaciones dependiendo del área que se fotografíe, por lo que se ayuda de una proyección de los clichés sobre un área cuadrículada, que facilita el recuento, e incluso uso del analizador de imagen con ordenador (CAIA - Computer-assisted image analysis). Con esta técnica, modificada según lo que se quiera investigar, Birch y cols⁹⁵ demostraron que sólo el 6% de mujeres menores de 50 años presentaban AF, mientras que la comprobaron en el 38% de mujeres mayores de 70 años; además, comprobaron que la percepción de alopecia se relaciona con la menor densidad de cabellos, si bien puede influirse también por otros factores como el menor diámetro de los cabellos. No obstante, con esta técnica son muy difíciles de evaluar los cabellos claros⁹⁶.

Y en 1988 Bouhanna⁹⁷ describió el “*tracciofototricograma*”, técnica que usa el mismo material fotográfico que ya señalara para el fototricograma. No insistimos porque se describió en la exploración de la MAGA.

7.2.1.6. Tricoscopia. La dermoscopia aplicada al estudio de los procesos tricológicos es una técnica conocida como “tricoscopia”⁹⁸. En Tricología, se utilizan dermatoscopios tipo Derma4500® y DermLite Ilpro® que no necesitan ningún líquido intermedio. Los equipos digitales de videomicroscopía han sido también utilizados en algunos estudios (Fotofinderdermoscope®), destacando la posibilidad de almacenamiento de imágenes digitales para su estudio posterior y comparación evolutiva durante el seguimiento del paciente.

Los signos tricoscópicos de la alopecia androgenética de patrón femenino, aceptados por todos, son el predominio de pelos finos a tipo vellos y los puntos amarillos⁹⁹ (Figura 13). Sin embargo, hay autores que insisten en que hay otros criterios como el de la anisotropía; es decir, diversidad de diámetro de los cabellos, con tendencia a progresiva miniaturización, atrofia y descoloración peripilar representada por un halo marrón de 1 mm de diámetro alrededor del orificio folicular por el que emerge el cabello¹⁰⁰, y pequeñas áreas alopécicas con numerosos orificios foliculares vacíos que representan la fase de cenogen¹⁰¹. Además, también es posible observar pigmentación de cuero cabelludo debido a la exposición solar⁹⁹.

Para otros autores¹⁰² hay una serie de criterios mayores y otros menores que permiten diferenciar claramente la FAGA



Figura 13

Tricoscopia de la alopecia de patrón femenino: pelos finos a tipo vellos y los puntos amarillos. En este caso, al ser mujer posmenopáusica, hay también canas.

del efluvio telogénico, y hacer el diagnóstico de FAGA con una especificidad del 98%. Los criterios mayores son tres: más de cuatro puntos amarillos en el área frontal, menor media de grosor de los cabellos de la región frontal comparados con los de región occipital y más de 10% de pelos finos (por debajo de 0,03 mm) en el área frontal. Los criterios menores se basan en la mayor diferencia entre regiones frontal y occipital respecto al mayor número de unidades foliculares (> 2:1), vellos (>1,5:1) y folículos con descoloración perifolicular (> 3:1). Dos criterios mayores o uno mayor y dos menores permiten el diagnóstico.

Las últimas aportaciones¹⁰³ indican que con la tricoscopia se consigue un mejor diagnóstico que con el tricograma, especialmente en las alopecias femeninas de comienzo precoz y en un trabajo de China¹⁰⁴ llegan a considerar que independientemente de historia familiar, que se encontró en un 45%, y de posibles alteraciones analíticas, tanto con perfiles anémicos u hormonales, la tricoscopia es capaz de definir si la alopecia femenina está avanzada o no. Cuando está avanzada se comprueban puntos blancos peripilares, pigmentación del cuero cabelludo y atriquia focal.

7.2.1.7. Microscopía confocal de reflectancia. Es una técnica no invasiva que permite la visualización *in vivo* de la epidermis y de la dermis en tiempo real con una resolución similar a la que presenta la histología de rutina¹⁰⁵. Hasta el momento tiene poca aplicación en Tricología, y menos en la alopecia de patrón femenino.

7.2.2. Métodos semiinvasivos. Nos referiremos a tres métodos: tricograma, tricograma por unidad de área y Trichoscan®.



Figura 14

Forma de obtener cabellos para realizar el tricograma.

No comentaremos las aplicaciones microscópicas sobre cabellos obtenidos con la misma técnica del tricograma porque ya fue detallado en la exploración de la MAGA.

7.2.2.1. Tricograma. Es la técnica exploratoria de Tricología más criticada, especialmente por aquellos que no lo hacen con rigor científico¹⁰⁶. Para efectuarla correctamente deben observarse de 50 a 100 cabellos de regiones temporoparietales, occipital y vértice (unos 25 de cada zona); aunque, con experiencia, pueden valorarse las AF con unos 10-15 cabellos obtenidos unos 2 cm detrás de la línea de implantación. Como no pueden traumatizarse han de obtenerse tirando en el sentido de su crecimiento con pinzas de Pean protegidas por cilindros de goma (Figura 14) y con una tracción rápida pues, de hacerla lenta, las posibilidades de obtener pelos sin vainas son altas. Después se cortan a 1 cm por encima del bulbo y se montan entre cubre y portaobjetos con bálsamo de Canadá u otra solución de montaje como el DPX. Es una técnica cuantitativa que permite conocer la capacidad de crecimiento del pelo y las alteraciones de su crecimiento incluyendo las alopecias tóxicas. Para que un tricograma tenga valor ha de cumplirse lo siguiente: 1) El lavado del cuero cabelludo último debió efectuarse 3-5 días antes⁸⁶ y la aplicación de cosméticos 2-3 semanas, pues ambos procedimientos modifican los bulbos. 2) Todos los pelos estudiados deben ser del mismo sitio. No obstante, a pesar de cumplir estos requisitos, actualmente consideramos que el valor del tricograma sólo puede ser orientativo, pues para que tenga un valor real habría que tomar tal cantidad de cabellos que lo hace inviable.

El tricograma permite también medir el “diámetro del tallo piloso” mediante objetivos milimetrados. Suele variar de 0,05 a 0,07 mm, aunque este es el diámetro intermedio ya que los gruesos suelen medir 0,1 mm y los delgados por debajo de 0,05 mm. Se ha demostrado útil en la interpretación de la evolución de la AF pues se modifica sensiblemente en los estadios más avanzados, especialmente en casos de FAGA¹⁰⁷. El diá-

metro medio en la AF es de 0,04 mm mientras que el de AF con AT o AT exclusiva alcanza los 0,07 mm; la media total es de 0,0632 mm. Lo que en realidad tiene valor es el “coeficiente de variabilidad” de los diámetros de los tallos porque expresa el porcentaje de variación entre los diámetros de cada individuo. El coeficiente de variabilidad en mujeres sin problemas tricológicos es de 20,41% con una desviación estándar de 6,3%, mientras que en mujeres con alopecia androgenética de patrón masculino (FAGA.M) el coeficiente de variabilidad llega al 41,7% con una desviación estándar del 4%. También hay diferencias según grados ya que las FAGA.M.II presentan un coeficiente de 39,6 +/- 4,1%, mientras que en la FAGA.M.III es de 43,0 +/- 3,5%.

7.2.2.2. Tricograma de unidad de área. Consiste en depilar un área entre 35 y 44 mm², aunque lo ideal es depilar el área que queda enmarcada por una macrofotografía usando una cámara Canon Fin con un macro Canon de 100 mm fijado a 1:1. Los pelos que se encuentran en el interior de este recuadro son depilados mediante pinzas de tracción y trasladados a un portaobjetos de la misma forma que en el tricograma clásico. Por tanto, es un tricograma de todos los cabellos de un área conocida y fotografiada. Además de comprobar el estado de los bulbos, se mide el diámetro de los tallos pilosos a 8-15 mm del bulbo, zona en la que no hay aun desgaste ambiental. Con esta técnica se puede comprobar la densidad de pelos en un área determinada (pelos/cm²), el diámetro del pelo (mm), el porcentaje de fases del ciclo en que se encuentran cada uno (% anagen) y el crecimiento lineal (mm/día), con un margen de error de menos de 5%.

7.2.2.3. Fototricograma. Consiste en tomar un primer plano de una determinada parte del cuero cabelludo en la que el pelo se ha dejado muy corto. Pasado un período de tiempo suficiente, habitualmente entre 24-72 horas, como para que se produzca el crecimiento de un segmento de pelo pero no demasiado largo para evitar que crezca demasiado o que haya un solapamiento excesivo del pelo en proceso de crecimiento, se hace una segunda fotografía. El crecimiento se evalúa entonces comparando las dos fotografías. Los pelos que han crecido están en fase de anagen y los que no lo han hecho están en fase de telógeno. Más adelante se diseñó la técnica usando contraste^{108,109}, con lo que la técnica del fototricograma llegó a tener prácticamente la misma resolución que la microscopía transversa de las biopsias de cuero cabelludo, que era considerado en esa época el procedimiento estándar¹¹⁰⁻¹¹⁴. Hasta la fecha, el fototricograma con contraste sigue siendo el único método no invasivo que puede documentar todas las transiciones de los folículos gruesos y finos desde la fase anagénica a la catagénica¹⁰⁸. Este procedimiento no es adecuado para una exploración de rutina en consulta.

7.2.2.4. ® Realmente debería estudiarse entre los métodos fotográficos puesto que lo que valoramos es la superficie que hemos rasurado y no los pelos que cortamos; sin embargo, hemos preferido referirnos a esta moderna técnica al final del estudio de los métodos semiinvasivos porque efectuamos un rasurado de la zona a fin de valorar la pérdida pilosa inicial que tiene el individuo y cómo responde al tratamiento al cabo de unos meses. Se trata, por tanto, de un método cuantitativo para analizar el efecto de los tratamientos sobre el crecimiento y la pérdida de cabellos¹¹⁵. Como señalamos en la exploración de la MAGA, el Tricoscan permite medir, mediante microscopio de epiluminiscencia y análisis de imagen digitalizado automático, los siguientes parámetros: 1. número de cabellos, 2. densidad de cabellos (número por cm²), 3. cabellos anagénicos, 4. cabellos telogénicos, 5. densidad de vellos (número por cm²), 6. densidad de cabellos terminales (cabellos terminales/ cm²), 7. vellos, 8. cabellos terminales (Tabla 4). En cualquier caso, este análisis orienta el diagnóstico, no es definitivo.

Como señala el Prof. Hoffmann, introductor de la técnica¹¹⁶, este nuevo método consiste en afeitar un área transicional de una superficie de 0,661 cm² (Figura 15) y, para que todos los pelos puedan evaluarse, hay que teñirlos, lo que hace que resulte difícil que una mujer con AF admita estas maniobras. Por tanto, aunque en algunos casos lo realizamos, especialmente para comprobar casos dudosos de AF o efluvio telogénico (Figura 16), al no ser lo habitual no insistiremos.

Tres recientes trabajos coinciden en que el Tricoscan® es una técnica aceptable para estudios de crecimiento de pelo a realizar en el consultorio, pero también insisten en que este método está sobrevalorado. Los resultados del estudio de Riedel-Baima y Riedel¹¹⁷ muestran que si bien el tricoscan puede ser necesario para el diagnóstico en consultorio, siempre es conveniente medir el diámetro del pelo de diferentes regiones del cuero cabelludo, ya que en una mujer con FAGA suele haber diferencias significativas del diámetro del pelo de coronilla y de región occipital, además de que no se comprueba, o es muy rara, la importante miniaturización que se ve en los hombres. Saraogi y Dhurat¹¹⁸ han evaluado la utilidad del tricoscan en la valoración de la cuantificación de la pérdida difusa de cabellos en mujeres con efluvio telogénico, respecto a la densidad total de cabellos y porcentajes de pelos en telógeno y de vellos. Sus conclusiones fueron que la detección de cabellos en anágeno/telógeno analizados con el Tricoscan® no fue óptima ya que hubo una mayor estimación de la densidad total de los cabellos y de los porcentajes de vellos que no se relacionaban con la intensidad de la alopecia y el estudio de López y cols.¹¹⁹ en 180 mujeres con AF concluye que ayuda a cuantificar la densidad de los cabellos.

Hay otra serie de investigaciones a realizar sobre pelos obteni-



Figura 15

Forma de preparar la zona para efectuar Tricoscan en mujer con AF.

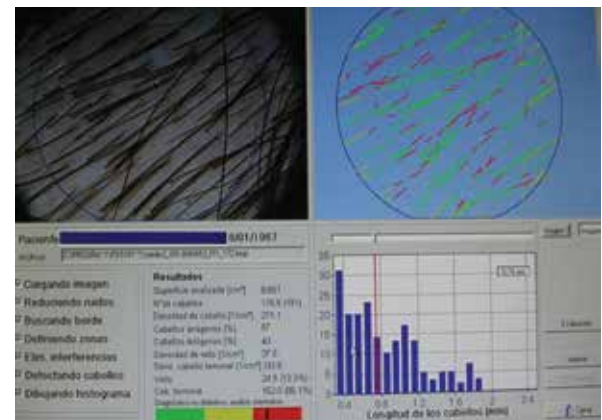


Figura 16

Tricoscan en alopecia femenina. Predominan los cabellos rojos (en telogen).

Tabla 4

Se valora una superficie de 0,661 cm²:

Número de cabellos

Densidad de cabellos; cabellos/cm²:

Cabellos anagénicos

Cabellos telogénicos

Densidad de vellos; vellos/cm²:

Densidad cabellos terminales; cabellos terminales/cm²:

Vellos

Cabellos terminales

• **DIAGNOSTICO NO DEFINITIVO.** Análisis orientativo

dos con la misma técnica del tricograma, como el examen con luz polarizada o con microscopio electrónico de barrido¹²⁰, que no están al alcance de la mayoría y que sólo los empleamos en investigación. Por ello, no los comentaremos.

7.2.2.5. Método Canfield. Es un sofisticado método de conteo de cabellos prácticamente libre de errores, pero que exige apoyo técnico importante por lo que no es adecuado para su uso en consulta tricológica. Con este método se calcula el área de cuero cabelludo alopecico y el diámetro del cabello existente. Para hacer el recuento completo del número de cabellos en un área de 1 cm², se localiza un área circular de aproximadamente 1,9 cm de diámetro y se coloca una plantilla con un orificio redondo en el centro para fijar el cabello en el área objetivo (aproximadamente de 1 mm). Antes de la obtención de las fotografías por epiluminiscencia, se tatúa un punto en el centro de cada zona afeitada para que pueda usarse como referencia en las visitas posteriores. Las imágenes pueden descargarse en un ordenador inmediatamente después de la captación, se someten a análisis estadístico y se aplica un análisis de imagen diseñado para investigación clínica. Con este método calcularemos las diferencias existentes entre el día basal y la fecha que deseamos investigar.

7.2.3. Métodos invasivos. Biopsia. En este tercer apartado nos tendríamos que referir a la biopsia y a su procesamiento, es decir, a las distintas posibilidades de cortes que se efectúan sobre la pieza. No obstante como ya fuera expuesta en la MAGA y, además, no lo consideramos un método aplicable en la mujer, no entraremos en detalles. Sólo recordaremos que en la mujer también hay microinflamación peri-infundibular, aunque menos intensa que en el varón, y que intervienen los mismos mecanismos, es decir, el ácido araquidónico y las citoquinas proinflamatorias IL-1 α , IL-1 β y TNF.

Sin embargo, no deja de tener interés como medio de investigación. Así, combinando con los métodos fotográficos con biopsias transversales se ha logrado identificar la "densidad clínica e histológica" folicular aunque sólo ha sido estadísticamente significativo para las graduaciones mayores de Ludwig o de Ebling-Hamilton. En el grado máximo de graduación de alopecias el valor medio de cabellos en anágeno fue de 18,5 y el de telógeno del 4% con una relación anágeno/telógeno de 5,6% y un número de cabellos miniaturizados de 13. En estadios medios las proporciones fueron de 26,0A, 4,0-6,5T y 10,0A/T respectivamente y en casos de alopecia mínima con una densidad folicular media de 5-6 los valores fueron de 38,5A, 5-10,9T y 6,0A/T. Por tanto, es significativa la presencia de folículos miniaturizados en relación con la graduación de la alopecia y la densidad folicular¹²¹.

La biopsia de la AF muestra similitudes con la de la MAGA. La zona preferida para realizar la toma de la biopsia es la parte frontovertical del cuero cabelludo, en un área donde la pérdida de pelo sea evidente⁸⁷. El corte transversal es el método más adecuado para obtener datos diagnósticos, ya que se visualizarán todos los folículos. El número de folículos no cambia,

por lo que comprobaremos miniaturización progresiva, con variaciones de tamaño de los folículos pilosos e incremento de finos vellos¹²². También puede comprobarse la disminución de pelos terminales en anágeno y un aumento de pelos en telógeno y de los tractos fibrosos residuales. Otro hecho que puede comprobarse es una discreta inflamación perifolicular. La combinación de métodos fotográficos y la orientación transversa de las biopsias de cuero cabelludo demuestran la diversidad de diámetro de los cabellos, lo que refleja el signo clínico de la miniaturización folicular. Este dato es sólo estadísticamente significativo en estados avanzados de FAGA patrón Ludwig.

En un reciente trabajo de inmunofluorescencia en cuero cabelludo de 52 mujeres con FAGA, además de la microinflamación linfocitaria, que antes se creía exclusiva de los varones, se ha demostrado que tanto en hombres como mujeres hay depósitos de IgM en la juntura dermoepidérmica que recuerdan la banda lúpica. En las conclusiones, los autores¹²³ indican que estos inmunorreactantes hallados en la AGA podrían ser los disparadores inmunológicos del proceso.

7.3. Métodos de exploración bioquímica.

Antes de realizar la exploración bioquímica hemos de agotar las posibilidades antes descritas⁵. Hacemos habitualmente el estudio de los sistemas esteroideo, hipofisario y tiroideo, según nuestro diagnóstico clínico, y ocasionalmente el hemograma y otras analíticas puntuales.

7.3.1. Exploración del sistema esteroideo. Supone el estudio de las hormonas adrenales y gonadales^{6,14,124}. Es el más importante pues la mayoría de las alopecias están provocadas por el efecto de la 5- α -Dihidrotestosterona (5- α -DHT) sobre los órganos diana foliculares. Como esta hormona androgénica proviene de la testosterona libre (T-libre) o de otras hormonas androgénicas segregadas en mayor cantidad por la mujer, tanto por ovarios (Δ -4-androstendiona), como por adrenales (DHEA, que supone hasta el 80% de la producción por esta glándula, DHEA-S, de hasta el 90%, y 17-b-hidroxiprogesterona), en nuestro protocolo se investigan estos cinco parámetros: 5- α -DHT, T-libre, Δ -4-androstenediona, DHEA-S y 17-b-hidroxiprogesterona. Habitualmente también solicitamos 17- β -estradiol en premenopáusicas.

Para completar el estudio hormonal tricológico deben conocerse los niveles séricos de las **hormonas hipofisarias**: prolactina (P), y las gonadotropinas hormona foliculoestimulante (FSH) y hormona luteotropa (LH), así como su relación LH:FSH ya que, aunque sabemos que la elevación de LH y del cociente LH:FSH ≥ 3 no es ya necesario para diagnosticar un síndrome de ovarios poliquísticos, este aumento de la relación suele observarse en el 95% de los de SOP¹²⁵.

A veces, para completar el estudio hormonal androgénico tricológico deben conocerse los niveles séricos de la globulina transportadora (SHBG), de glucurónido de androstenediol, metabolito de la 5- α -DHT (124), y de un anticuerpo marcador de hiperandrogenismo que es el “antígeno prostático específico” (PSA). Como este último parámetro no se realiza en todos los laboratorios, e incluso algunos analistas son reacios a efectuarlo, justificaremos a continuación su solicitud y realización.

7.3.2. Antígeno prostático específico (PSA). Marcador de hiperandrogenismo. Desde hace años se sabe que es necesaria en la determinación del PSA en pacientes obesas con hirsutismo o alopecia que recuerdan el “síndrome de los ovarios poliquísticos”; no es por tanto comprensible que haya médicos y mucho menos analistas que aún se extrañen de que se solicite el PSA a mujeres. Negri y cols¹²⁶ investigaron el antígeno prostático específico (PSA) en mujeres hirsutas demostrando que es más alto que en no-hirsutas y en relación con los mayores niveles de testosterona y de glucurónido de androstenediol¹²⁷. Estas mujeres producirían el PSA en órganos como mama y ovarios y fluidos como leche y líquido amniótico¹²⁷ no influenciándose por los niveles de estrógenos que sí tienen un carácter permisivo e incluso de ayuda a la producción de PSA por los andrógenos. El estudio del PSA debe efectuarse en la fase folicular mediante técnicas inmunofluorométricas o de enzimoimmunoensayo quimioluminiscente ultrasensible. Las concentraciones normales de la mujer premenopáusica en suero deben ser menores de 0,02 ng/ml (< 0,03 μ g/l)⁶¹. No todas las hirsutas o alopécicas producen más PSA, ya que los hirsutismos y alopecias constitucionales no han mostrado cifras estadísticamente significativas^{127,128}, mientras que las suprarrenales, incluyendo el síndrome de Cushing¹²⁹, y ováricas, como el “síndrome de los ovarios poliquísticos”¹²⁵, sí que las presentaron, tanto de PSA total como libre¹²⁹. Que este antígeno sérico es un marcador de acción androgénica en los tejidos femeninos ha quedado demostrado al comprobar que, después de tratamiento con espironolactona, flutamida o finasterida, se reducen los niveles de PSA en las alopécicas y/o hirsutas¹²⁶. También se ha encontrado elevado en mujeres premenopáusicas acromegálicas, lo que permite suponer que PSA está controlado en estas pacientes no sólo por los andrógenos sino también por el sistema GH/IGF-1¹³⁰.

En resumen, desde el año 2001 se sabe que el antígeno prostático específico (PSA) es un marcador de androgenización tanto en mujeres premenopáusicas (valores normales \leq 0.02 ng/mL) como postmenopáusicas (vn \leq 0.04 ng/mL)(124). En un estudio de nuestra Unidad de Tricología encontramos elevados niveles de PSA en mujeres con FAGA ovárico y suprarrenal, mientras que las mujeres sin clínica de hiperandrogenismo tenían niveles normales. Interesante el hecho de que mujeres con FAGA pero con niveles séricos androgénicos normales, tenían elevados niveles de PSA¹²⁴.

7.3.3. Determinación de los valores de insulina y del factor 1 de crecimiento tipo insulina (IGF-1). Cada día se escribe más sobre este tema, especialmente desde que el síndrome HAIRAN, que es el acrónimo de hiperandrogenismo (HA), resistencia a la insulina (IR) y acantosis nigricans (AN), se ha admitido como una forma de hiperandrogenismo constitucional (SAHA tipo HAIRAN)¹³¹ u ovárico cercano al síndrome de ovarios poliquísticos tipo II¹³². Sabemos que la insulina actúa sobre el metabolismo androgénico al regular la SHBG más que por una acción directa sobre los andrógenos ováricos. Las mayores concentraciones de insulina en mujeres anovulatorias comparadas con ovulatorias, pueden indicar que la resistencia a la insulina en el ovario contribuye al mecanismo de la anovulación en el síndrome de los ovarios poliquísticos¹³³. Además, otras investigaciones paralelas han venido a demostrar que existe una correlación negativa entre el nivel de insulina y SHBG en mujeres obesas y en hiperandrogénicas. De conformidad con estas investigaciones, puede afirmarse que el del *factor-1 de crecimiento tipo-insulina (IGF-1)* es el principal regulador de la SHBG y que, por interacción con los receptores del IGF-1, la insulina mantiene su actividad inhibitoria sobre SHBG^{134,135}. Se debería a que la resistencia a la insulina causa hiperinsulinemia que estimularía la producción de andrógenos ováricos mediante la interacción con los receptores de la insulina y del factor-1 de crecimiento tipo-insulina (IGF-1). Estos receptores se encuentran en el ovario y se ha demostrado que el IGF-1 estimula la producción de andrógenos en el estroma ovárico y determina la reducción de SHBG que conduce indirectamente a hiperandrogenismo al existir un exceso de testosterona libre. Por tanto, en síndrome de hiperandrogenismo ovárico con alopecia, y en mujeres obesas con alopecia, hay que investigar el IGF-1 y descartar una posible diabetes tipo 2³⁵.

7.3.4. Exploración de la función suprarrenal. Si se considera que la FAGA.M se debe a un *hiperandrogenismo suprarrenal* hay que solicitar los niveles de cortisol y 11-deoxicortisol, además de la 17- β -hidroxiprogesterona que se pide sistemáticamente. Los niveles séricos de cortisol serán normales en la CAH y en tumores adrenales pero estarán elevados en el síndrome de Cushing. Los de 17-hidroxiprogesterona estarán elevados en la CAH, discretamente elevados en el síndrome de Cushing y normales en los tumores suprarrenales^{136,137}. En caso de que existieran dudas diagnósticas puede realizarse el “*test de estimulación con ACTH*” administrando 250 mg de una ACTH sintética (*cortrosin*) y comprobando una hora después los niveles plasmáticos de 17-hidroxiprogesterona. Si se observa un aumento masivo de ésta, será diagnóstico de CAH por déficit de 21-hidroxilasa¹³⁸. Recientemente se ha descrito con esta misma técnica la determinación de 17- β -hidroxipregnenolona que, de estar aumentada masivamente una hora más tarde de administrar el *Cortrosin*, significaría déficit de 3- β -hidroxiesteroide-deshidrogenasa. También puede realizarse el “*test de supresión con dexametasona*”¹³⁹. Para hacerlo

se administrarán 0,5 mg de dexametasona (Dx) vía oral cada seis horas durante seis días; es decir, un total de 2 mg diarios, y se ha de extraer sangre antes de las 12 horas del séptimo día. Las determinaciones que se hacen en sangre son de cortisol y 17-β-hidroxiprogesterona. El cortisol, que en la CAH está normal, desciende después de la supresión con Dx; en el síndrome de Cushing que está elevado, no cambia después de Dx; y en los tumores suprarrenales que también están normales, desciende con Dx. En cuanto a la 17-β-hidroxiprogesterona, que está elevada en la CAH, desciende con Dx; normal o discretamente elevada en el síndrome de Cushing, no cambia con Dx; y también elevada o normal en tumores suprarrenales, no cambia con Dx.

7.3.5. Exploración de la función tiroidea. En ocasiones la alopecia femenina está motivada por defectos tiroideos por lo que puede ser necesario determinar la tiroxina total (5 a 13,4 gammas/100 ml), su proteína transportadora: TBG libre (87% a 113%) o la relación entre ambas: Índice de T4 libre^{14,84}. Además, en ocasiones es necesario pedir TSH y los anticuerpos antitiroideos, tanto antitiroglobulina como antimicrosomales, especialmente si los niveles de andrógenos son normales.

7.3.6. Otras exploraciones. En ocasiones conviene comprobar la glucemia, sideremia, cupremia e incluso ferritina, transferrina e índice de saturación de hierro. Y en casos especiales habremos de solicitar VDRL, FTA/abs. e incluso anti-HVS y anti-VIH puesto que el SIDA en mujeres puede determinar alopecia difusa con cabellos finos y escasos¹⁴⁰.

En cuanto a la determinación de ferritina, debe solicitarse siempre que la paciente note un incremento de la depilación en telógeno y todas las investigaciones, tanto clínicas como bioquímicas, realizadas hayan sido normales. A fin de completar el estudio de las "reservas de hierro" es conveniente solicitar los niveles de hierro sérico, de capacidad de fijación de hierro (TIBC) y el porcentaje de saturación (N=20-55%). Si la ferritina, hierro sérico y porcentaje de saturación están bajos existe una deficiencia de hierro simple, pero si ferritina y TIBC están bajas mientras que el hierro y el índice de saturación están elevados lo que hay es un déficit de hierro con insuficiente aporte proteico¹.

7.4. Test de cribaje para la predicción de la FAGA.

Aunque no está admitido científicamente, se ha señalado que el test genético, conocido como "Hair genetic test ("hairdx.com") es un test que sirve de cribaje para predecir las posibilidades de que una persona presente una AGA antes de tener los primeros síntomas. Como la patogénesis de la MAGA y la FAGA son diferentes, los test para hombres y mujeres son diferentes. En mujeres de todas las etnias, mide la longitud de CAG y GGC repetidos en el interior del gen *AR*. Cuando los CAG y GGC repetidos están acortados parece que se asocia-

rían a un riesgo significativo de desarrollar FAGA. El porcentaje de mujeres con una longitud de CAG repetido de 15 o menos que padecen un grado de alopecia grado Ludwig II o III es casi del 97,3%⁸³. No está demostrado su valor, por lo que serán necesarios posteriores estudios aunque, al contrario que en los hombres, una predicción del 97,3% para un proceso que va a afectar al 36% de mujeres mayores de 89 años ya puede tenerse en cuenta.

8. Dermatopatología de la APF.

Dermatopatológicamente es similar a la MAGA; es decir, alopecia no inflamatoria, inicialmente no cicatricial, con evidencia de efluviio telogénico¹⁴¹. Lo primero que llama la atención en la biopsia es que hay muy pocos vellos, correspondiendo la mayoría de los folículos a pelos terminales, aunque éstos son poco pigmentados y de escaso calibre; es decir, al contrario que en la MAGA, la alopecia se desarrolla lentamente¹⁴².

Whiting^{113,143} demostró que en la FAGA hay un 16,8% de folículos en telogen y una proporción de folículos terminales/vellos de 2/1, muy diferente al efluviio telogénico crónico en el que, como veremos más adelante, hay sólo un 6,5% de folículos en telogen y una proporción de folículos terminales/vellos de 9/1. Confirma que en la FAGA se produce una miniaturización de los folículos terminales a folículos de vellos, lo que no sucede en el efluviio telogénico crónico donde, a pesar de que los cabellos puedan arrancarse con facilidad, la mayoría de los folículos que permanecen son terminales.

La FAGA.M. involutiva es dermatopatológicamente similar a la MAGA con la típica "miniaturización folicular". La disminución del diámetro del pelo en esta FAGA involutiva es mayor que la reducción del diámetro que se encuentra en la involución de las mujeres sin FAGA⁷. También puede observarse la "microinflamación" perifolicular y la fibrosis dérmica, considerándose su presencia como signos de mal pronóstico¹⁴⁴.

9. Alteraciones psicológicas de la APF.

Volviendo a considerar las influencias que pueda tener el estrés, ahora en mujeres, en el desarrollo de la alopecia, hay que recordar que la pérdida de cabellos causa problemas psicológicos en las mujeres más que en los hombres, especialmente en aquellas con FAGA e hirsutismo facial.

El estudio de Maffei y cols¹⁴⁶ en el que señalan que las alteraciones de la personalidad existen antes de que se presente la alopecia, aunque se acrecienta con ella, y que suceden tanto en varones como mujeres, no nos ha parecido concluyente ya que todos los síntomas que estudian, especialmente depresión, compulsión obsesiva y ansiedad, son más frecuentes en

mujeres. En el estudio de Cash, Price y Savin¹⁴⁷, en pacientes de Virginia, California y Connecticut respectivamente, se ha demostrado que tanto hombres como mujeres se afectan por la alopecia, pero que lo hacen mucho más las mujeres que se encuentran incómodas y estresadas, incluso con grados mínimos de FAGA. En la investigación realizada en pacientes dermatológicos por Vilaverde y cols⁶⁸, demuestran que el 54% de las pacientes que acuden a una Clínica Dermatológica es por caída de cabellos y de ellas el 29% presentaba al menos dos síntomas de depresión. En nuestros estudios^{43,69} observamos que el 92% de las mujeres que consultan con FAGA presentan ansiedad y el 66% tendencias depresivas. Es un ejemplo más de que la AGA no causa la muerte, pero “no permite calidad de vida”; por ello, en estas personas hay que valorar detenidamente la posibilidad de tratamientos médicos o quirúrgicos.

Dismorfofobia. Se conoce también como “alteración dismórfica corporal” y define a un paciente que acude contando una sintomatología muy importante, pero cuando se explora no se comprueban signos que apoyen lo que dice tener. No comentaremos la “tricotilomanía” que es el principal proceso tricológico de la alteración dismórfica corporal. Aquí sólo consideraremos aquellas mujeres que acuden a la consulta con una discreta alopecia, generalmente posmenopáusica, que la hipervaloran; en muchas ocasiones se presentan con sobres o bolsas llenas de pelos indicando que es el resultado de un lavado o de los lavados de una semana, aunque esta circunstancia no es creíble. No suelen mejorar con tratamientos dermatológicos aunque, en ocasiones, pueden necesitar tranquilizantes u otras medicaciones psicotrópicas. En cualquier caso, hay que prestarles atención y tratarlas también con terapéutica local como minoxidil.

Referencias bibliográficas

- Olsen EA. Female pattern hair loss. *J Am Acad Dermatol* 2001; 45:S70-S80.
- Ludwig E. Classification of the types of androgenetic alopecia (common baldness) occurring in the female sex. *Br J Dermatol*. 1977; 97(3):247-254.
- Camacho F, Ludwig E. Alopecia de patrón femenino. Alopecia androgenética femenina. Aspectos clínico-patológicos. *Monogr Dermatol*. 2005; 18:54-74.
- Olsen EA. The midline part: An important physical clue to the clinical diagnosis of androgenetic alopecia in women. *J Am Acad Dermatol*. 1999; 40(1):106-109.
- Camacho F. Hair loss in women. En: Preedy V, ed. *Handbook of hair in health and disease*. Wageningen Academia Pub, The Netherland 2012; 70-97.
- Camacho F. Clínica de las alopecias. Clasificación general. *Monogr Dermatol*. 1988; 1:33-72.
- Camacho F, Sánchez-Pedreño P. Alopecia androgenética. *Monogr Dermatol*. 1989; 2: 107-17.
- Biondo S, Goble D, Sinclair R. Women who present with female pattern hair loss tend to underestimate the severity of their hair loss. *Br J Dermatol*. 2004; 150(4):750-752.
- Sperling LC, Heimer WL 2nd. Androgen biology as a basis for the diagnosis and treatment of androgenic disorders in women. I. *J Am Acad Dermatol*. 1993; 28(5):669-683.
- Lowenstein EJ. Diagnosis and management of the dermatologic manifestation of the polycystic ovary syndrome. *Dermatol Ther*. 2006; 19(4):210-223.
- Savin RC. A method for visually describing hair loss in both male and female androgen alopecia. Posters 23,24. 51st Annual Meeting American Academy of Dermatology, San Francisco, diciembre 1992.
- Whiting DA. How real is senescent alopecia? A histopathological approach. *Clin Dermatol*. 2011; 29(1):49-53.
- Blume-Peytavi U, Atkin S, Gieler U, Grimalt R. Skin Academy: Hair, skin, hormones and menopause – current status/knowledge on the management of hair disorders in menopausal women. *Eur J Dermatol*. 2012; 22(3):310-318.
- Camacho-Martínez, FM. Hair loss in women. *Sem Cut Med Surg*. 2009; 28(1):19-32.
- Tosti A, Iorizzo M, Piraccini BM. Androgenetic alopecia in children: report of 20 cases. *Br J Dermatol*. 2005; 152(3):556-559.
- Hawryluk EB, English JC 3rd. Female adolescent hair disorders. *J Pediatr Adolesc Gynecol*. 2009; 22(4):271-281
- McDonough PH, Schwartz RA. Adolescent androgenic alopecia. *Cutis*. 2011; 88(4):165-168.
- Hamilton JB. Patterned loss hair in man. Types and incidence. *Ann NY Acad.Sci*. 1951; 53(3):708-728.
- Hawryluk EB, English JC. Female adolescent hair disorders. *J Pediatr Adolesc Gynecol*. 2009; 22:271-81.
- Camacho FM, Camacho-Serrano F, Moreno Giménez JC, García Hernández MJ, Polo Padillo J, Perea Cejudo M, Coronel MI. Tratamiento de las alopecias de patrón masculino y femenino. Eficacia clínica del aminexil y SP94 en dos series de 180 pacientes, hombres y mujeres. *Med Cut Iber Lat Amer* 2012; (Supl.1).
- Moreno-Giménez JC. Alopecia androgenética. Año 2006. *Piel* 2006; 21:11-3.
- Nissimov J, Elchalal U. Scalp hair diameter increases during pregnancy. *Clin Exp Dermatol*. 2003; 28(5):525-530.
- Rushton DH, Ramsay ID. The importance of adequate serum ferritin levels during oral cyproterone acetate and ethinyl oestradiol treatment of diffuse androgen-dependent alopecia in women. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1992; 36(4):421-427.
- Kantor J, Kessler LJ, Brooks DG, Cotsarelis G. Decreased serum ferritin is associated with alopecia in women. *J Invest Dermatol*. 2003; 121(5):985-958.

25. Trost LB, Bergfeld WF, Calogeras A. The diagnosis and treatment of iron deficiency and its potential relationship to hair loss. *J Am Acad Dermatol* 2006; 54:824-44.
26. Olsen EA. Iron deficiency and hair loss: The jury is still out. *J Am Acad Dermatol* 2006; 54:903-6.
27. García-Hernández MJ, Camacho-Martínez F. Novedades en el tratamiento de la alopecia areata y androgenética. *Monogr Dermatol* 2004; 17:49-59.
28. Guerra A, Cornejo-Navarro P. Déficit de biotinidasa. *Piel* 1998; 13:242-7.
29. Cornejo-Navarro P, Guerra A, Alvarez G, Ortiz FJ. Cutaneous and neurologic manifestations of biotinidase deficiency. *Int J Dermatol* 2000; 39:363-82.
30. Whiting DA. Chronic telogen effluvium: increased scalp hair shedding in middle-aged women. *J Am Acad Dermatol*. 1996; 35(6):899-906.
31. Rebora A. Telogen effluvium. *Dermatology*. 1997; 195(3):209-212.
32. Guarrera M, Rebora A. Anagen hairs may fail to replace telogen hairs in early androgenetic female alopecia. *Dermatology*. 1996; 192(1):28-31.
33. Guarrera M, Cipriani C, Rebora A. Delayed telogen replacement in a boy's scalp. *Dermatology*. 1998; 197(4):335-337.
34. Guarrera M, Rebora A. Kenogen in female androgenetic alopecia. A longitudinal study. *Dermatology* 2005; 210:18-20.
35. Camacho F. Hirsutism. En: Blume-Peytavi U, Tosti A, Whiting DA, Trüeb R, eds. *Hair growth and disorders*. Springer-Verlag Ed, Berlin, Germany, 2008; 357-77.
36. Hediger C, Rost B, Itin P. Cutaneous manifestations in anorexia nervosa. *Schweiz Med Wochenschr*. 2000; 130(16):565-575.
37. Goldberg LJ, Lenzy Y. Nutrition and hair. *Clin Dermatol*. 2010; 28:412-9.
38. Lattouf C, Miteva M, Tosti A. Connubial androgenetic alopecia. *Arch Dermatol*. 2011; 147(11):1329-1330.
39. Piérard-Franchimont C, De Doncker P, Cauwenbergh G, Piérard GE. Ketoconazole shampoo: Effect of long-term use in androgenetic alopecia. *Dermatology*. 1998; 196(4):474-477.
40. Camacho F, Moreno JC, García-Hernández MJ. Telogen alopecia from UV rays. *Arch Dermatol*. 1996; 132:1398-9.
41. Trüeb RM. Is androgenetic alopecia a photoaggravated dermatosis? *Dermatology*. 2003; 207(4):343-348.
42. Iyengar B. The hair follicle: A specialized UV receptor in the human skin? *Biol Signals Recept*. 1998; 7(3):188-194.
43. Camacho F, García-Hernández MJ. Psychological features of androgenetic alopecia. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2002; 16:467-80.
44. Biondo S, Goble D, Sinclair R. Women who present with female pattern hair loss tend to underestimate the severity of their hair loss. *Br J Dermatol*. 2004; 150(4):750-752.
45. Dolte KS, Girman CJ, Hartmaler S, Roberts J, Bergfeld W, *et al*. Development of a health-related quality of life questionnaire for women with androgenetic alopecia. *Clin Exp Dermatol*. 2000; 25(8):637-642.
46. Norwood OT. Incidence of female androgenetic alopecia (female pattern alopecia). *Dermatol Surg*. 2001; 27(1):53-54.
47. Birch MP, Lalla SC, Messenger AG. Female pattern hair loss. *Clin Exp Dermatol*. 2002; 27:383-8.
48. Paik J-H, Yoon J-B, Sim W-Y, Kim B-S, Kim N-I. The prevalence and types of androgenetic alopecia in Korean men and women. *Br J Dermatol* 2001; 145:95-100.
49. Yip L, Zaloumis S, Irwin D, Severi G, Hopper J, *et al*. Gene-wide association study between the aromatase gene (CYP19A1) and female pattern hair loss. *Br J Dermatol*. 2009; 161(2):289-294.
50. Norwood OT, Lehr B. Female androgenetic alopecia: A separate entity. *Dermatol Surg*. 2000; 26(7):679-682.
51. Cousen P, Messenger A. Female pattern hair loss in complete androgen insensitivity syndrome. *Br J Dermatol*. 2010; 162(5):1135-1137.
52. Langan EA, Paus R. Female pattern hair loss: beyond androgenic aetiology?. *Br J Dermatol*. 2010; 163(5):1141-1142.
53. Levy-Nissenbaum E, Bar-Natan M, Frydman M, Pras E. Confirmation of the association between male pattern baldness and the androgen receptor gene. *Eur J Dermatol*. 2005; 15(5):339-340.
54. Ali I, Dawber RPR, Wojnarowska FT. The role of the androgen receptor gene CAG repeat polymorphism and X-chromosome inactivation pattern in postmenopausal female pattern hair loss: O-16. *Br J Dermatol*. 2008; 159 (Suppl.1):8-9.
55. Westberg L, Baghaei F, Rosmond R, Hellstrand M, Landén M, *et al*. Polymorphisms of the androgen receptor gene and the estrogen receptor β gene are associated with androgen levels in women. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001; 86(6):2562-2568.
56. Hillmer AM, Flaquer A, Hanneken S, Elgelshoven S, Kortüm A-K, *et al*. Genome-wide scan and fine-mapping linkage study of androgenetic alopecia reveals a locus on chromosome 3q26. *Am J Hum Genet*. 2008; 82(3):737-743.
57. Redler S, Circh MP, Drichel D, Dobson K, Brockschmidt FF, *et al*. Investigation of variants of the aromatase gene (CYP19A1) in female pattern hair loss. *Br J Dermatol*. 2011; 165(3):703-705.
58. Yip L, Zaloumis S, Irwin D, Severi G, Hopper J, *et al*. Association analysis of oestrogen receptor beta gene (*ESR2*) polymorphism with female pattern hair loss. *Br J Dermatol*. 2012; 166(5): 1131-1134.
59. Randall VA. Androgens and hair growth. *Dermatol Ther*. 2008; 21(5):314-328
60. El-Domyati M, Attia S, Saleh F, Bassyouni M, Barakat M, *et al*. Evaluation of apoptosis regulatory markers in androgenetic alopecia. *J Cosmet Dermatol*. 2010; 9(4):267-275.
61. Randall V, Ebling FJG, Constable GM. Seasonal variations in human hair growth. *Br J Dermatol* 1985; 113:769.
62. Randall VA. Molecular basis of androgenetic alopecia. En: Trüeb RM, Tobin DJ, eds. *Aging Hair, Heidelberg; Springer Verlag Ed, 2010; 9-24.*
63. Slominski A. Neuroendocrine system of the skin. *Dermatology*. 2005; 211(3):199-208.
64. Slominsky AT, Botchkarev V, Choudhry M, Fazal N, Fechner K, *et al*. Cutaneous expression of CRH and CRH-R: Is there a "skin stress response system"? *Ann NY Acad Sci*. 1999; 885:287-311.
65. Slominsky A, Wortsman J, Linton E, Pisarchik A, Zbytek B. The skin as a model for the immunomodulatory effects of corticotrophin-releasing hormone. En: Scheafer M, Stein C, eds. *Mind over Matter – Regulation of Peripheral Inflammation by the CNS*. Basel:Birkhaeuser Ed, 2003; 149-76.

66. Slominsky A, Sbytek B, Senak I, Sweatman T, Wortsman J. CRH stimulates POMC activity and corticosterone production in dermal fibroblasts. *J Neuroimmunol.* 2005; 162(1-2):97-102.
67. Rushton DH, Norris MJ. Hair loss in women. *Cosmetics & Toiletries.* 1992; 107:49-52.
68. Vilaverde Schmitt J, Homem de Mello de Souza F, Lemos Beber FR, Ferrari Ribeiro C, Dalledone Siquiera EB. Percepção de queda de cabelos e sintomas depressivos em pacientes do sexo feminino em ambulatório de dermatologia peral. *An Bras Dermatol.* 2012; 87:388-93.
69. Camacho F. Aspectos psicológicos de la alopecia androgenética. *Monogr Dermatol.* 1998; 11:335-42.
70. Bergfeld WF, Redmond GP. Alopecia androgenética femenina. *Monogr Dermatol.* 1989; 2:118-26.
71. De Villez RL, Dunn J. Female androgenic alopecia. The 3- α --17- β androstane diol glucuronide/sex hormone binding globulin ratio as a possible marker for female pattern baldness. *Arch Dermatol.* 1986; 122(9):1011-1015.
72. Carmina E, Lobo RA. Evidence for increased androsterone metabolism in some normoandrogenic women with acne. *J Clin Endocrinol Metab.* 1993; 76(5):1111-1114.
73. Sawaya ME, Hordinsky MK. Advances in alopecia areata and androgenetic alopecia. *Adv Dermatol.* 1992; 7:211-27.
74. Sultan C, Bakkar K, Vermorken AJM. The human hair follicle: a target for androgens. En: Van Neste D, Lachapelle JM, Antonie JL, eds. *Trends in Human hair regrowth and alopecia research.* Dordrecht: Kluwer Acad. Pub., 1989; 89-98.
75. Hamilton JB, Terada H, Mestler GE, Tirman W. I. Coarse sternal hairs, a male secondary sex character that can be measured quantitatively: the influence of sex, age and genetic factors. II. Other sex-differing characters: relationship to age, to one another, and to values for coarse sternal hairs. En: Montagna W, Dobson RL, eds. *Advances in Biology of the Skin.* 9. Hair growth. Oxford: Pergamon Ed., 1969; 129-51.
76. Seago SV, Ebling FJ. The hair cycle on the human thigh and upper arm. *Br J Dermatol.* 1985; 113(1):9-16.
77. Liang T, Hoyer S, Yu R, Soltani K, Lorincz AL, *et al.* Immunocytochemical localization of androgen receptors in human skin using monoclonal antibodies against the androgen receptor. *J Invest Dermatol.* 1993; 100(5):663-666.
78. Botchkarev NV, Ahluwalia G, Shander D. Apoptosis in the hair follicle. *J Invest Dermatol.* 2006; 126(2):258-264.
79. Sawaya ME, Keane RW, Blume-Peytavi U, Mullins DL, Nusbaum BP, *et al.* Androgen responsive genes as they affect hair growth. *Eur J Dermatol.* 2001; 11(4):304-308.
80. Sawaya ME, Blume-Peytavi U, Mullins DL, Nusbaum BP, Whiting D, *et al.* Effects of finasteride on apoptosis and regulation of the human hair cycle. *J Cut Med Surg.* 2002; 6(1):1-9.
81. Inui S, Fukuzato Y, Nakajima T, Yoshikawa K, Itami S. Identification of androgen-inducible TGF- β 1 derived from dermal papilla cells as a key mediator in androgenetic alopecia. *JID Symposium Proceedings.* 2003; 8(1):69-71.
82. Messenger AG. The control of hair growth: an overview. *J Invest Dermatol* 1993 (Supl.) 101: S4-9.
83. Schweiger ES, Boychenko O, Bernstein RM. Update on the pathogenesis, genetics and medical treatment of patterned hair loss. *J Drugs Dermatol.* 2010; 9(11):1412-1419.
84. Camacho F. Exploración en Tricología. En: Camacho F, Montagna W, eds. *Tricología. Enfermedades del folículo pilosebáceo.* Madrid: Editorial Aula Médica 1996; 97-112.
85. Mirmirani P, Huang KP, Price VH. A practical algorithmic approach to diagnosing hair shaft disorders. *Int J Dermatol.* 2011; 50(1):1-12.
86. Olsen EA, Messenger AG, Shapiro J, Bergfeld WF, Hordinsky MK, *et al.* Evaluation and treatment of male and female pattern hair loss. *J Am Acad Dermatol.* 2005; 52(2):301-311.
87. Blume-Peytavi U, Blumeyer A, Tosti A, Finner A, Marmol V, *et al.* European Consensus Group. S1 guideline for diagnostic evaluation in androgenetic alopecia in men, women and adolescents. *Br J Dermatol.* 2011; 164(1):5-15.
88. Ceballos Cauto C, Méndez Abad C, Priego Recio C, Hoffner MV, García-Hernández MJ, Camacho FM. Estudio de patrones de implantación pilosa frontal en la mujer española caucásica. *Actas Dermosifiliogr.* 2012 (en prensa).
89. Nusbaum BP, Fuentefria S. Naturally occurring female hairline patterns. *Dermatol Surg.* 2009; 35(6):907-913.
90. Jung JH, Rah DK, Yun IS. Classification of the female hairline and refined hairline correction techniques for Asian women. *Dermatol Surg.* 2011; 37(4):495-500.
91. Rushton DH. Management of hair loss in women. *Dermatol Clin.* 1993; 11(1):47-53.
92. Rebora A, Guarrera M, Baldari M, Vecchio F. Distinguishing androgenetic alopecia from chronic telogen effluvium when associated in the same patient: A simple noninvasive method. *Arch Dermatol.* 2005; 141(10):1243-1245.
93. Olsen EA. Current and novel methods for assessing efficacy of hair growth promoters in pattern hair loss. *J Am Acad Dermatol.* 2003; 48(2):253-262.
94. Van Neste D, de Brouwer B, De Coster W. The phototrichogram: analysis of some factors of variation. *Skin Pharmacol.* 1994; 7(1-2):67-72.
95. Birch MP, Messenger JF, Messenger AG. Hair density, hair diameter and prevalence of female pattern hair loss. *Br J Dermatol.* 2001; 144(2):297-304.
96. Hoffmann R, Happle R. Current understanding of androgenetic alopecia. Part II: clinical aspects and treatment. *Eur J Dermatol.* 2000; 10(5):410-417.
97. Bouhanna P. Le tractiophototrichogramme, méthode d'appréciation objective d'une chute de cheveux. *Ann Dermatol Venereol.* 1988; 115(6-7):759-764.
98. Ferrándiz Pulido L. Dermatoscopia de la alopecia areata. *Monogr Dermatol.* 2010; 23:282-5.
99. Tosti A. Dermoscopy of hair and scalp disorders with clinical and pathological correlations. *Informe Healthcare Ed, Bologna, Italy, 2007.*
100. Rudnicka L, Olszewska M, Rakowska A, Slowinska M. Trichoscopy update 2011. *J Dermatol Case rep.* 2011; 5(4):82-88.
101. Trüeb RM. Systematic approach to hair loss in women. *JDDG. Journal of the German Society of Dermatology* 2010.

102. Rakowska A, Slowinska M, Kowalska-Oledzka E, Olszewska M, Rudnicka L. Dermoscopy in female androgenetic alopecia: Method standardization and diagnostic criteria. *Int J Trichol.* 2009; 1:123-30.
103. Galliker NA, Trüeb RM. Value of trichoscopy versus trichogram for diagnosis of female androgenetic alopecia. *Int J Trichol.* 2012; 4(1):19-22.
104. Zhang X, Caulloo S, Zhao Y, Zhang B, Cai Z, Yang J. Female pattern hair loss: Clinico-laboratory findings and trichoscopy depending on disease severity. *Int J Trichol.* 2012; 4(1):23-28.
105. Santiago Sánchez-Mateos JL, Rajadhyaksha M. Fundamentos ópticos de la microscopía confocal de reflectancia. *Monogr Dermatol.* 2010; 23:291-4.
106. Braun-Falco O, Heilgemeir GP. The Trichogram. Structural and functional basis, performance and interpretation. *Sem Dermatol.* 1985; 4:40-51.
107. Serrano Ortega S, Dulanto Campos MC, Simon F, Saucedo R. Valor del diámetro del tallo piloso en la alopecia androgenética femenina. *Actas Dermosifiliogr.* 1994; 85:474-6.
108. Blume U, Ferracin I, Verschoore M, Czernielewski JM, Schaefer H. Physiology of the vellus hair follicle: hair growth and sebum excretion. *Br J Dermatol.* 1991; 124(1):21-28.
109. Van Neste DJ. Contrast enhanced phototrichogram (FTGC): an improved non-invasive technique for measurement of scalp hair dynamics in androgenetic alopecia -validation study with histology after transverse sectioning of scalp biopsies. *Eur J Dermatol.* 2001; 11(4):326-331.
110. Headington JT. Histological findings in androgenic alopecia treated with topical minoxidil. *Br J Dermatol.* 1982; 107 (Suppl 22): 20-1.
111. Whiting DA. The value of horizontal sections of scalp biopsies. *J Cutan Aging Cosm Dermatol.* 1990; 1:165-73.
112. Headington JT. Telogen effluvium. New concepts and review. *Arch Dermatol.* 1993; 129(3):356-363.
113. Whiting DA. Diagnostic and predictive value of horizontal sections of scalp biopsy specimens in male pattern androgenetic alopecia. *J Am Acad Dermatol.* 1993; 28(5):755-763.
114. Whiting DA. Scalp biopsy as a diagnostic and prognostic tool in androgenetic alopecia. *Dermatol Ther.* 1998; 8:24-33.
115. Hoffmann R, Happle R. Current understanding of androgenetic alopecia. Part II. Clinical aspects and treatment. *Eur J Dermatol.* 2000; 10(5):410-417.
116. Hoffmann R. TrichoScan: A novel tool for the analysis of hair growth in vivo. *J Invest Dermatol Symposium Proceedings.* 2003; 8(1):109-115.
117. Riedel-Baima B, Riedel A. Use of TrichoScan to assess female pattern hair loss. *Dermatol Surg.* 2009; 35(4):651-655.
118. Saraogi PP, Dhurat RS. Automated digital image analysis (TrichoScan®) for human hair growth analysis: Ease versus errors. *Int J Trichol.* 2010; 2:5-13.
119. López V, Martín JM, Sánchez R, Ortega C, Ricart JM. Usefulness of TrichoScan professional in the evaluation of hair loss in females. Report of 180 cases. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2011; 25(9):1068-1072.
120. Forslind B, Li HK, Malmqvist KG, Wiegleb D. Elemental content of anagen hairs in normal caucasian population studies with proton induced X-ray emission (PIXE). *Scan Electron Microsc.* 1986; (1):237-241.
121. De Lacharrière O, Deloche C, Misciali C, Piraccini BM, Vinzenci C, *et al.* Hair diameter diversity. A clinical sign reflecting the follicle miniaturization. *Arch Dermatol.* 2001; 137(5):641-646.
122. Stefanato CM. Histopathology of alopecia: a clinicopathological approach to diagnosis. *Histopathology.* 2010; 56(1):24-38.
123. Magro CM, Rossi A, Poe J, Manhas-Bhutani S, Sadick N. The role of inflammation and immunity in the pathogenesis of androgenetic alopecia. *J Drugs Dermatol.* 2011; 10(12):1404-1411.
124. Camacho FM, López Elorza F, Rodríguez- Rey EM, Coronel- Pérez IM. Prostate-specific antigen levels as hyperandrogenism marker in women. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2009; 23(2):221-223.
125. Lowenstein EJ. Diagnosis and management of the dermatologic manifestation of the polycystic ovary syndrome. *Dermatol Ther.* 2006; 19(4):210-223.
126. Negri C, Tosi F, Dorizzi R, Fortunato A, Spiazzi GG, *et al.* Antiandrogen drugs lower serum prostate-specific antigen (PSA) levels in hirsute subjects: evidence that serum PSA is a marker of androgen action in women. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000; 85(1):81-84.
127. Escobar-Morreale HF, Serrano-Gotarredona J, Avila S, Villar-Palasi J, Varela C, Sancho J. The increased circulating prostate specific antigen concentrations in women with hirsutism do not respond to acute changes in adrenal or ovarian function. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998; 83:2580-4.
128. Galadari I, Al-Mazroei M, Alkaabi J. Prostatic-specific antigen and idiopathic hirsutism in females. *Int J Dermatol.* 2004; 43(4):275-277.
129. Manetti L, Lupi I, Bogazzi F, Pellegrini G, Precisi A, Grasso I, Nencetti C, Gasperi M, Martino E. Prostate-specific antigen is increased in female patients with Cushing's disease. *J Endocrinol Invest.* 2002; 25:29-31.
130. Güllü S, Emral R, Asik M, Cesur M, Tonyukuk V. Diagnostic value of prostatic specific antigen in hirsute women. *J Endocrinol. Invest.* 2003; 26(12):1198-1202.
131. Orfanos CE, Adler YD, Zouboulis CC. The SAHA syndrome. *Horm Res.* 2000; 54:251-8.
132. Camacho F, Muñoz MA. HAIRAN syndrome. En: Van Neste D, Randall V, eds. *Hair Research for the Next Millennium.* Amsterdam:Elsevier, 1996; 289-92.
133. Sharp PS, Kiddy DS, Reece MJ, Anyaoku V, Johnston DG, Franks S. Correlation of plasma insulin and insulin-like growth factor-I with indices of androgen transport and metabolism in women with polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol.* 1991; 35:253-7.
134. Gupta MK. Androgen assessment in hirsutism and alopecia. *Cleve Clin J Med.* 1940; 57(3):292-297.
135. Pugeat M, Crave JC, Elmidani M, Nicolas MH, Garoscio-Cholet M, *et al.* Pathophysiology of sex hormone binding globulin (SHBG): relation to insulin. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 1991; 40(4-6):841-849.
136. Palacios Mateos JM. Hiperproducción de glucocorticoides. Enfermedad y síndrome de Cushing. En: Palacios-Mateos JM, ed. *Endocrinología y Metabolismo.* Madrid: Paz Montalvo Ed., 1977.
137. Demirci C, Witchel SF. Congenital adrenal hyperplasia. *Dermatol Ther.* 2008; 21(5):340-353.
138. White PC, Speiser PW. Congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Endocr Rev.* 2000; 21(3):245-291.

139. Hatch R, Rosenfield RL, Kim MH, Tredway D. Hirsutism: Implications, etiology and management. *Am J Obst Gynecology*. 1981; 140(7):815-830.
140. Mirmirani P, Hessol NA, Maurer TA, Berger TG, Greenblatt RM, *et al*. Hair changes in women from the Women's Interagency HIV Study. *Arch Dermatol*. 2003; 139(1):105-106.
141. Ludwig E, Montagna W, Camacho F. Alopecia androgenética femenina. En: Camacho F, Montagna W, eds. *Tricología. Enfermedades del folículo pilosebáceo*. Madrid: Editorial Aula Médica. 1996; 343-55.
142. Sperling LC, Lupton GP. Histopathology of non-scarring alopecia. *J Cut Pathol*. 1995; 22(2):97-114.
143. Whiting DA. Chronic telogen effluvium: increased scalp hair shedding in middle-aged women. *J Am Acad Dermatol*. 1996; 35(6):899-906.
144. Uno H. The histopathology of the hair loss. Current concepts. Kalamazoo. A scope Pub Upjhh Co. 1988.
145. Chartier MB, Hoss DM, Grant-Kels JM. Approach to the adult female patient with diffuse nonscarring alopecia. *J Am Acad Dermatol*. 2002; 47(6):809-818.
146. Maffei C, Fossati A, Rinaldi F, Riva E. Personality disorders and psychopathologic symptoms in patients with androgenetic alopecia. *Arch Dermatol*. 1994; 130(7):868-872.

NUEVO



Hidratante Facial Diario **FPS 50**

Tolerancia superior para el cuidado facial diario

- El más alto FPS disponible en un hidratante diseñado específicamente para el rostro
- Hidratación inmediata (1h) y prolongada (sobre 8h)
- El más elevado nivel de protección UVA/UVB gracias a la mezcla óptima de Octisalato / Octocrileno / Oxibenzona / Octinoxato
 - Formulado con dióxido de titanio micronizado que no deja residuo blanco
 - Para todo tipo de pieles
 - Ligero/no graso, base ideal para maquillaje, no comedogénico



con
Bomba

✓ Recomendado por:



Potente Hidratación y Fotoprotección total todos los días

Carcinoma de ano, pene, vulva y vagina: ¿son enfermedades de transmisión sexual?

Marianne Kolbach R¹, Félix Fich S¹, Karina Cataldo C²

¹Departamento de Dermatología, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile; ²Interna de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile.

Resumen

Introducción: La infección por virus papiloma humano (VPH) sería factor causal de cánceres de ano, pene, vulva y vagina.

Objetivo: Analizar la evidencia actual en cuanto a infección por VPH y su rol carcinogénico en estas neoplasias.

Metodología: Búsqueda de la literatura para identificar artículos sobre la transmisión sexual como factor de riesgo en cánceres anogenitales. **Resultados:** En lesiones premalignas y malignas anogenitales se encuentra en gran frecuencia el DNA de VPH, especialmente tipo 16. Se ha demostrado que la vacunación contra VPH previene el desarrollo de lesiones preinvasoras anales; en cambio, ni la vacuna ni la circuncisión parecen ser factores protectores contra cáncer de pene. **Discusión:** No hay estudios prospectivos que permitan establecer una relación causal entre VPH y cánceres anogenitales, lo que impide la elaboración de estrategias de prevención. El manejo de ciertos factores de riesgo sugeridos previamente en la literatura no reduce el riesgo de cáncer anogenital.

Palabras clave: neoplasias anogenitales, virus papiloma humano, enfermedades de transmisión sexual.

Summary

Introduction: Human papillomavirus (HPV) infection has been suggested as a causal factor of anal, penile, vulvar and vaginal cancers. **Objective:** To analyze current evidence about HPV infection and its carcinogenic role in these neoplasms.

Methodology: Literature search to identify articles about sexual transmission as a risk factor in anogenital cancers. **Results:** In premalignant and malignant anogenital lesions, an important presence of HPV DNA is often found, specially type 16. It has been demonstrated that HPV vaccine prevents premalignant anal lesions; however, this vaccine and circumcision do not seem to be protective against penile cancer. **Discussion:** There are no prospective studies that had established a causal relationship between HPV and anogenital cancers. This keeps off the development of adequate prevention strategies. Management of certain previously suggested risk factors do not reduce the risk of anogenital cancer.

Key words: anogenital neoplasms, human papillomavirus, sexually transmitted diseases.

Introducción

Existen aproximadamente 100 subtipos de virus papiloma humano (VPH). Varios tienen tropismo por la mucosa genital y se ha reconocido su potencial oncogénico al establecerse una infección persistente. Los virus se clasifican según su potencial oncogénico como de bajo riesgo (6 y 11), de riesgo intermedio (31 y 33) y de alto riesgo (16 y 18)¹.

La relación entre infección por VPH y desarrollo de cáncer cervicouterino está bien establecida, lo que permite clasificar este cáncer como una enfermedad de transmisión sexual². El proceso de carcinogénesis cervical es conocido, lo que ha permitido establecer un adecuado plan de prevención de este cáncer³, basado en corrección de factores de riesgo conductuales, *screening* con citología cervical y, más recientemente, la vacuna contra las cepas carcinogénicas de VPH.

Correspondencia: Marianne Kolbach R.

Correo electrónico: mkolbach@med.puc.cl

Se ha postulado que la infección por VPH también sería factor causal de cánceres anogenitales distintos al cervicouterino², principalmente porque los factores de riesgo reconocidos para estas neoplasias son similares a los factores de riesgo para adquirir infecciones de transmisión sexual, como por ejemplo tener historia de otras infecciones de transmisión sexual, mayor número de parejas sexuales y coito anal receptivo², y a otros factores de riesgo no necesariamente relacionados con comportamiento sexual, como tabaquismo e inmunosupresión⁴. No hay estudios que permitan comprobar fehacientemente la relación, tanto porque son cánceres muy poco frecuentes, como porque el diseño y la calidad de los estudios existentes son inadecuados. En 2006 la International Union Against Cancer determinó que había una clara relación causal entre infección por VPH 16 y desarrollo de cáncer de ano, pene, vulva y vagina,

además de cervicouterino⁵, considerando que la prevalencia de VPH en cánceres de ano es de hasta 90%, en peneanos es de 40%, en vulvares es hasta 50% y en vaginales hasta 65%.

Objetivo

Recopilar revisiones narrativas y sistemáticas que trataran sobre la transmisión sexual como factor de riesgo en cánceres anogenitales, con el fin de analizar la evidencia actual en cuanto a infección por VPH y su rol carcinogénico en estas neoplasias.

Metodología

Se realizó una búsqueda de revisiones narrativas y sistemáticas en la base de datos MEDLINE (Pubmed) y DARE, considerando todos los estudios publicados hasta agosto de 2012. Se usaron los términos ("Anus neoplasms"[Mesh]) AND "Sexually Transmitted Diseases"[Mesh], ("Penile Neoplasms"[Mesh]) AND "Sexually Transmitted Diseases"[Mesh], ("Vulvar Neoplasms"[Mesh]) AND "Sexually Transmitted Diseases"[Mesh] y ("Vaginal Neoplasms"[Mesh]) AND "Sexually Transmitted Diseases"[Mesh] para MEDLINE. Se utilizaron los términos anus neoplasms, penile neoplasms, vulvar neoplasms y vaginal neoplasms en DARE. La búsqueda arrojó diecinueve revisiones sobre cáncer de ano, cinco sobre cáncer de pene, una sobre cáncer de vulva y una sobre cáncer de vagina. Se excluyeron seis revisiones sobre cáncer de ano, cuatro por no estar disponibles en español o inglés, una por referirse a los resultados de otra revisión incluida y una por no encontrarse disponible el estudio original. Finalmente, se seleccionaron trece revisiones sobre cáncer de ano^{4, 6-16}, cinco sobre cáncer de pene^{16-18, 20, 21}, una sobre cáncer de vulva⁴ y una sobre cáncer de vagina⁴.

Resultados

Cáncer de ano

El cáncer anal es poco común. En Estados Unidos tiene una prevalencia de 2.04 cada 100.000 hombres y 2.06 cada 100.000 mujeres⁶. En países europeos es aún menos frecuente, con una prevalencia cercana a 1 cada 100.000 habitantes en ambos sexos⁶. En los últimos 20 a 30 años la incidencia de carcinoma anal escamoso en EE.UU. ha aumentado 96% en hombres y 39% en mujeres⁷. Es más frecuente a mayor edad⁶.

Las neoplasias intraepiteliales anales (AIN) o lesiones intraepiteliales escamosas anales (ASIL) se dividen en bajo y alto grado (LSIL y HSIL, respectivamente). AIN 1 se corresponde con LSIL, lo que significa que menos de un tercio del epitelio

está reemplazado por células basaloides. Hasta dos tercios de compromiso epitelial es AIN 2 y más de dos tercios es AIN 3. Tanto AIN 2 como AIN 3 se clasifican como HSIL⁸. Las LSIL presentan una alta regresión⁶, mientras que en las HSIL la regresión es rara⁹. Las AIN pueden progresar a cáncer invasor en 9 a 10 años, lo que ocurre en 57% de pacientes infectados con VIH y en 33% de los pacientes no infectados con VIH¹.

De todos los carcinomas anales, el tipo histológico más frecuente es el escamoso⁶.

En muchos aspectos, el cáncer se comporta similar al cáncer cervicouterino. Ambos se presentan en zonas de transición epiteliales, tienen factores de riesgo comunes como infección por VPH de alto riesgo y tienen una clasificación de displasia similar⁷.

Algunos factores de riesgo importantes de cáncer anal, tales como número de parejas sexuales⁶, historia de sexo anal receptivo^{6,10}, infección por VPH de alto riesgo en zona anal^{6, 8, 10} e infecciones persistentes por VPH en zona anal⁸ permiten clasificar al cáncer anal como una neoplasia asociada a VPH. Además se ha visto que el cáncer de cuello uterino en mujeres es factor de riesgo para cáncer anal y que se asocia con cáncer anal en sus maridos⁶. El tipo de VPH con la mayor asociación a cáncer anal es el 16¹¹. La seropositividad para VPH 16 tiene un OR de 16 para cáncer anal, y la de VPH 18, un OR de 4.4⁶.

La prevalencia de VPH en AIN es 93%. En AIN 1 es 91,5% y en AIN 2/3 es 94%. En cuanto a la prevalencia en carcinomas anales, es de 84%. El tipo más identificado en todas las lesiones es el VPH 16, lo que aumenta en frecuencia relativa con mayor severidad de la lesión⁴.

Un grupo especial de riesgo de desarrollar neoplasias intraepiteliales anales y cáncer anal son los hombres VIH positivos que tienen sexo con hombres^{6,10}, con un riesgo de hasta 70 veces el de la población general⁷, por historia de sexo anal, prevalencia de infección anal por VPH (especialmente de tipos oncogénicos), mayor persistencia de algunos tipos (como el 31)⁶ y la inmunosupresión asociada a la infección por VIH¹⁰. Aproximadamente 60% de los hombres que tienen sexo con hombres tienen infección anal por VPH (encontrándose en el 26% tipos de alto riesgo)⁶, que se eleva hasta 93% en el subgrupo de estos hombres que son VIH positivos¹⁰. Las mujeres VIH positivas también tienen alta prevalencia de infección anal por VPH, de hasta 67%, con 32% de tipos de riesgo intermedio o alto⁶. 52% de los hombres VIH positivos tienen AIN de alto grado¹². El RR de cáncer *in situ* en pacientes VIH positivos es 60 en hombres y 7,8 en mujeres, mientras que el riesgo de cáncer invasor en el mismo grupo es 37,9 para hombres y 6,8 para mujeres⁸. Los pacientes VIH positivos desarrollan cáncer más temprano, la progresión de displasia de bajo grado a displasia de alto grado es más rápida^{6,8}, presentan mayor resistencia a

tratamiento¹² y tienen leve menor sobrevida a 5 años⁷. La terapia con imiquimod hace regresar lesiones, baja la carga de DNA de VPH de alto riesgo y reduce el número de tipos en pacientes VIH positivos con AIN, pero el clearance a largo plazo es raro¹².

A pesar del evidente mayor riesgo en los hombres que tienen sexo con hombres y son VIH positivos, la utilidad del *screening* con citología anal en este grupo es controvertida. Una revisión¹ lo consideró prudente en hombres que tienen sexo con hombres VIH positivos y mujeres con infección por VIH. No obstante, la mayoría de las revisiones al respecto concluyen que el *screening* de lesiones precursoras anales no es comparable al *screening* de lesiones precursoras cervicales¹³ y que no sería costo-efectivo^{6, 14}, debido a la alta regresión de las AIN, al conocimiento parcial de la historia natural de la progresión de lesiones precursoras de alto grado a carcinoma^{6, 7, 10, 13}, a la falta de evaluación de los tratamientos en estos pacientes^{7, 13} y a la baja sensibilidad del *test*^f.

La terapia antirretroviral altamente activa (HAART) no se asocia con reducción en la prevalencia de AIN, pues no induce su regresión. De hecho, podría aumentar el riesgo de progresión a cáncer, por aumentar la sobrevida de los pacientes y, por lo tanto, el tiempo en que es posible que esto ocurra⁶. Las personas infectadas por VIH por más de 15 años tienen un riesgo 12 veces mayor de cáncer anal que aquellos que han estado infectados por menos de 5 años¹.

La seroconversión por la vacuna contra VPH cuadrivalente (contra los tipos 6, 11, 16 y 18) induce una respuesta inmune efectiva en hombres, es segura, es bien tolerada y reduce la detección de lesiones anogenitales a 29 meses¹⁵. Actualmente, el Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) recomienda la vacunación contra VPH cuadrivalente en hombres de 11 o 12 años en esquema de tres dosis (se puede iniciar desde los 9 años), en hombres entre 13 y 21 años que no han sido vacunados previamente o que no han recibido las tres dosis y en hombres entre 22 y 26 años que tienen sexo con hombres o que son VIH positivos, pues previene verrugas genitales y AIN en hombres¹⁶. Sólo la vacuna cuadrivalente ha sido aprobada para uso en hombres¹⁶. Tres dosis de vacuna cuadrivalente, administradas antes de adquirir la infección por alguno de los serotipos cubiertos, en hombres que tienen sexo con hombres, tienen una efectividad de 74,9% en prevenir AIN 2/3 en el subgrupo de análisis por protocolo y 54,2% en el subgrupo de análisis por intención de tratar¹⁶. De todas formas, no se ha comprobado que el disminuir la prevalencia de AIN baje la incidencia de cáncer anal, y además, no debe olvidarse que la vacuna cubre sólo dos serotipos de alto riesgo, por lo que los datos se deben interpretar con cautela. La vacuna es inmunogénica en pacientes con infección por VIH, aunque la producción de anticuerpos es menor¹⁶. No se ha estudiado su efectividad a largo plazo en este grupo¹.

Otros factores de riesgo para cáncer anal no relacionados con comportamiento sexual son tabaquismo^{6,8} e inmunosupresión iatrogénica⁸.

Cáncer de pene

El cáncer de pene es un cáncer infrecuente. Representa 0,3% -0,6% de todos los cánceres masculinos¹⁷ y tiene una prevalencia de 1 cada 100.000 hombres en países desarrollados^{18,19}. En países en vías de desarrollo sería más común¹⁹. La mayoría ocurre en mayores de 50 años¹⁸, aunque 25% de los pacientes son menores de esa edad¹⁹.

Se hace la distinción entre cánceres relacionados a infección por VPH y cánceres independientes de VPH. Estos difieren en los mecanismos iniciales de activación de la carcinogénesis, histología y presentación clínica, siendo más frecuentes los mediados por VPH en pacientes más jóvenes¹⁹.

Las lesiones premalignas o neoplasias intraepiteliales peneanas (PIN) son la eritroplasia de Queyrat, la enfermedad de Bowen y la papulosis bowenoide (esta última asociada a VPH 18)²⁰. Estas lesiones difieren en cuanto a macroscopía e historia natural²⁰, pero todas corresponden a carcinoma *in situ*. Para determinar el grado, se siguen los mismos criterios que para AIN. Su riesgo de progresión a carcinoma invasor es hasta 10%¹⁹.

Hay otras condiciones, como la balanitis obliterante xerótica y el liquen escleroso, que se asocian a desarrollo de carcinoma escamoso en pacientes mayores y que se podrían considerar condiciones preneoplásicas para algunos tipos de cáncer de pene, particularmente en las variantes no dependientes de VPH¹⁹.

El tipo histológico más frecuente entre los carcinomas de pene es el de células escamosas, correspondiendo hasta al 95% de todos los cánceres¹⁹.

93% de los hombres cuya pareja presenta una lesión escamosa intraepitelial de cuello uterino tienen una PIN¹⁷. La asociación entre VPH y neoplasias peneanas no es sólo estadística, sino también de histológica. El virus se encuentra en el 80% de las muestras de tumores peneanos, siendo el 70% VPH tipo 16¹⁷. Si se realiza un análisis específico por grado de neoplasia, se encuentra VPH oncogénico en 75% de pacientes con PIN 1, 93% de los pacientes con PIN 2 y 100% de los pacientes con PIN 3¹⁷.

El uso de preservativo disminuye marginalmente la infección por VPH, por lo que no sería un factor protector para cáncer de pene¹⁷.

Aparte de la infección por VPH hay otros factores de riesgo. La fimosis es un fuerte factor predisponente para desarrollo de carcinoma invasor de pene (OR 11 a 16)^{17,18}. Otros factores de riesgo son inicio precoz de la actividad sexual²¹, mayor número

de parejas sexuales²¹, inflamación crónica¹⁹, tabaquismo, mala higiene y otras ITS¹⁷.

La circuncisión neonatal (no la realizada más tardíamente en la vida) sería un factor protector para cáncer de pene^{17,18}. El no circuncidar aumentaría el riesgo individual de sufrir cáncer de pene 20 veces¹⁷, con un NNT de 1.000¹⁷. De los 750 a 1.000 nuevos casos de carcinoma de pene cada año en EE.UU., casi todos ocurren en hombres no circuncidados luego del nacimiento¹⁷. Por otra parte, en países en vías de desarrollo, el riesgo de vida de desarrollar cáncer de pene para no circuncidados es 1 en 600-900, mientras que para circuncidados es de 1 en 50.000-12.000.000¹⁷. Si se analiza la frecuencia de neoplasias intraepiteliales en grupos de pacientes circuncidados y no circuncidados, se obtiene que el 6% de los hombres circuncidados presenten PIN, en comparación con el 10% de los no circuncidados¹⁷. De todos modos, los países con mayor tradición de circuncisión no tienen menor incidencia de cáncer de pene²¹.

La infección por VPH, sobre todo por tipos de alto riesgo, es más prevalente en hombres no circuncidados. La frecuencia de infección en no circuncidados es de aproximadamente 20%, en comparación con 5% en hombres circuncidados. Además, presentan mayor persistencia de infección por VPH¹⁷, lo que se ha asociado con mayor riesgo de carcinogénesis en caso de cáncer cervicouterino. Se ha postulado que la circuncisión bajaría la prevalencia de VPH¹⁷, pero no se ha comprobado¹⁸.

La circuncisión hace imposible el desarrollo de papulosis bowenoide y balanitis obliterante xerótica¹⁷.

En cuanto a la vacunación contra VPH en la prevención de cáncer de pene, se evaluaron neoplasias intraepiteliales penianas en el estudio de efectividad de la vacuna cuadrivalente, pero hubo pocos eventos y no se demostró eficacia. Por lo tanto, a la fecha, no hay datos con respecto a la prevención de cáncer de pene con la vacuna contra VPH¹⁶.

Cáncer de vulva

Es una neoplasia poco común, con una prevalencia de aproximadamente 2 cada 100.000 mujeres. Las lesiones premalignas o neoplasias intraepiteliales vulvares (VIN) se clasifican siguiendo las mismas consideraciones que las descritas en secciones anteriores. El tipo histológico más frecuente entre los carcinomas vulvares es el escamoso (85% - 90%).

La prevalencia de VPH en lesiones intraepiteliales y carcinomas vulvares es alta. Se encuentra en el 84% de las VIN; específicamente, en 67,8% de las VIN 1 y en 85,3% de las VIN de alto grado. En cuanto a los carcinomas, se encuentra en el 40,4% de ellos. En las VIN de bajo grado el tipo más frecuente es el 6, mientras que en las lesiones de alto grado y en car-

cinomas es el 16⁴. La fracción de los tipos 16 y 18 aumenta con la severidad de la lesión⁴. Por este motivo, se cree que la vacuna contra VPH podría prevenir una cantidad significativa de lesiones intraepiteliales y carcinomas vulvares⁴.

La infección por VPH es más frecuente en cánceres de pacientes menores de 60 años. En 71% de los cánceres en este grupo etario se identifica infección por VPH, mientras que sólo el 37% de los cánceres en mayores de 70 años lo presentan⁴.

69% de los carcinomas vulvares tipo warty-basaloide tienen VPH, mientras que sólo se encuentra en el 13% de los carcinomas de tipo keratinizado⁴.

Cáncer de vagina

Es el más infrecuente de todos los cánceres anogenitales, con una prevalencia menor a 1 en 100.000 mujeres. También se reconocen neoplasias intraepiteliales vaginales (VAIN) con el mismo sistema de clasificación de otras neoplasias intraepiteliales.

La infección por VPH es tan frecuente como 93,6% de todas las VAIN, con una prevalencia específica de 100% en VAIN 1 y 90,1% en VAIN 2/3. Se encuentra en el 70% de los carcinomas vaginales. Al igual que la tendencia demostrada en otros carcinomas anogenitales, el tipo más frecuentemente identificado es el VPH 16, cuya fracción va aumentando con la severidad de la lesión⁴. Por lo tanto, la vacuna contra el VPH también podría evitar lesiones intraepiteliales y carcinomas vaginales⁴.

Discusión

Los estudios que identificamos sobre la relación entre infección por VPH y cánceres anogenitales tienen diseños transversales y retrospectivos, por lo que no permiten establecer una relación causal entre ambos factores. Entre los estudios observacionales, los que permiten establecer relaciones causales, y por lo tanto, calcular riesgos relativos de ciertos factores para una determinada enfermedad, son los prospectivos. Por lo tanto, con la evidencia disponible, no es posible calcular el riesgo de presentar un carcinoma anogenital luego de una infección por VPH o conocer otros aspectos de la historia natural de la infección. De todos modos, es esperable que no haya estudios prospectivos en esta área, considerando que los carcinomas anogenitales son muy poco frecuentes.

Un hallazgo significativo de nuestra revisión fue que se demostró que la vacuna contra VPH disminuye la incidencia de AIN de alto grado en hombres que tienen sexo con hombres. No obstante, como comentábamos anteriormente, no hay un conocimiento preciso de la historia natural de la infección, por lo que no podemos afirmar que la reducción de la incidencia

de lesiones premalignas se traduzca en una reducción de la incidencia de cáncer anal en este grupo de riesgo. La información es insuficiente como para implementar un programa de prevención en hombres que tienen sexo con hombres.

Llama la atención que el manejo de ciertos factores de riesgo descritos en la literatura no se asocia a reducción del riesgo de cáncer, que es otra evidencia de nuestro conocimiento parcial de la historia natural de la carcinogénesis por VPH. En nuestra revisión encontramos dos ejemplos: el que la terapia antirretroviral altamente activa no se asocia a reducción en la prevalencia de AIN, y que una alta tasa de circuncisión (con la consecuente baja frecuencia de infección por serotipos de VPH de alto riesgo) no se asocia a menor incidencia de cáncer de pene. Esto probablemente no descarta que haya un rol de VPH en la carcinogénesis anogenital, pero sí sugiere que estos carcinomas no son completamente homologables al cáncer cervicouterino.

Conclusión

Dado que no se ha establecido una relación causal entre infección por VPH y cánceres anogenitales, sería necesario realizar estudios metodológicamente adecuados para demostrar causalidad, de tal manera de poder conocer la historia natural de los carcinomas anogenitales e implementar estrategias costo-efectivas de prevención y detección precoz de este tipo de lesiones neoplásicas. De todos modos, se debe tener en cuenta que puede ser costoso y engorroso realizar un estudio prospectivo con este fin.

La evidencia actual es insuficiente para recomendar una estrategia de prevención de carcinomas anogenitales.

Referencias bibliográficas

- Míguez MJ, Burbano-Levy X, Rosenberg R, Malow R. The importance of HIV status and gender when designing prevention strategies for anal cancer. *J Assoc Nurses AIDS Care*. 2011; 22(6): 454-464.
- Shah K. Human papillomaviruses and anogenital cancers. *N Engl J Med*. 1997; 337(19): 1386-1388.
- Moscicki AB, Schiffman M, Kjaer S, Villa L. Chapter 5: Updating the natural history of HPV and anogenital cancer. *Vaccine*. 2006; 24 (Supl 3): 42-51.
- De Vuyst H, Clifford GM, Nascimento MC, Madeleine MM, Franceschi S. Prevalence and type distribution of human papillomavirus in carcinoma and intraepithelial neoplasia of the vulva, vagina and anus: a meta-analysis. *Int J Cancer*. 2009; 124(7): 1626-1636.
- Parkin DM. The global health burden of infection-associated cancers in the year 2002. *Int J Cancer*. 2006; 118(12): 3030-3044.
- Czosi-Murray C, Karnon J, Jones R, Smith K, Kinghorn G. Cost-effectiveness of screening high-risk HIV-positive men who have sex with men (MSM) and HIV-positive women for anal cancer. *Health Technol Assess*. 2010; 14: iii-iv, ix-x, 1-101.
- Chiao EY, Giordano TP, Palefsky JM, Tyring S, El Serag H. Screening HIV-infected individuals for anal cancer precursor lesions: a systematic review. *Clin Infect Dis*. 2006; 43(2):223-233.
- Martin F, Bower M. Anal intraepithelial neoplasia in HIV positive people. *Sex Transm Infect*. 2001; 77(5):327-331.
- Goldie SJ, Kuntz KM, Weinstein MC, Freedberg KA, Welton ML, *et al*. The clinical effectiveness and cost-effectiveness of screening for anal squamous intraepithelial lesions in homosexual and bisexual HIV-positive men. *JAMA*. 1999; 281(19):1822-1829.
- Committee on Lesbian, Gay, Bisexual, and Transgender Health Issues and Research Gaps and Opportunities; Board on the Health of Selected Population; Institute of Medicine. *Early/Middle Adulthood. The Health of Lesbian, Gay, Bisexual, and Transgender People: Building a Foundation for Better Understanding*. Ed The National Academies Press 2011. 185-250.
- Human papillomavirus: often harmless but in some cases carcinogenic. *Prescrire Int*. 2007; 16(89): 115-119.
- Wieland U, Brockmeyer NH, Weissenborn SJ, Hochdorfer B, Stücker M, *et al*. Imiquimod treatment of anal intraepithelial neoplasia in HIV-positive men. *Arch Dermatol*. 2006; 142(11): 1438-1444.
- Machalek DA, Poynten M, Jin F, Fairley CK, Farnsworth A, *et al*. Anal human papillomavirus infection and associated neoplastic lesions in men who have sex with men: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Oncol*. 2012; 13(5): 487-500.
- Karnon J, Jones R, Czosi-Murray C, Smith KJ. Cost-utility analysis of screening high-risk groups for anal cancer. *J Public Health (Oxf)*. 2008; 30(3): 293-304.
- Yancey AM, Pittlick JM, Forinash AB. The prophylactic role for the human papillomavirus quadrivalent vaccine in males. *Ann Pharmacother*. 2010; 44(7-8):1314-1318.
- Recommendations on the use of quadrivalent human papillomavirus vaccine in males – Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2011. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2011; 60(50): 1705-1708.
- Morris BJ. Why circumcision is a biomedical imperative for the 21st century. *Bioessays*. 2007; 29(11): 1147-1158.
- Updegrave KK. An evidence-based approach to male circumcision: what do we know? *J Midwifery Womens Health*. 2001; 46(6): 415-422.
- Salvioni R, Necchi A, Piva L, Colecchia M, Nicolai N. Penile cancer. *Urol Oncol*. 2009; 27(6):677-685.
- Edwards S. National guideline for the management of balanitis. *Clinical Effectiveness Group (Association of Genitourinary Medicine and the Medical Society for the Study of Venereal Diseases)*. *Sex Transm Infect*, 1999; 75 S1: 85-8.
- Puig Solá C, García-Algar O, Vall Combelles O. Circuncisión infantil: revisión de la evidencia. *An Pediatr (Barc)*. 2003; 59(5): 448-453.

Carcinoma Basocelular lineal: reporte de dos casos y revisión de la literatura.

María Fernanda Martín P^{1,2}, Alvaro San Martín L³

¹Dermatóloga Hospital San José, Región Metropolitana; ²Dermatóloga Clínica Alemana de Santiago; ³Residente Dermatología, Universidad de Chile, Región Metropolitana, Santiago.

Resumen

Introducción: El carcinoma basocelular (CBC) es el tumor más frecuente en humanos. El CBC lineal fue descrito por primera vez en 1985 por Lewis, pero a pesar de que se han descrito múltiples casos en la literatura, no ha sido definido como una entidad clínica en textos. **Objetivos:** 1) Presentar dos casos de CBC lineal; 2) Realizar una revisión de la literatura actual con respecto al tema. **Material y método:** Casos clínicos: dos pacientes de sexo masculino que consultaron en el Hospital San José por heridas lineales de larga data en la región cervical, refractarias a tratamiento. El estudio histológico mostró carcinomas basocelulares. Se realizó, además, una revisión de la literatura con respecto al tema incluyendo base de datos Pubmed, Lilacs, Scielo y Science Direct, usando como palabras clave, lineal- Carcinoma basocelular-piel, limitándose sólo a publicaciones que hablan específicamente del tema. **Resultados:** Se encontraron 14 publicaciones, principalmente reportes de casos, con un total de 42 pacientes, 54% mujeres y 46% hombres. La localización más frecuente es periocular, principalmente infraorbitaria, seguido de cuello y tronco. En el 50% de los casos el tipo histológico fue nodular seguido de pigmentado. La cirugía micrográfica de Mohs es la más utilizada en la terapéutica. En nuestros casos, la localización más frecuente fue la cervical, discrepando con la literatura. Los tipos histológicos encontrados fueron nodular y morfeiforme. No se obtuvieron los resultados del tratamiento, ya que éstos se realizaron en otro centro de salud. **Conclusión:** el CBC lineal es un tumor infrecuente y múltiples casos se han publicado en la literatura internacional, sin ser aún definido como un subtipo de CBC. Nuestros pacientes se presentaron, como la mayoría en la literatura, con heridas lineales de difícil manejo, donde la sospecha y la posterior biopsia confirmaron el diagnóstico. Se realiza este reporte de casos y posterior revisión para enfatizar en lo raro de su presentación y en tenerlo presente como diagnóstico diferencial, dado que cuadros más avanzados requieren de un manejo más complejo y pueden determinar el compromiso de estructuras nobles tanto en la zona periocular como de la región cervical. Además, no se han realizado publicaciones sobre este tema en nuestro país.

Palabras clave: Carcinoma basocelular, Piel, Lineal.

Correspondencia: Alvaro San Martín L.

Correo electrónico: asanma@gmail.com

Summary

Introduction: Basal cell carcinoma (BCC) is the most frequent tumor in humans. Lineal BCC was described for the first time in 1985 by Lewis. Although multiple cases have been described in literature, Linear BCC hasn't been defined as a clinical entity in texts. **Objectives:** 1) Present two cases of lineal BCC; 2) Make a review of current literature related to the topic. **Material and method:** Clinical cases: 2 male patients seen at San José Hospital due to a long history of lineal injuries in the cervical region with no response to treatment. The histopathological study showed basocellular carcinomas. Literature was also analyzed in relation to the topic including Pubmed, Lilacs, Scielo y Science Direct database, using lineal, skin, and basocellular carcinoma as key words, limiting the research only to publications which address the topic directly. **Results:** 14 publications were found, mainly case reports, with a total of 42 patients, 54% was females and 46% males. The most frequent affected area is the periocular, mainly intraorbital, followed by the neck and trunk. 50% of the histological types were nodular followed by the pigmented type. Mohs micrographic surgery is the most widely treatment used in those patients. Our cases, were mostly found in the cervical area, which differ from literature. The histological types found were nodular and morpheiform. The outcome of the treatment wasn't obtained due to the fact that they were performed in another Health Care Center. **Conclusions:** The lineal BCC is an uncommon tumor and many cases have been published internationally, without still being defined as a subtype of BCC. Our patients presented lineal injuries that were hard to treat, as most literature cases, where the clinical suspicious and a biopsy done afterwards confirmed the diagnosis. These cases were described and subsequently literature was reviewed to emphasize the rear of its presentation, and to have in mind as differential diagnosis, because of more advanced cases which require a more complex treatment and may compromise noble structures either in the periocular area as in the cervical region. Furthermore, no cases related to this topic has been published in our country.

Key words: Basocellular Carcinoma, Skin, Lineal.

Introducción

El carcinoma basocelular (CBC) es el tumor más frecuente en humanos. En las últimas décadas se ha reportado el aumento de su incidencia, siendo mayor en Australia. Dentro de los factores de riesgo se encuentra residencia a menor latitud¹; fototipos claros; edad mayor a 50 años y género masculino². En inmusuprimidos, su incidencia es 5-16 veces mayor. Es localmente infiltrativo y raramente da metástasis (< 0,1%)³, pero se han descrito localizaciones como la areola donde podría llegar al 9%⁴. El CBC es más frecuente en cabeza y cuello (85%)^{5,6}, en líneas de fusión embrionaria⁷. Clínicamente se clasifica en nodular-ulcerativo, superficial, infiltrativo, pigmentado y fibroepitelioma de Pinkus. El carcinoma basocelular lineal fue descrito por primera vez en 1985 por Lewis⁸, a pesar de que se han reportado 42 casos en la literatura, no ha sido definido como una entidad clínica en textos⁹.

Se presentan dos casos de CBC lineal que fueron diagnosticados los años 2005 y 2011 en el hospital San José de la Región Metropolitana, de Santiago, Chile.



Figura 1

Úlcera lineal costrosa en región cervical izquierda.



Figura 2

Úlcera cervical costrosa de bordes perlados región cervical izquierda.

Caso clínico 1

Paciente de 63 años de edad (Figura 1), sexo masculino, sin antecedentes mórbidos, es referido a dermatología por herida de difícil manejo que presenta hace cuatro años a nivel cervical izquierdo, que se inicia como mancha oscura, se plantea el diagnóstico de carcinoma basocelular pigmentado; se realizó biopsia *punch* con informe histopatológico de carcinoma basocelular morfeiforme.

Caso clínico 2

Paciente de 70 años de edad (Figura 2), sexo masculino, con antecedentes de hipertensión arterial de larga data y Diabetes Mellitus 2, es referido a dermatología por herida de alrededor de siete años de evolución refractaria a tratamiento; en la evaluación inicial se observa una úlcera lineal en región cervical de bordes perlados con fondo sucio sin evidencia de sobre infección; se realiza biopsia *punch* con informe histopatológico de carcinoma basocelular nodular.

Discusión

Desde la descripción de Lewis en 1985⁸ de un carcinoma basocelular lineal en región periorcular, 14 publicaciones con 42 casos (Tabla 1) han sido publicados a la fecha en la literatura internacional.

Según lo publicado compromete en porcentajes similares a hombres y mujeres (H: 46%/M: 54%). La localización más frecuente es periorcular principalmente infraorbitaria, seguido de cuello y tronco, en el 50% de los casos el tipo histológico fue nodular coexistiendo en algunos con subtipos más agresivos, seguido de pigmentado. En un reporte de casos publicado el año 2008 se encontró una relación de 6:1 entre los tipos histológicos nodular e infiltrativo⁶. Los CBC lineales parecen extenderse preferentemente en una dirección, dando como resultado una morfología característica de una lesión lineal con bordes rectos y una longitud mucho más que el ancho (con una proporción de al menos 3:1)¹⁰, Chopra *et al*¹¹ sugieren que la linealidad puede ser explicada por las limitaciones en la extensión lateral debido a la fibrosis reactiva dérmica. La cirugía micrográfica de Mohs es la más utilizada en el tratamiento de esta neoplasia basado en su alta incidencia de extensión subclínica, lo que justificaría el control de márgenes, ya que en general los márgenes habituales de 4 mm muestran habitualmente compromiso de bordes quirúrgicos¹². Por otra parte, su alineación con las líneas de tensión permite una escisión técnicamente sencilla, una fácil curación y un buen resultado cosmiético⁸. Dentro del diagnóstico diferencial, es importante no

Tabla 1

Casos de CBC lineal publicados en la literatura a la fecha

| Caso | Autor | Edad | Sexo | Localización | Tamaño (mm) | Histología | Tratamiento | Seguimiento | Recidiva |
|------|--------------------|------|------|-------------------------------------|-------------|--------------------------------------|-------------|-----------------|-------------|
| 1 | Lewis | 73 | M | Infraorbitario mejilla izquierda | 20 | Nodular | Extirpación | 108 meses | 5 años |
| 2 | Lewis | 69 | F | Mejilla derecha | 20 x 4 | Nodular | Extirpación | 108 meses | No |
| 3 | Lewis | 65 | M | Inferior de la cara derecha | 25 x 3 | Nodular | Extirpación | 8 meses | No |
| 4 | Lewis | 62 | F | Postero-medial hombro derecho | 20 x 4 | Nodular | Extirpación | 12 meses | No |
| 5 | Lewis | 52 | M | Lado izquierdo cuello | 30 x 5 | Nodular | Extirpación | No | No conocido |
| 6 | Peschen M, et al. | 77 | F | Parte baja cuello derecho | 54 x 13 | Morfeiforme | CMM | 60 meses | No |
| 7 | Peschen M, et al. | 40 | M | Hombro derecho | 114 x 14 | No consignado | CMM | 120 meses | No |
| 8 | Warthan TL, et al. | 84 | F | Tórax posterior derecho | 150 x 40 | No consignado | Extirpación | No conocido | No conocido |
| 9 | Da Silva M, et al. | 67 | F | Parte baja cuello | 90 x 20 | Nodular | Extirpación | No conocido | No conocido |
| 10 | Chopra K, et al. | 63 | F | Cuello derecha | 20 x 2 | Pigmentado | Extirpación | No conocido | No conocido |
| 11 | Chopra K, et al. | 63 | F | Cuello izquierda | 12 x 2 | Pigmentado | Extirpación | No conocido | No conocido |
| 12 | Chopra K, et al. | 63 | F | Inferior del cuello | 24 x 2 | Pigmentado | Extirpación | No conocido | No conocido |
| 13 | Lim KK, et al. | 81 | M | Supraclavicular lado derecho cuello | 46 x 18 | Micronodular | CMM | 6 meses | No |
| 14 | Lim KK, et al. | 73 | M | Canto medial derecho | 15 | Nodular | CMM | 12 meses | No |
| 15 | Lim KK, et al. | 68 | F | Pliegue inguinal labio mayor | 24 x 15 | Metatípico | CMM | Sin seguimiento | No conocido |
| 16 | Lim KK, et al. | 74 | F | Cuello | 62 x 15 | Nodular | CMM | Sin seguimiento | No conocido |
| 17 | Lim KK, et al. | 80 | M | Canto medial, bajo párpado mejilla | 33 x 19 | Nodular | CMM | Sin seguimiento | No conocido |
| 18 | Lim KK, et al. | 87 | F | Párpado superior | 16 x 8 | Infiltrante | CMM | 16 meses | No |
| 19 | Lim KK, et al. | 85 | F | Parte lateral de cuello | 60 x 22 | Nodular | CMM | 6 meses | No |
| 20 | Lim KK, et al. | 87 | M | Mejilla infraorbitario | 20 x 5 | Metatípico | CMM | 40 meses | No |
| 21 | Lim KK, et al. | 86 | M | Bajo párpado izquierdo | 21 x 3 | Nodular/ adenoi-deo/ queratini-zante | CMM | 27 meses | No |
| 22 | Lim KK, et al. | 84 | M | Bajo párpado izquierdo | 16 x 5 | Infiltrante | CMM | 2 meses | No |

| | | | | | | | | | |
|----|------------------------------------|----|---|--|---------------|-----------------------------------|-------------|-----------------|-------------|
| 23 | Lim KK, <i>et al.</i> | 74 | M | Parte anterior cuello derecho | 58 x 15 | Nodular | CMM | 36 meses | No |
| 24 | Lim KK, <i>et al.</i> | 73 | F | Bajo párpado izquierdo | 15 x 3 | Micronodular/ esclerosante | CMM | 48 meses | No |
| 25 | Lim KK, <i>et al.</i> | 51 | M | Bajo párpado derecho | 21 x 5 | Nodular | CMM | 28 meses | no |
| 26 | Lim KK, <i>et al.</i> | 79 | F | Mejilla izquierda infraorbitario | 29 x 9 | Nodular/ infiltrante | CMM | 16 meses | No |
| 27 | Lim KK, <i>et al.</i> | 77 | M | Bajo y hacia lateral párpado izquierdo | 28 x 8 | Nodular | CMM | Sin seguimiento | No conocido |
| 28 | Lim KK, <i>et al.</i> | 79 | F | Anterior cuello | 21 x 7 | Morfeiforme | CMM | 6 meses | No |
| 29 | Lim KK, <i>et al.</i> | 62 | F | Mejilla izquierda infraorbitario | 45 x 2 | Micronodular | CMM | 12 meses | No |
| 30 | Mavrikakis I, <i>et al.</i> | 68 | F | Bajo párpado derecho | 15 x 5 | Pigmentado/ nodular/ infiltrativo | CMM | 24 meses | No |
| 31 | Mavrikakis I, <i>et al.</i> | 72 | M | Bajo párpado izquierdo | 9 x 3 | Pigmentado/ nodular/ infiltrativo | CMM | 48 meses | No |
| 32 | Mavrikakis I, <i>et al.</i> | 77 | M | Bajo párpado derecho | 18 x 6 | Nodular | CMM | 1 mes | No |
| 33 | Mavrikakis I, <i>et al.</i> | 79 | F | Bajo párpado derecho | 15 x 5 | Nodular | Criocirugía | 1 mes | No |
| 34 | Shinsuke, <i>et al.</i> | 87 | F | Pliegue nasolabial | 15 x 5 | Nodular | Extirpación | 12 meses | No |
| 35 | Pardavila <i>et al.</i> | 83 | F | Cuello | 40 x 5 | No mencionado | Extirpación | 12 meses | No |
| 36 | Pardavila <i>et al.</i> | 69 | M | Párpado inferior izquierdo | 25 x 4 | Nodular | Extirpación | No conocido | No conocido |
| 37 | N. Takiyoshi, <i>et al.</i> | 78 | F | Línea de implantación de pelo, frente | 45 x 10 | Infiltrante | No indicado | No conocido | No conocido |
| 38 | A. Jellouli, <i>et al.</i> | 42 | M | Párpado inferior derecho | 15 x 4 | Nodular | Extirpación | 36 meses | No |
| 39 | F. Al-Niaimi. | 77 | M | Tórax | No consignado | Nodular | Extirpación | No conocido | No conocido |
| 40 | F. Al-Niaimi. | 63 | F | Frente | No consignado | Nodular | CMM | No conocido | No conocido |
| 41 | Levent Y, <i>et al.</i> | 46 | M | Supraclavicular derecha | 83 x 14 | Infiltrativo/ ulcerado | Extirpación | No conocido | No |
| 42 | Ichinokawa Y, <i>et al.</i> (2011) | 79 | F | Párpado inferior izquierdo | 20 x 3 | Nodular / infiltrativo | Extirpación | No conocido | No |

CMM: Cirugía micrográficas de Mohs.

confundirlo con hamartoma folicular lineal unilateral y/o síndrome de carcinoma basocelular nevoide¹³.

En nuestros casos la localización más frecuente fue la cervical discrepando con la literatura; dentro de los hallazgos dermatopatológicos se presentaron histologías no agresivas y agresivas. El sexo masculino fue afectado en ambos casos. No se logró conseguir el resultado del tratamiento ya que éste se realizó en otro centro de salud.

Conclusión

El CBC lineal es de muy infrecuente presentación, es fundamental la sospecha diagnóstica ante úlceras crónicas o heridas en los lugares descritos que muchas veces son subvaloradas, cuando en realidad enmascaran un proceso neoplásico aunque habitualmente no letal; puede determinar importante incapacidad funcional por las estructuras adyacentes que se pueden comprometer al ser su crecimiento localmente infiltrativo.

Referencias bibliográficas

1. Chinem VP, Miot HA. Epidemiology of basall cell carcinoma. An Bras Dermatol. 2011; 86(2):292-305.
2. Dessinioti C, Antoniou C, Katsambas A, Stratigos A. Basal Cell Carcinoma: What's New Under the Sun. Photochemistry and Photobiology. 2010; 86(3):481-491.
3. Yoleri L, Ozden S, Kandiloglu A. A 46-year-old male with an ulcerated linear lesion on his neck. Ann Saudi Med. 2008; 28(1):57-58;63-64.
4. Ferguson MS, Reza Nouraei SA, Davies BJ, McLean NR. Basal Cell Carcinoma of the Nipple-Areola Complex. Dermatol Surg. 2009; 35(11):1771-1775.
5. Chinem VP, Miot HA. Epidemiology of basall cel carcinoma. An Bras Dermatol. 2011; 86(2):292-305.
6. Kyrgidis A, Vahstevanos K, Tzellos T, Xirou P, Kitikidou K, *et al.* Clinical, histological and demographic predictors for recurrence and second primary tumours of head and neck basal cell carcinoma. A 1062 patient-cohort study from a tertiary cancer referral hospital. Eur J Dermatol. 2010; 20(3): 276-282.
7. Newman JC, Leffell DJ. Correlation of embryonic fusion planes with the anatomical distribution of basal cell carcinoma. Dermatol Surg. 2007; 33(8): 957-964.
8. Lewis JE. Linear basal cell epithelioma. Int J Dermatol. 1985; 24(2):124-125.
9. Mavrikakis I, Malhotra R, Barlow R, Huilgol SC, Selva D. Linear basal cell carcinoma: A distinct clinical entity in the periocular region. Ophthalmology. 2006; 113 (2):338-342.
10. Mavrikakis I, Malhotra R, Selva D, Huilgol SC, Barlow R. Linear basal cell carcinoma: A distinct clinical entity. J Plast Reconstr Aesthet Surg. 2006; 59(4):419-423.
11. Chopra KF, Cohen PR. Linear basal cell carcinomas: report of multiple sequential tumors localized to a radiotherapy port and review of the literature. Tex Med. 1997; 93(7):57-59.
12. Lim KK, Randle HW, Roenigk RK, Brodland DG, Bernstein SC, *et al.* Linear basal cell carcinoma: report of seventeen cases and review of the presentation and treatment. Dermatol Surg. 1999; 25(1):63-67.
13. Shumaker PR, Lane K, Harford R. Linear unilateral basal cell nevus: a benign follicular hamartoma simulating multiple basal cell carcinomas. Cutis. 2006; 78(2):122-124.



LA ROCHE-POSAY
LABORATOIRE DERMATOLOGIQUE

ANTHELIOS AC

FLUIDO EXTREMO MATE SPF 30

La ultra protección UVA-UVB toque seco que matifica la piel de forma duradera.

ANTI-UVB
SPF 30

ANTI-UVA
PPD 25

TEXTURA IDEAL PARA PIELES GRASAS, NO PEGAJOSO.
DOBLE ACCIÓN ANTI-BRILLO

PERLITE
Acción sebo-absorbente inmediata

+ GLUCONATO DE ZINC
Acción sebo-reguladora

Sin perfume.
Sin parabenos.
Resistente al agua.
No comedogénico.
Testeado en pieles con tendencia acnéica.

LA ROCHE-POSAY. LA EXIGENCIA DERMATOLÓGICA.

Estudio epidemiológico de cáncer de piel del Hospital Regional de Iquique, Región de Tarapacá de Chile (2006 – 2010)

Beatriz Schrag L¹, Viviana Zemelman D¹, Mathías Yagnam D²

Servicio de Dermatología, Hospital Clínico Universidad de Chile, Santiago, Chile.

Resumen

Introducción: El cáncer de piel es actualmente una patología de alta prevalencia y ha llegado a constituir un real problema de salud pública. El objetivo de este trabajo fue analizar las tasas de incidencia y características clínicas e histopatológicas del Carcinoma Basocelular (CBC), Espinocelular (CEC) y Melanoma Maligno (MM) en el hospital Regional de Iquique en el período 2006-2010. **Metodología:** Se analizaron 25.338 informes histopatológicos correspondientes a biopsias realizadas en el Servicio de Anatomía Patológica del Hospital Regional de Iquique, durante los años 2006-2010. Se obtuvieron 257 informes compatibles con cáncer de piel. Para cada tipo de tumor se analizaron las variables de sexo, edad, raza, localización anatómica, servicio de derivación y tipo histológico. El análisis estadístico se realizó a través de STATA®. **Resultados:** Se obtuvo un 65% de CBC, 28% de CEC y un 7% de MM. Las tasas de incidencia del total de cáncer cutáneo fueron fluctuantes, CBC (entre 11.07 y 22.10/100.000 habitantes), CEC (entre 5.03 y 9.33)/100.000 habitantes), MM (5-9/100.000). En relación con la edad, la edad promedio de CBC fue de 69.8+/- 14.9, CEC fue de 76.9+/-10.3 y MM fue de 64.7+/-15 años. En cuanto a la localización anatómica se encontró CBC, 75% en cabeza; 14% en tronco, 3% en extremidades. En el caso del CEC, 32% en cabeza, 30% en tronco, 34% en extremidades. MM se localizaba en un 38,8% en extremidades, 33,3% en cabeza y 11% en tronco. **Discusión:** En nuestro estudio se observaron similitudes en la clínica y en las características histopatológicas del cáncer de piel con otras regiones de Chile (Santiago, Concepción); sin embargo, se observó un mayor porcentaje de CEC y la localización anatómica del CEC de esta población difiere de análisis tanto de estudios nacionales como internacionales, encontrando un mayor porcentaje de localizaciones a nivel de tronco y extremidades. La localización diferente y el alto porcentaje de CEC obtenidos en este estudio permiten sospechar de otro(s) factor(es) de riesgo, más allá de la radiación UV que estarían involucrados en el desarrollo de CEC en la población analizada. Futuras investigaciones en el tema podrán clarificar estos resultados. Esta investigación permite analizar la realidad del cáncer de piel en una ciudad del norte de Chile.

Palabras clave: cáncer de piel, incidencia, Iquique, localización, tumores cutáneos.

Correspondencia: Beatriz Schrag L.

Correo electrónico: beatrizschrag@yahoo.com

Summary

Introduction: Skin cancer incidence rates have increased in the last decades. The purpose of this investigation was to study the incidence rates and the clinical and histopathological pattern of Basal Cell Carcinoma (BCC), Squamous cell Carcinoma (SCC) and Malignant Melanoma (MM) in the National Health Service Hospital of Iquique, Chile. **Methodology:** 25.338 histopathological reports from the Anatomical Pathology Department were analyzed during the period 2006-2010. 257 skin tumors were found. The variables: sex, age, race, anatomical localization and histopathological types of each tumour were also studied. The statistical analysis was performed by STATA®. **Results:** 65% of BCC, 28% SCC, 7% of MM were found. The skin cancer incidence rates obtained in our study changed from year to year. BCC (changed between 11.07 and 22.1 / 100.000 inhabitants), SCC (changed between 5.03 and 9.33/ inhabitants), MM (changed between 5 and 9 / 100.000 inhabitants). Regarding the age, the average age of BCC was 69.8+/- 14.9, of SCC was 76.9+/-10.3 and of MM was 64.7+/-15 years old. Concerning the anatomical location of the tumours, 75% of BCC were located in the head; 14% in trunk, 3% in lower and upper extremities. In the case of SCC, 32% were located in the head, 30% in the trunk, and 34% in lower and upper extremities. Furthermore, a 38.8% of MM % were located in the lower and upper extremities, 33.3% of MM in the head and 11% in the trunk. **Discussion:** In this study, the clinical and histopathological pattern of the cutaneous tumours were similar to those found in other cities of Chile (Santiago, Concepción); however; we found a different anatomical location of SCC in this study, different of national and international results. We observed a higher location of SCC in trunk and extremities. Also, it is important to establish that in this study, we observed a higher percentage of SCC.

The different localization as well as the highest percentage of SCC obtained in our study lead to suspect of other risk(s) factor(s), further than UV radiation may be involved in the development of SCC in our population. Future investigations in this matter will clarify these results. This investigation allows analyzing the reality of skin cancer in a Northern city of Chile.

Key words: skin cancer; incidence, Iquique, anatomical localization, cutaneous tumors.

Introducción

Las tasas de incidencia de los diferentes cánceres de piel han ido en aumento en la última década, lo que ha sido atribuido al incremento de la radiación ultravioleta, disminución de la capa de ozono y a mayor exposición solar¹.

El grado y la frecuencia de exposición al sol son determinantes importantes del tipo de cáncer de piel. La radiación UVB es la responsable de las quemaduras solares, del envejecimiento cutáneo, de las fotodermatitis y del cáncer de piel².

En Latinoamérica y en Chile la incidencia de cáncer de piel ha aumentado considerablemente^{3,4}. La provincia de Iquique consta de siete comunas, algunas emplazadas a más de 3.000 m de altura llegando hasta los 4.200 m en el caso de Colchane. Iquique es la capital de la región y está ubicada a 20°32' de latitud sur y 70°11' de longitud oeste con altitud media de 52 metros. El clima es soleado gran parte del tiempo, con índices de radiación UVB muy altos. Los amplios horizontes, la capacidad reflectiva del mar y del desierto hacen que la intensidad de la radiación UV sea mayor. La población total de la región es de 321.726 habitantes de los cuales el 65% son beneficiarios del Hospital Regional de Iquique.

El objetivo de este trabajo fue analizar la epidemiología y características clínicas e histopatológicas del Carcinoma Basocelular (CBC), Espinocelular (CEC) y Melanoma Maligno (MM) en la población beneficiaria del Hospital Regional de Iquique (2006-2010).

Metodología

Se revisaron en forma retrospectiva 25.338 informes histopatológicos del Servicio de Anatomía Patológica del Hospital Regional de Iquique, entre los años 2006 - 2010, correspondientes a biopsias realizadas en ese establecimiento y en pabellones de cirugía menor de consultorios de la región.

Se incluyó en el trabajo todo aquel paciente que presentara una neoplasia cutánea cuyo informe histopatológico fuera emitido entre el 1 de enero de 2006 y el 30 de diciembre de 2010. Se excluyeron aquellos informes que correspondían a ampliación de márgenes y recidivas. La información obtenida se traspasó a una planilla Excel ® que consignaba género, edad, localización, tipo histológico y los servicios médicos desde donde provenía la biopsia.

Los tipos histológicos considerados para el CBC fueron: nodular, micronodular, morfeiforme, superficial, mixto y sin especificar. Se consideró de patrón mixto, toda aquella muestra que fuera descrita con un segundo tipo histológico que comprometiera más del 20% de la neoplasia o que tuviera más de tres

tipos histológicos en una misma lesión. En el caso del CEC se consideran según el grado de diferenciación histológica en bien diferenciado, moderadamente diferenciado, mal diferenciado y no especificado.

El análisis descriptivo de las variables en estudio se realizó mediante STATA ® v 8.0.

Resultados

Se obtuvieron 257 tumores cutáneos siendo el CBC el más frecuente (65%; n=166), seguido por CEC (28%; n=73) y MM (7%; n=18) (Gráfico 1).

La mayor derivación de muestras de cáncer cutáneo fue realizada desde el Servicio de Dermatología (54,8%; n=141), seguida por el Servicio de Cirugía (30,7%; n=79), Consultorio (12%; n=31), Traumatología (1,1%; n=3), Oftalmología (0,7%; n=2) y Urología (0,4%; n=1) (Gráfico 2).

En el periodo evaluado, las tasas de incidencia de cáncer cutáneo presentan un patrón fluctuante con una disminución en el año 2007 (16,6/100.000 habitantes) y un alza en el año 2008 (32,91/100.000 habitantes), para luego volver a bajar hasta el año 2010 (25,85/100.000 habitantes). Entre el año 2006 y el 2010 existe un incremento en la tasa de incidencia de 9,5% (Gráfico 3).

Las tasas de incidencia por tipo de cáncer de piel específico presentan un patrón fluctuante, presentando su disminución el año 2007 (CBC: 11,07; CEC: 5,03; MM: 0,5 por 100.000 habitantes). El CBC y CEC presentan un alza el año 2008 (22,1 y 9,33 por 100.000 habitantes respectivamente). MM presenta su mayor tasa de incidencia el año 2006 (2,58/100.000 habitantes). Tanto el CBC y CEC muestran un incremento de la tasa de incidencia en el periodo evaluado (15,4% y 4,9%, respectivamente), en cambio, el MM muestra una disminución de 10,2% en el periodo evaluado (Gráficos 4 a 6).

Según distribución por sexo, el CBC, CEC y MM predominan en varones (52%, 55% y 77,7%, respectivamente) (Gráficos 7 y 8).

El promedio de edad de los casos de CBC (n=166) es 69,8 años +/- 14,9 (rango etario: 25-102 años). En el CEC la mayor concentración de casos se encuentra en la población mayor de 80 años (43,8%; n=32), seguido por el grupo etario de 71-80 años (27,3%; n=20), grupo 61-70 años (21,9%; n=16), grupo 51-60 años (5,4%; n=4) y grupo 41-50 (1,3%; n=1). No hay casos en el grupo igual o menor a 40 años. El promedio de edad de los casos de CEC (n=73) es 76,9 años +/- 10,3, (rango etario: 43-99 años). Los MM presentaban un promedio de edad de 64,7 +/- 15 años. Según localización, en nuestro estu-

Gráfico 1

Distribución porcentual de los cánceres cutáneos en la población asignada al Hospital Regional de Iquique entre los años 2006 y 2010

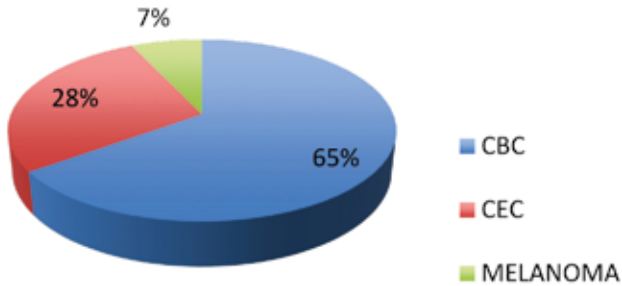


Gráfico 2

Distribución de pacientes según Servicio de derivación

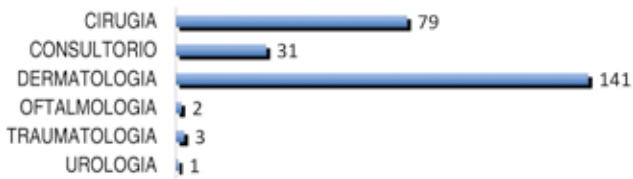


Gráfico 3

Tasas de Incidencia del total de cánceres cutáneos en la población beneficiaria del Hospital Regional de Iquique desde el año 2006 a 2010 por 100.000 habitantes

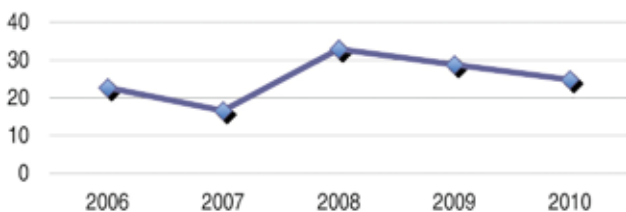


Gráfico 4

Tasas de incidencia de CBC en la población beneficiaria del Hospital Regional de Iquique desde el año 2006 a 2010 por 100.000 habitantes

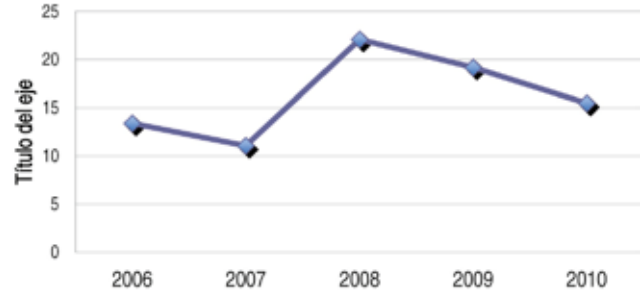


Gráfico 5

Tasas de incidencia de CEC en la población beneficiaria del Hospital Regional de Iquique desde el año 2006 a 2010 por 100.000 habitantes

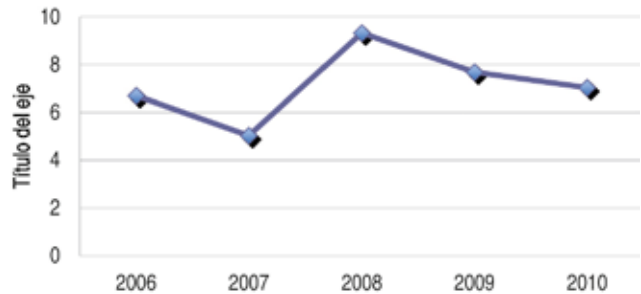


Gráfico 6

Tasas de incidencia de MM en la población beneficiaria del Hospital Regional de Iquique desde 2006 a 2010 por 100.000 habitantes

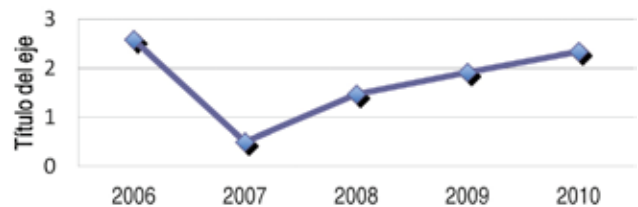


Gráfico 7

Distribución CBC según sexo

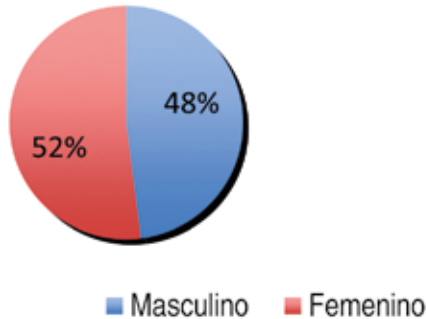


Gráfico 8

Distribución CEC según sexo

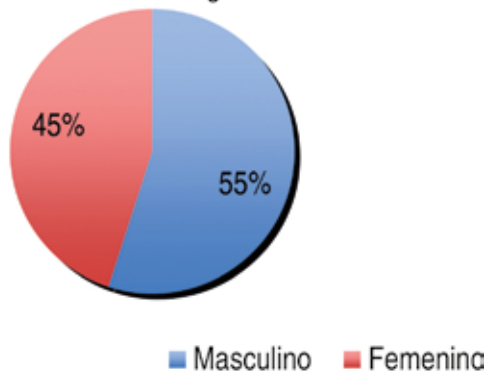


Gráfico 9

Distribución de CBC cutáneo según rango etáreo

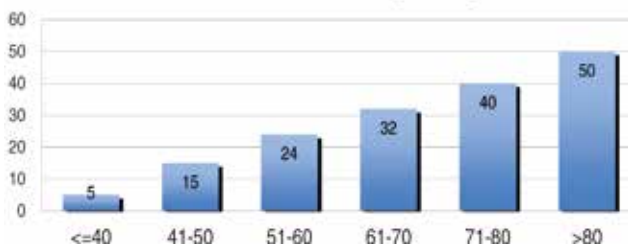
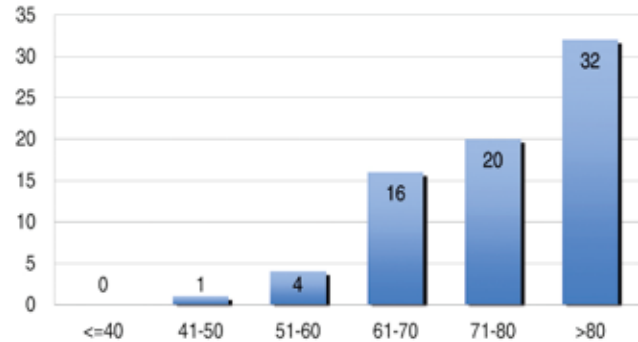


Gráfico 10

Distribución de CEC cutáneo según rango etáreo



dio el CBC predomina en la cabeza (75%, n=125), seguido por tronco (14%, n=23) y extremidades (3%, n=5). En un 8% de los casos (n=13), no se logró especificar la ubicación del sitio extraído del tumor. Tanto varones como mujeres tienen la misma distribución anatómica. En el CEC se ve una distribución homogénea entre la cabeza (32%, n=23), el tronco (30%, n=22) y las extremidades (34%, n=25). En un 4% de los casos (n=3) no se logró especificar la ubicación del sitio extraído del tumor. En el MM, predomina en las extremidades (38,8%, n=7), seguido por la cabeza (33,33%, n=6) y el tronco (11,1%, n=2). En tres muestras no se pudo especificar la localización (Gráficos 9 y 10) (Tablas 1 y 2).

Según el tipo histológico, en el CBC predomina el tipo nodular (52%, n=87), seguido por el patrón mixto (28%, n=47), tipo superficial (8%, n=13), patrón morfeiforme (3%, n=5) y micronodular (1%, n=2). En un 7% de los casos (n=12) no se especifica cuál es el tipo histológico de la lesión. Según el grado de diferenciación histológica en el CEC, se observa una mayor frecuencia de casos de CEC *in situ* (49%, n=36), seguido por invasores bien diferenciados (33%, n=24), invasores moderadamente diferenciados (10%, n=7) y los invasores mal diferenciados (4%, n=3). En el 4% de los casos (n=3) no se pudo especificar el grado de diferenciación histológica. Esta distribución se presenta en ambos sexos por igual. El índice de Breslow de las muestras se observa entre el rango de 1.000 a 4.000 micras en 44,4% (n=8). En el 22,2% (n=4) tienen un índice mayor a 4.000 micras. En seis casos no se informa, pertenecientes a los casos lentigo maligno (n=4), nodular (n=1) y desmoplásico (n=1) (Tablas 3 y 4).

Tabla 1

Distribución según la localización de los CBC

| Ubicación | Número (%) |
|-----------------|-------------|
| Cabeza | 125 (75,3%) |
| Extremidades | 5 (3%) |
| Tronco | 23 (13,9%) |
| No especificado | 13 (7,8%) |
| Total general | 166 (100%) |

Tabla 2

Distribución de los CEC según la localización

| Ubicación | Número (%) |
|-----------------|------------|
| Cabeza | 23 (31,5%) |
| Extremidades | 25 (34,3%) |
| Tronco | 22 (30,1%) |
| No especificado | 3 (4,1%) |
| Total general | 73 (100%) |

Tabla 3

Distribución de CBC según tipo histológico

| Tipo Histológico | Nº | % |
|------------------|-----|------|
| Sin especifica | 12 | 7% |
| Micronodular | 2 | 1% |
| Mixto | 47 | 28% |
| Morfeiforme | 5 | 3% |
| Nodular | 87 | 52% |
| Superficial | 13 | 8% |
| Total general | 166 | 100% |

Tabla 5

Localización de Carcinoma Espinocelular

| | Mujeres | | | Varones | | |
|------------|---------|--------|--------------|---------|--------|--------------|
| | Cabeza | Tronco | Extremidades | Cabeza | Tronco | Extremidades |
| Iquique | 39% | 18% | 39% | 25% | 40% | 30%1 |
| Santiago | 51,2% | 2,8% | 18% | 62,4% | 3,8% | 12,5% |
| Concepción | 54% | 6% | 28% | 66% | 7% | 19% |

Tabla 4

Distribución de CEC según grado de diferenciación histológica

| Grado de diferenciación histológica | Nº |
|--------------------------------------|----|
| CEC in situ | 36 |
| Invasores bien diferenciado | 24 |
| Invasores mal diferenciado | 3 |
| Invasores moderadamente diferenciado | 7 |
| No especificado | 3 |
| Total general | 73 |

Discusión

El presente estudio ha tenido por objetivo ampliar la información epidemiológica del cáncer de piel en nuestro país. En el periodo evaluado, los resultados de distribución por tipo de cáncer coinciden con la literatura nacional, donde el más frecuente observado es el CBC tanto en Iquique (65%), Santiago (65%) como Concepción (65%), seguido por el CEC, observándose con mayor proporción en Iquique (28%) que en Santiago (24,5%) y Concepción (25%). Por último, sigue el MM, observándose una menor proporción (7%), con relación a Santiago (10%) y Concepción (10%), lo que se podría explicar por la falencia de especialistas que realicen un oportuno diagnóstico en Iquique⁵.

Si bien la mayor cantidad de muestras de cáncer cutáneo fueron enviadas desde el Servicio de Dermatología y Cirugía del Hospital Regional de Iquique (85%), no es insignificante el 12% de casos que fueron derivados desde consultorios. En teoría, los pabellones de atención primaria sólo deben resolver patologías benignas de baja complejidad y las lesiones sospechosas deben ser derivadas al dermatólogo. Situación similar se presentó en el trabajo realizado en el Hospital Regional de Concepción, donde a diferencia del nuestro, había más variedad de servicios derivadores⁵.

En relación con las tasas de incidencia, el CBC (11,07 - 22,10 por 100.000 habitantes) mostró valores similares a los obtenidos en otros estudios nacionales como en la Región Metropolitana y Concepción^{5,6}, pero muy bajos con relación a lo encontrado en la literatura internacional, como Australia (726 por 100.000 habitantes), país con la cifra más elevada del mundo, y países europeos; sin embargo, nuestros números son comparables con los documentados en Japón⁷. Con relación a los valores observados del CEC (5,03 - 9,33/100.000 habitantes), son similares que los de Santiago (8,9 por 100.000 habitantes)⁶ y Concepción (7,9 por 100.000 habitantes)⁵, pero al igual que en el CBC, menores que lo observado en la literatura internacional, como en Australia (90 - 250 por 100.000 habitantes) y España (58,24 por 100.000 habitantes)^{8,9}. Tanto el CBC y CEC muestran un incremento de la tasa de incidencia en el periodo evaluado (15,4% y 4,9%, respectivamente), similar a lo que ocurre con las tasas de CBC y CEC en Concepción (1993-2002) y Santiago (1992-2001)^{5,10}. Con relación al MM, al comparar las tasas observadas (0,5 - 2,58 por 100.000 habitantes) en otros estudios nacionales e internacionales las cifras obtenidas no muestran grandes diferencias^{11,12}. Vale destacar que no se pueden comparar estos resultados con los encontrados en otras ciudades de Chile, tampoco con los datos internacionales de MM por lo escaso de la muestra y falta de datos en pacientes con MM.

Con relación al sexo, los casos de CBC se observan más en varones (52%), concordando con estudios británicos¹³, pero difiriendo a lo observado en Concepción, donde las mujeres predominan (59%)⁵. En el CEC se observa más en varones (55%), al igual que lo reportado en la literatura internacional^{14,15} y nacional como lo reportado en Santiago¹⁶ y Concepción⁵. En algunos estudios asocian este predominio masculino al ejercicio de ocupaciones con mayor exposición solar crónica (construcción o agricultura). Con relación a la localización, el CBC se observó con mayor frecuencia en la cabeza (75%), al igual que lo observado en Concepción (86,4%)⁵ y a lo publicado en la literatura internacional, como Francia (cabeza y cuello: 64,5%)¹⁷, Brasil (80,6%)¹⁸ y Arabia Saudita (90%)¹⁹. Lo anterior estaría relacionado con el factor fotoexposición, ya que la cabeza es la zona más fotoexpuesta. En el CEC se observó una distribución similar entre la cabeza (32%), el tronco (30%) y las extremidades (34%), lo cual difiere a lo encontrado en la literatura internacional y nacional, donde se observa a la cabeza como el sitio más frecuentemente afectado^{5,6,11, 16, 20-23}.

Respecto a la diferenciación histológica de los CEC, observamos con mayor frecuencia los tumores *in situ* (Enfermedad de Bowen) (49%). Dentro de los invasores los bien diferenciados

son los más comunes, lo que concuerda con resultados nacionales, donde más del 50% de los invasores son bien diferenciados, sin existir diferencias por sexo^{5,16}. En el melanoma maligno, el tipo histológico más frecuente observado fue el nodular, llamando la atención que el 66,6% presenta un índice de Breslow con una profundidad mayor a 1000 micra, lo cual refleja un diagnóstico tardío.

Con relación a la edad, todos los tumores cutáneos evaluados se presentan mayoritariamente en edades avanzadas, lo que concuerda tanto con la literatura nacional como internacional. Al evaluar por tumor específico, la edad promedio del CBC (X= 69,8 años) fue mayor (diagnóstico tardío) que estudios nacionales realizados en la Región Metropolitana (X= 67 años)²⁴ y Concepción (X=66 años)⁵, y similar a la observada en estudios internacionales, siendo más alta que Japón (X= 59 años)²⁵, pero más baja que la reportada en un estudio español (X= 77,3 años)⁹. En el CEC el promedio de edad (X= 76,9 años), es un poco más alto que lo observado en otros estudios nacionales, como en la Región Metropolitana (X= 70,69 años)^{6,16} y Región del Bío-Bío (X= 72 años)⁵ y concuerda con la literatura internacional¹⁴.

A modo de conclusión, este es uno de los primeros estudios epidemiológicos de cáncer cutáneo en la Región de Iquique, encontrando tasas de incidencia en el CBC y CEC sin grandes diferencias al resto de nuestro país y Latinoamérica, pero muy por debajo de los valores encontrados en la población caucásica de Europa y Australia. Por otra parte, destaca la distribución anatómica de los casos de CEC en nuestro trabajo, siendo muy distinta a lo observado en investigaciones del resto de Chile y también a lo descrito en la literatura internacional. Tal distribución atípica puede ser atribuida a otro factor concomitante a la radiación solar, tales como minerales con efecto carcinogénico como el arsénico, el cual tiende a acumularse en la piel generando lesiones, las que tienen una asociación significativa con el desarrollo de Carcinoma Espinocelular. El cáncer más común, inducido por el arsénico es la enfermedad de Bowen (Carcinoma *in situ*), que tiene la característica de presentarse en zonas no fotoexpuestas²⁶, concordante a los hallazgos de nuestro trabajo. Estudios realizados en ríos del Norte de Chile muestran una gran concentración de minerales, donde destaca el arsénico entre ellos²⁷, que al ser ingerido vía oral no sólo predispone a cáncer de piel, sino que también a cáncer de pulmón, vejiga, hígado y riñón. Por lo anterior, este hallazgo nos obliga a continuar estudiando, ya que corresponde a un problema de salud pública en el cual se pueden tomar medidas al respecto (Tabla 5).

Referencias bibliográficas

1. Madronich S, Bjorn LO, Ilyas M, Cadwell MM. "Changes in biologically active ultraviolet radiation reaching the Earth's surface, In: Environment Effects of Ozone Depletion: 1991 update, Nairobi, Kenya: United Nations. Environment Programme. 1991; 1-13.
2. Cabrera S, Fuenzalida HA. Interannual variations of global UV radiation in Santiago, Chile (33.5°C). *Geophysical Research Letters*. 1999;26:2945-48.
3. Welch HG, Woloshin S, Schwartz LM. Skin biopsy rates and incidence of melanoma: population based ecological study. *BMJ*. 2005; 331(7515):481.
4. Alert Silva J, Martínez Peñalver J, Galan Y, et al. Incidencia de cáncer de piel en Cuba 1988-1997. *Rev. Cuba oncol*. 2001; 17 (3): 151-157.
5. Zemelman V, Roa J, Díaz C, Araya I, Zamalloa G, Faúndez E. Aumento de la incidencia de cáncer cutáneo en hospitales públicos de la Región Metropolitana (1992-1998) *Rev. Chilena Dermatol*. 2001; 17(3): 180-185.
6. Muñoz P, Zemelman V. Epidemiología del cáncer de piel en la población asignada al Hospital Regional de Concepción, Chile. Tesis especialidad de Dermatología y Venerología Universidad de Chile, 2004.
7. Zemelman V, Roa J, Díaz C, Araya I, Zamalloa G, Faúndez E. Incidencia de Cáncer cutáneo en la Región Metropolitana. *Rev. Hospital Clínico de la Universidad de Chile*. 2001; 12(2): 97-103.
8. Chinem VP, Miot HA. Epidemiology of basal cell carcinoma. *An Bras Dermatol*. 2011; 86 (2):292-305.
9. Revenga Arranz F, Patricio Rubio JF, Mar Vasquez Salvado M, del Villar Sordo V. Descriptive epidemiology of basal cell carcinoma and cutaneous squamous cell carcinoma in Soria (north-eastern Spain 1998-2000 a Hospital based survey. *J Eur Acad Dermatol Venerol*. 2004; 18 (2): 137-41.
10. Zalaudek I, Whiteman D, Rosendahl C, Menzies SW, Green AC, Hersey P, et al. Update on melanoma and non-melanoma skin cancer. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2011; 11(12):1829-1832.
11. Rook, Wilkinson, Ebling. *Textbook of dermatology* Blackwell Science Ltd 1998; 2(38): 1737-1739.
12. Alonso F, "Epidemiología del melanoma cutáneo en Chile", *Rev. Med. Clín. Condes* 2011; 22(4) 459-465.
13. Ferlay J, Shin H, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin D, GLOBOCAN 2008, Cancer incidence and Mortality Worldwidw: IARC CancerBase N° 10 International Agency for Research on Cancer; 2010, 2008.
14. Roewert-Huber J, Lange-Asschenfeldt B, Stockfleth E, Kerl H. Epidemiology and etiology of basal cell carcinoma. *Br J Dermatol*. 2007; 157(Suppl 2):47-51.
15. Baquerizo K, Castro E, Muñoz S. Incidencia y características clínico patológicas del carcinoma espinocelular cutáneo. Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren, 2004-2006. *Folia Dermatol Perú*. 2007; 18:63-71.
16. Green A, Battistutta D, Hart V, Leslie D, Weedon D. Skin cancer in a subtropical Australian population: incidence and lack of association with occupation. *Am J Epidemiol*. 1996; 144(11):1034-1040.
17. Zemelman V, Ramírez C, Alvo A, Aedo A, Feldeman M. Carcinoma espinocelular en Hospitales Públicos de la Región Metropolitana: Análisis de la localización anatómica, género y edad. *Rev. Hospital Clínico de la Universidad de Chile*. 2010; 21: 97-104.
18. Bernard P, Dupuy A, Sasco A, Brun P, Duru G, et al. Basal cell carcinomas and actinic keratoses seen in dermatological practice in France: a cross-sectional survey. *Dermatology*. 2008; 216(3):194-199.
19. Mantese SAO, Berbert ALCV, Gomides MDA, Rocha A. Carcinoma basocelular -Análisis de 300 casos observados em Uberlandia - MG. *An Bras Dermatol*. 2006; 81:136-42.
20. Al Maghrabi JA, Al Ghamdi AS, Ehakeem HA. Pattern of skin cancer in Southwestern Saudi Arabia. *Saudi Med J*. 2004; 25 (6): 776-779.
21. Zamanian A, Farshchian M, Meheralian A. A 10-year study of squamous cell carcinoma in Hamedan in the west of Iran (1993-2002). *Int J Dermatol*. 2006; 45(1):37-39.
22. Franceschi S, Levi F, Randimbison L, La Vecchia C. Site distribution of different types of skin cancer: new aetiological clues. *Int J Cancer*. 1996; 67(1):24-28.
23. Plesko I, Severi G, Obsitnikova A, Boyle P. Trends in the incidence of non-melanoma skin cancer in Slovakia 1978-1995. *Neoplasma*. 2000; 47(3):137-142.
24. Gon AS. Fatores de risco para o carcinoma basocelular: estudo de casos e controles. In: Curso de Pos-graduacao em medicina e ciencias da saude da Universidade Estadual de Londrina., Vol. PhD. Londrina-PR: Universidade Estadual de Londrina - UEL. 2008; 76.
25. Zemelman V, Roa J, Díaz C, Muñoz P, Zamorano C. Caracterización de cáncer cutáneo según edad: análisis del periodo 1992-1998 en Santiago de Chile. *Rev. del Hospital Clínico de la Universidad de Chile*. 2002; 13 (4): 278-286.
26. Yu HS, Liao WT, Chai CY. Arsenic carcinogenesis in the skin. *J Biomed Sci*. 2006 Sep; 13(5):657-66. Epub 2006 Jun 29.
27. Pizarro J, Vergara PM, Rodríguez JA, Valenzuela AM. Heavy metals in northern Chilean rivers: spatial variation and temporal trends. *J Hazard Mater*. 2010; 15;181(1-3):747-754.

Actualización en tratamiento de Pioderma gangrenoso: Revisión de la literatura.

Francisco Lama D¹, Daniela Berroeta M², Patricio Amaro B³, Nelson Navarrete N⁴

¹Residente de Dermatología, Universidad de Chile; ²Médico; ³Dermatólogo. Mutual de Seguridad; ⁴Dermatólogo. Servicio de Dermatología. Hospital Barros Lucos Trudeauu.

Resumen

Pioderma gangrenoso es una patología inflamatoria crónica, poco frecuente, de probable etiología autoinmune. Se asocia en 50% de los casos a múltiples enfermedades sistémicas. En su forma clásica, se presenta como una lesión ulcerativa, dolorosa, habitualmente en extremidades inferiores. El diagnóstico es clínico. La histología es inespecífica, pero permite descartar otras patologías como infecciones o neoplasias. No existe hasta el momento un único tratamiento efectivo para esta enfermedad. Los corticoides sistémicos en dosis continua o en pulsos, son efectivos en la mayoría de los casos. Se reserva el uso de inmunosupresores para los casos refractarios a tratamiento. Las nuevas terapias biológicas han mostrado buenos resultados, especialmente en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal asociada.

Palabras clave: pioderma gangrenoso, tratamiento, biológicos.

Summary

Pyoderma gangrenosum is a chronic inflammatory disease of probable autoimmune etiology. It is associated in 50% of cases to multiple systemic diseases. It usually presents as a painful ulcerative lesion. The legs are most commonly affected. The diagnosis is based on the clinical presentation. The objective of biopsy is to rule out other causes of ulceration, such as infections or malignancies. There is no specific and uniformly effective therapy for this disease. Systemic corticosteroids, administered continuously or in pulses, have been an effective treatment in most cases. We reserve the use of immunosuppressants for cases refractory to treatment. New biological therapies have shown good results, especially in patients with inflammatory bowel disease.

Key words: pyoderma gangrenosum, treatment, biologics.

Definición

Pioderma gangrenoso (PG) es una dermatosis crónica, ulcerativa. Forma parte del espectro de las dermatosis neutrofílicas que son procesos inflamatorios reactivos. Fue descrito por primera vez por Brunsting en 1930¹. Inicialmente se creyó erróneamente que su causa era infecciosa, por esto se denominó "pioderma". Actualmente se sabe que se debe a una disfunción inmunológica, incluyendo defectos en la quimiotaxis e hiperreactividad de los neutrófilos. En algunos pacientes se han encontrado alteraciones en la inmunidad, especialmente elevación de IL-8, IL-16, IL-23 y TNF alfa. Debido a la alta frecuencia con que se asocia a enfermedad inflamatoria intestinal (EII), se cree que en su patogenia también participarían reacciones cruzadas entre antígenos del intestino y la piel².

Es una patología poco frecuente, con una incidencia estimada en EE.UU. de 3-10 casos por millón de habitantes por año, con un peak entre los 20 y 50 años y un predominio por el sexo femenino, ambos factores que apoyan su etiología inmunológica³.

Presentación clínica

Se han descrito varias formas de presentación: ulcerativo (la variante más frecuente), superficial, pustuloso, buloso, vegetativo, periestomal, genital, con compromiso de mucosa oral, infantil, postquirúrgico, asociado a drogas y extracutáneo².

Correspondencia: Francisco Lama D.

Correo electrónico: franciscolama@gmail.com



Figura 1

Pioderma gangrenoso ulcerativo clásico. Úlcera profunda con bordes característicos solevantados eritematovioláceos. Dicha úlcera está rodeada por un halo eritematoso intenso.



Figura 2

Pioderma gangrenoso ulcerativo. Múltiples úlceras en cara anterior de pierna derecha.



Figura 3

Pioderma gangrenoso ulcerativo. Úlceras tienden a coalescer formando ulceraciones irregulares.

Pioderma gangrenoso ulcerativo clásico

La lesión se inicia como una pápula, pústula o nódulo y progresa en 24-48 horas a una úlcera o erosión profunda, dolorosa, con bordes eritematovioláceos solevantados y exudado hemorrágico o mucopurulento en su base. Generalmente está rodeada de un intenso halo eritematoso (Figura 1). Pueden ser lesiones solitarias o múltiples (Figura 2) y coalescer para formar ulceraciones irregulares (Figura 3), multicéntricas. A menudo va precedida por un trauma en la piel donde se origina.² Sin tratamiento permanecen por meses e incluso años y curan dejando una cicatriz atrófica. Aparecen con mayor frecuencia en la región pretibial de las extremidades inferiores, seguido por los muslos, pecho, cabeza, cuello y zonas periostomales. En algunos casos se acompaña de síntomas sistémicos, como fiebre, artralgias, malestar general y mialgias²⁻⁴.

El compromiso extracutáneo es muy poco frecuente. Sin embargo, en ocasiones pueden aparecer infiltrados neutrofilicos estériles en la mucosa de la vía aérea superior, pulmones, mucosa genital, hígado, bazo y huesos³.

Pioderma gangrenoso superficial

Es una variante clínica poco común, de curso crónico y benigno. Se presenta como úlceras indoloras estériles, con base limpia, generalmente ubicadas en dorso y menos frecuentemente en extremidades. A diferencia de la variante ulcerativa clásica, las lesiones de pioderma gangrenoso superficial son verrucosas, más superficiales, menos violáceas y de bordes más definidos. Generalmente no se asocian a otras enfermedades concomitantes. Las lesiones responden rápidamente a corticoides, pero la mayor parte de las veces sólo se requieren antiinflamatorios no esteroideos para su tratamiento, otra característica que lo distingue de la variante clásica⁵.

Pioderma gangrenoso pustular

Esta variante se caracteriza por la aparición de múltiples pústulas estériles confluentes, rodeadas por un halo eritematoso. Histológicamente se observa edema subepidérmico y un infiltrado neutrofilico en la dermis. Generalmente se presenta en tronco y superficie extensora de extremidades. Se ha reportado esta variante casi exclusivamente en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal, por lo cual el tratamiento de la enfermedad de base suele curar parcial o totalmente la lesión^{2,6}.

Pioderma gangrenoso buloso

Esta forma clínica se caracteriza por la aparición de lesiones bulosas de varios centímetros de diámetro, que se rompen fácilmente, dejando una erosión o úlcera superficial. Generalmente se presenta en cara y extremidades superiores. La histología muestra un infiltrado neutrofílico en la dermis y formación de bulas subepidérmicas. Se asocia a enfermedades hematológicas, que deben ser descartadas en todo paciente con esta variante^{2,6}.

Pioderma gangrenoso vegetativo

Se caracteriza por una placa inflamatoria única, superficial, con úlceras cribiformes, no asociada a enfermedad subyacente. Es la forma menos agresiva y responde a tratamiento tópico. Se presentan con mayor frecuencia en cabeza y cuello. En la histología se observa infiltrado neutrofílico con histiocitos prominentes, eosinófilos y granulomas intra y subepidérmicos^{2,6,7}.

Pioderma gangrenoso periostomal

Se desarrolla en el área periostomal en un plazo variable de 2 meses a 25 años post-ostomía. La mayoría de estos pacientes tiene una EII de base, pero también se ha descrito en ostomías realizadas por neoplasias intestinales o enfermedad diverticular^{2,6,8}.

Pioderma gangrenoso genital

En esta variante clínica las lesiones difieren del pioderma gangrenoso clásico, únicamente en su ubicación. Puede comprometer vulva, pene o escroto. Es fundamental, en estos casos, realizar el diagnóstico diferencial con lesiones aftosas de la enfermedad de Behçet².

Pioderma gangrenoso con compromiso de mucosa oral

El compromiso oral en pioderma gangrenoso es poco común. Las lesiones orales son úlceras dolorosas, de forma irregular, de 15-20 mm de diámetro, con bordes socavados violáceos y una base de color gris. Pueden comprometer la lengua, paladar, labios, mucosa bucal, encías y amígdalas. La histología muestra necrosis, úlceras cubiertas por una membrana fibrino-purulenta e infiltrado inflamatorio de predominio neutrófilo, hialinización perivascular y depósitos de fibrina¹.

Pioderma gangrenoso infantil

Del total de casos de pioderma gangrenoso, sólo un 3% - 4% se dan en niños. Se presenta en las mismas localizaciones que los adultos, aunque con mayor frecuencia en zonas periostomales y genitales. El pronóstico suele ser benigno^{2,9}.

Pioderma gangrenoso postquirúrgico

Variante clínica conocida también como Gangrena progresiva postoperatoria de Cullen. Fue descrita por primera vez por Cullen en 1924. Desde entonces, se han reportado más de 90 casos. Clínicamente, se presenta como una complicación de herida operatoria, con formación de úlceras de borde eritemato-violáceo y necrosis central. Se han reportado casos, luego de cirugías abdominales, mamarias, cardíacas, ortopédicas, cutáneas, tiroidectomías y cirugías oftalmológicas. Suele confundirse con una infección de herida operatoria, lo que retarda el diagnóstico. El debridamiento quirúrgico, como forma de manejo de la sospechada infección, puede empeorar una lesión de pioderma gangrenoso, por el mecanismo de patergia. En estos casos, apoya el diagnóstico de pioderma, la ausencia de microorganismos en cultivos repetidos y la falta de respuesta a tratamiento antibiótico. La secuenciación de RNA ribosomal 16s puede contribuir a descartar el diagnóstico de infección. La presencia de enfermedades concomitantes también puede apoyar el diagnóstico^{6,10}. En pacientes con antecedentes de esta complicación se han reportado buenos resultados con el uso de terapia corticoesteroidal preoperatoria de forma preventiva (1 mg/kg de metilprednisolona 2-3 días antes de la cirugía)^{10,11}.

Pioderma gangrenoso asociado a drogas

Se han reportado casos de pioderma gangrenoso, luego de la administración de gefitinib (inhibidor del receptor de factor de crecimiento epidérmico), pegfilgastrim (factor estimulador de colonias de granulocitos) y propiltiouracilo¹². En el caso del PTU, el mecanismo por el cual favorecería la aparición de pioderma gangrenoso sería mediante su acumulación en los neutrófilos, formando complejos que actuarían como haptenos, estimulando la respuesta inmune¹³.

Pioderma gangrenoso extracutáneo

El signo más frecuente en esta variante son los infiltrados neutrofílicos pulmonares estériles. Estos infiltrados también se pueden desarrollar en corazón, sistema nervioso central, tracto gastrointestinal, ojos, hígado, bazo y linfonodos². El principal diagnóstico diferencial se debe realizar con la Granulomatosis

de Wegener. Apoyan el diagnóstico de pioderma, la ausencia de afectación nasofaríngea y renal, c ANCA negativos y una evolución favorable con corticoides orales en monoterapia¹⁴.

Los hallazgos pulmonares más frecuentes son nódulos uni o bilaterales, con o sin necrosis. También puede manifestarse como derrame pleural, abscesos, opacidad pulmonar unilateral o neumonitis intersticial¹⁵. Histológicamente se observan granulomas inflamatorios necróticos inespecíficos con infiltrado neutrofílico. Las lesiones pulmonares pueden aparecer simultáneamente con la clínica cutánea, o bien, hacerlo más tarde. Se ha descrito una mayor frecuencia de neoplasias hematológicas en caso de pioderma gangrenoso con afectación pulmonar¹⁴.

Diagnóstico

El diagnóstico de PG es clínico y de exclusión. La histología es inespecífica, pero es fundamental para descartar otras causas de úlceras cutáneas, como vasculitis, neoplasias e infecciones. Dentro de los hallazgos histológicos se encuentra necrosis central y ulceración de la epidermis y dermis, rodeada por un marcado infiltrado inflamatorio de polimorfonucleares (neutrófilos) que ocupa la dermis y se extiende en ocasiones hasta el tejido celular subcutáneo (Figura 4). Es frecuente la leucocitoclasia. Los vasos pueden estar dilatados y no es excepcional encontrar trombos intraluminales y extravasación de hematíes⁶.

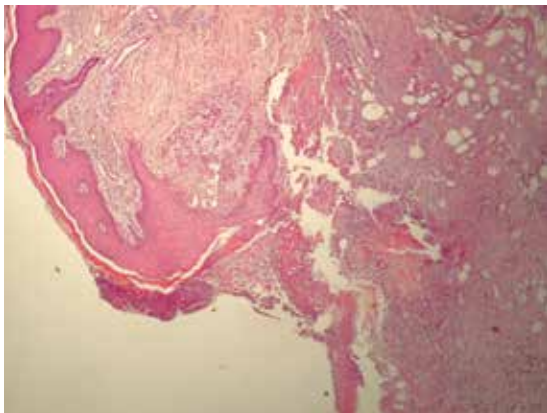


Figura 4

Úlcera, solución de continuidad epitelial, subminada, con infiltrado granulomatoso e hiperplasia pseudoepiteliomatosa (Gentileza Dr. Ivo Sáznuc Y).

Diagnóstico Diferencial

- Síndrome de Sweet: dermatosis neutrofílica caracterizada por la aparición brusca de fiebre y pápulas eritematosas dolorosas. Histológicamente presenta un infiltrado neutrofílico en dermis con edema subepidérmico¹⁶.
- Infecciones cutáneas: foliculitis, forunculosis, ectima, sífilis tardía, infecciones herpéticas profundas³.
- Neoplasias ulceradas: especialmente las infiltraciones cutáneas por linfomas, leucemias o carcinomas^{3,6}.
- Vasculitis: se debe sospechar sobre todo en pacientes con enfermedades sistémicas como lupus, artritis reumatoide, granulomatosis de Wegener o enfermedad de Behcet, síndrome antifosfolípidos e insuficiencia venosa^{3,5}.
- Reacciones a drogas: sobre todo cuando se presentan con pústulas, debiendo distinguirse de la variante pustulosa de PG^{3,6}.

Enfermedades asociadas

Se han descrito muchas enfermedades asociadas a la aparición de lesiones de pioderma gangrenoso, en hasta 50% de los casos. La más frecuente es la Colitis ulcerosa, seguida por la enfermedad de Crohn en aproximadamente un tercio de los pacientes. Con menor frecuencia se asocia a neoplasias (hematológicas, colon, vejiga, próstata, mama, bronquios, ovarios, suprarrenales y tumor carcinoide), artritis seronegativas, artritis reumatoide, enfermedades infecciosas (VHC, VIH), psoriasis, granulomatosis de Wegener, gamapatías monoclonales, enfermedades mieloproliferativas y dermatosis pustular subcórnea^{6,17}. En la Tabla 1 se resumen las principales enfermedades asociadas a pioderma gangrenoso.

Enfermedad inflamatoria intestinal

La colitis ulcerosa fue la primera enfermedad que se describió en asociación a PG y sigue siendo la más frecuente. 30% de los casos de PG se asocian a EII. Sin embargo sólo 2% - 5% de los pacientes con EII desarrollará una lesión de PG en su vida⁴. La aparición de estas lesiones cutáneas es independiente de la EII, pudiendo aparecer en período de remisión e incluso postcolectomía^{2,6}.

Artritis

25% de los casos de PG se asocia a artritis reumatoide y con menor frecuencia a artritis seronegativas^{2,6}.

Tabla 1

Enfermedades asociadas a pioderma gangrenoso¹.

| | |
|---|---|
| Enfermedades del tracto gastrointestinal | Colitis ulcerosa Enfermedad de Crohn Diverticulosis Gastritis Úlceras gástricas y duodenales Pólipos intestinales Cirrosis biliar primaria Hepatitis crónica activa |
| Enfermedades de las articulaciones | Artritis reumatoidea (seropositiva sin EII; seronegativa con EII) Espondilitis anquilosante Artrosis Policondritis |
| Enfermedades hematológicas | Leucemia (mieloide aguda, linfoblástica, mieloide crónica, linfocítica, leucemia de células pilosas) Síndrome mieloproliferativo Hipergamaglobulinemia Trombocitemia Esplenomegalia Mielodisplasia Disglobulinemia Hipogamaglobulinemia congénita Hipergamaglobulinemia monoclonal Mieloma Síndrome de Waldenström Linfoma |
| Enfermedades colágeno-vasculares | Enfermedad de Takayasu Granulomatosis de Wegener Lupus eritematoso sistémico Vasculitis necrotizante Uveítis y escleritis reumatoidea |
| Neoplasias | Colon, próstata, mama, bronquios Tumor carcinoide |
| Post-traumáticas | Post-operatorias, accidentes |
| Misceláneas | Enfermedades tiroideas Diabetes Enfermedades pulmonares (neumonitis, abscesos) |

Adaptado de Ruocco E, Sangiuliano S, Gravina AG *et al.* Pyoderma gangrenosum: an updated review. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2009;23(9):1008-1017.

Neoplasias hematológicas

Predominan las de tipo mielóide, especialmente la leucemia aguda mielomonocítica⁴.

Gamopatías monoclonales

En 15% de los pacientes con PG. De predominio IgA².

Síndrome PAPA

De transmisión autosómica dominante, se caracteriza por una tríada de pioderma gangrenoso, artritis piogénica y acné quístico¹⁸.

Dermatosis Pustular subcórnea o enfermedad de Sneddon-Wilkinson

Es una enfermedad poco frecuente, caracterizada por una erupción pustular simétrica, que involucra las áreas intertriginosas y flexurales. Perteneció también al grupo de las llamadas dermatosis neutrofílicas. Se asocia con frecuencia a gamopatías monoclonales, mieloma múltiple y otros desórdenes linfoproliferativos^{12,19}. Algunos estudios han mostrado asociación de esta enfermedad con pioderma gangrenoso^{19,13}.

Evolución clínica y pronóstico

No es posible predecir la evolución clínica de las lesiones de pioderma gangrenoso. Algunas se desarrollan y progresan rápidamente, acompañándose de gran compromiso sistémico. Otras, evolucionan en forma insidiosa, creciendo lentamente o permanecen estables durante mucho tiempo.

El pronóstico de los pacientes con PG, en general depende de la enfermedad de base. Se han descrito como factores de mal pronóstico el sexo masculino, mayor edad al inicio de la presentación de las lesiones y la variante bulosa cuando se asocia a neoplasias hematológicas².

Manejo

El manejo de estas lesiones incluye tratamiento del dolor, prevención de las sobreinfecciones, búsqueda y tratamiento de enfermedades asociadas y el manejo específico de la lesión cutánea.

Manejo del dolor

La mayoría de los pacientes con PG presenta dolor moderado a severo en algún momento de su evolución. Se aconseja un manejo escalonado del dolor, comenzando con un primer

grupo de fármacos, ya sea paracetamol, metamizol o AINEs y asociando, en casos más severos, tramadol o morfina y eventualmente metadona o fentanilo en casos refractarios²⁰.

Prevención de sobreinfección

Se recomienda realizar cultivos repetidos del lecho ulceroso para bacterias aerobias y anaerobias, micobacterias, virus y hongos, con la intención de descartar una infección. El tratamiento tópico del pioderma gangrenoso debe ir enfocado principalmente a prevenir la sobreinfección secundaria.

Se aconseja el uso de apósitos que retengan la humedad, ya que proporcionan mejor control del dolor, inducen la producción de colágeno, facilitan el debridamiento, promueven la angiogénesis y podrían ser menos permeables a los microorganismos. Si existe abundante exudado, se recomienda utilizar también alginatos para reducir el riesgo de maceración^{2,3}.

Búsqueda y tratamiento de enfermedades asociadas

Se recomienda realizar un estudio de posibles enfermedades asociadas en todos los pacientes con diagnóstico de pioderma gangrenoso. Este estudio incluye hemograma, VHS, perfil hepático, pruebas de función renal, VIH, VHC, electroforesis de proteínas, radiografía de tórax, pruebas de coagulación, anticuerpos antifosfolípidos, ANCA y crioglobulinas¹⁷.

Manejo específico de la lesión

Hasta el momento no existe un único tratamiento efectivo para esta enfermedad, por lo cual se utiliza un esquema de manejo multimodal y escalonado. La inmunosupresión es la base del tratamiento⁶.

a) Corticoides tópicos o intralesionales

Se utilizan corticoides tópicos de alta potencia como el clobetasol al 0,05%. Este es efectivo en casos leves, localizados y superficiales de Pioderma gangrenoso, en etapas iniciales y en lesiones periostomales^{3,12,20}. Los corticoides intralesionales se deben utilizar con precaución, ya que eventualmente podrían exacerbar las lesiones al generar un trauma local²¹. Uno de los corticoides intralesionales más efectivos es el diacetato de triamcinolona (5 mg/ml) inyectado en el borde de la lesión ulcerada dos veces por semana².

b) Tacrolimus

Inhibidor de la calcineurina. Se usa en dosis de 0,1 mg/kg/día vo y al 0,1% para uso tópico. Es efectivo en lesiones pequeñas

y en etapas iniciales. Tiene un rápido inicio de acción. Generalmente se asocia a corticoides^{12,22}. Existen algunos casos reportados de pacientes, que utilizando tacrolimus tópico una vez al día han presentado niveles inmunosupresores de este medicamento en sangre hasta por 12 días²³.

c) Colchicina

Inhibe el ensamblaje de los microtúbulos, disminuyendo la quimiotaxis de neutrófilos, su motilidad y adhesividad e impide la degranulación lisosomal. Tiene propiedades antiinflamatorias. Se utiliza en dosis de 0,6 mg vía oral, 2-3 veces al día, como monoterapia o en combinación con corticoides, según la severidad de la enfermedad. Sus efectos adversos son gastrointestinales (náuseas, diarrea)¹².

d) Sulfas

Dapsona

Es una sulfa con actividad antiinflamatoria. Inhibe la migración de neutrófilos y la producción de especies reactivas del oxígeno. Útil en los casos más leves, generalmente en combinación con corticoides, ya que su inicio de acción es lento. Se usa en dosis de 50-200 mg/día vía oral. Antes de administrar este medicamento se recomienda medir los niveles y actividad de la glucosa 6-fosfato deshidrogenasa para prevenir el desarrollo de complicaciones hematológicas (anemia hemolítica)¹².

Sulfametoxazol-Trimetoprim

En una serie clínica nacional más extensa publicada hasta la fecha de 11 pacientes con Pioderma gangrenoso se describe una respuesta favorable en recidivas poco agresivas con el uso de este fármaco, pudiendo ser una herramienta útil a la hora de manejar las recidivas o como ahorrador de corticoides²⁴.

e) Clofazimine

Estimula la fagocitosis y producción de superóxidos. Además posee actividad antibacteriana directa. Se usa en dosis de 300-400 mg/día vía oral. Su inicio de acción es lento y su efectividad similar a la dapsona. Un efecto secundario frecuente es la hiperpigmentación¹².

f) Talidomida

Tiene actividad inmunomoduladora, inhibiendo la quimiotaxis de neutrófilos, al factor de crecimiento fibroblástico y al TNF alfa. Se usa sola o en combinación con corticoides en dosis de 100-400 mg/día vía oral. Está contraindicada en mujeres embarazadas por su efecto teratogénico. Otros de sus efectos adversos son la somnolencia, coagulopatía, estreñimiento y neuropatía^{12,20}.

g) Antibióticos tópicos o sistémicos

Los antibióticos tópicos se usan en úlceras con exudado abundante, para prevenir la sobreinfección bacteriana y los antibióticos sistémicos clásicamente se han utilizado como tratamiento de la sobreinfección. Sin embargo, Minociclina y Doxiciclina en dosis de 100 mg vía oral, en 2-3 dosis diarias podrían acelerar la recuperación de las lesiones cutáneas de PG, en asociación con otros medicamentos, no sólo en presencia de sobreinfección bacteriana¹².

h) Corticoides sistémicos

El tratamiento más utilizado históricamente son los corticoides sistémicos. Se consideran de primera línea al igual que la ciclosporina oral solos o asociados en Pioderma gangrenoso diseminado (grado de recomendación B)²⁰. Las dosis de prednisona oral varían de 0,5-2 mg/kg/día vía oral y se mantienen hasta que se observe mejoría significativa o resolución de las lesiones, lo cual habitualmente se da a las 2-4 semanas de tratamiento. A partir de entonces se reducen progresivamente las dosis²⁵. En casos refractarios se han utilizado pulsos de metilprednisolona en dosis de 1 gr/día por 3-5 días. La ventaja de los pulsos de metilprednisolona es que la respuesta clínica es más rápida. Por esto constituyen el tratamiento de primera línea en los casos más severos^{20,25}.

Más de la mitad de los pacientes en tratamiento prolongado con corticoides desarrolla efectos adversos. Por esto, se recomienda realizar controles seriados con exámenes de laboratorio y suplementar vitamina D, calcio y eventualmente bifosfonatos^{2,12,26}.

i) Citotóxicos y antimetabolitos

Su inicio de acción es lento, por lo cual se utilizan combinados con corticoides sistémicos. Dentro de este grupo se han utilizado para el tratamiento de PG: azatioprina, ciclofosfamida, metotrexato, micofenolato mofetilo, melfalán y 6-mercaptopurina.

Azatioprina

Citotóxico que se utiliza en pacientes refractarios a tratamiento con corticoides y como ahorrador de corticoides. Se usa en dosis de 50-150 mg/día vía oral. Su acción se inicia a las 2-4 semanas. Sus efectos adversos son hepáticos y hematológicos, por lo cual se debe controlar a los pacientes que lo utilizan con hemograma y perfil hepático periódicamente. Junto con sulfazalazina, es una buena elección en pacientes con enfermedad de Crohn o Colitis ulcerosa. Se recomienda antes de utilizarla, medir niveles de tiopurina metiltransferasa para prevenir toxicidad por azatioprina en pacientes con bajos niveles de esta enzima^{3,12}.

Ciclofosfamida

Se utiliza en pulsos, antes del inicio de otros tratamientos, en dosis de 1,5-3 mg/kg/día vía oral. Es útil en la enfermedad de

Crohn refractaria a corticoides. En los casos de Crohn asociado a pioderma gangrenoso su uso se ha asociado a remisiones prolongadas de hasta 30 meses. Se recomienda una buena hidratación antes y durante el uso de este medicamento, para prevenir el desarrollo de cistitis hemorrágica. Otros efectos adversos importantes son la mielosupresión y carcinógenesis^{4,6}.

Micofenolato mofetilo

Inhibidor de la síntesis de purinas. Reduce la proliferación de linfocitos B y T. Se usa en casos refractarios a corticoides a dosis 1-2 gr/día vía oral. Sus efectos adversos se observan generalmente con dosis mayores a 2 gr/día y son renales y hepáticos^{3,27}.

j) Biológicos

Antagonistas TNF-alfa

Adalimumab (40 mg/sc semanal), etanercept (50 mg sc 1-2 veces por semana) e infliximab (5 mg/kg/EV a la semana durante la semana 0, 2 y 6, y luego cada 6-8 semanas). Se han observado buenos resultados especialmente en pioderma gangrenoso asociado a enfermedad inflamatoria intestinal^{12,17} así como en casos refractarios a tratamiento con corticoides²² Ustekinumab, anticuerpo monoclonal que disminuye la IL-23 también ha mostrado ser eficaz en lesiones de pioderma refractarias a tratamiento.

Existe riesgo de reactivación de tuberculosis al utilizar antagonistas TNF alfa, por lo cual se recomienda realizar *screening* de TBC antes y durante el tratamiento²⁸.

Infliximab puede ser considerado como terapia de primera línea (grado de recomendación B) en casos severos de Pioderma gangrenoso asociado a Enfermedad de Crohn²⁰. En general, por su elevado costo, en casos de lesiones no asociadas a EII, se prefiere el uso de inhibidores TNF-alfa en pacientes refractarios a corticoides o que han tenido efectos adversos con ciclosporina⁶.

Alefacept

Inmunomodulador que inhibe la activación de los linfocitos T. Se usa en dosis de 15 mg/semana²⁹.

k) Mesalazina

Derivado del ácido salicílico. Se utiliza en tratamiento de enfermedad inflamatoria intestinal asociada a pioderma gangrenoso. Su mecanismo de acción en este caso sería indirecto, ya que la remisión de la EII generalmente se asocia a la curación de la lesión cutánea.

l) Ciclosporina

Inhibidor de la activación de los linfocitos T. Debe ser considerado como terapia de primera línea, al igual que los corticosteroides sistémicos (grado de recomendación B)²⁰. Se puede utilizar después de un pulso de corticoides en los casos más graves, solos o en combinación con ellos²⁰. Permite ahorrar corticoides. La dosis es de 2-5 mg/kg/día por vía oral. Inicia su acción rápidamente. Tiene efectos adversos importantes (hipertensión arterial, hiperkalemia, hipomagnesemia, hiperuricemia y toxicidad renal), que en general son poco frecuentes a estas dosis. Sin embargo requieren monitorización^{6,12}. La respuesta es buena pero sin efecto en disminuir las recurrencias de PG³.

m) Inmunoglobulina EV

Se ha utilizado en casos refractarios a otros tratamientos en dosis de 400 mg/kg/día ev. por 5 días o 2 gr/kg/dosis por 2-3 días con buenos resultados a los 2 o 3 ciclos de tratamiento^{12,30}.

n) Leucocitoferesis

Remueve los linfocitos y neutrófilos activados de la sangre, mejorando los síntomas y disminuyendo la inflamación. Existen dos modalidades de leucocitoferesis: la granulocitoferesis y leucoféresis por adsorción de leucocitos, ambas efectivas. Se usa en casos refractarios corticoides e inmunosupresores³¹.

o) Tratamiento quirúrgico

Se utiliza con precaución, ya que podría desencadenar aparición de nuevas lesiones. Se recomienda sólo en pacientes en remisión parcial o con lesiones estables, asociado a un tratamiento inmunosupresor perioperatorio^{2,3}.

p) Otros tratamientos

Existen otros tratamientos tópicos que se han utilizado con buenos resultados, pero en series con bajo número de pacientes, como el oxígeno hiperbárico²¹, peróxido de benzoilo³², cromoglicato disódico³³, nicotina²⁶ y factor de crecimiento plaquetario³⁴.

Comentarios

Debido a la baja incidencia de Pioderma gangrenoso no existen hasta la fecha guías de tratamiento de esta patología, debido a la ausencia de estudios prospectivos doble ciego publicados.

Creemos que debido a lo invalidante y evolución progresiva de esta enfermedad es que se hace necesario un tratamiento sistémico en la mayoría de los casos, y basado en las publicaciones documentadas hasta la fecha en la literatura internacional, es que nuestro enfrentamiento en estos pacientes debería considerar a los corticoesteroides sistémicos como primera línea de tratamiento y como alternativa eficaz el uso de ciclosporina vía oral, entendiendo que este fármaco requiere de una monitorización estricta de la función renal y de la

presión arterial. Para casos leves, localizados y superficiales se puede intentar terapia tópica con corticoides potentes o intralesionales. Considerar como terapia ahorradora de corticoides a la dapsona vía oral, ya sea sola o en conjunto con una dosis baja de prednisona una vez que se haya estabilizado la enfermedad.

En asociación con Enfermedad de Crohn, considerar como terapia de primera línea al Infliximab.

Referencias bibliográficas

- Paramkusam G, Meduri V, Gangeshetty N. Pyoderma gangrenosum with oral involvement - case report and review of the literature. *Int J Oral Sci.* 2010; 2(2):111-116.
- Ruocco E, Sangiuliano S, Gravina AG, Miranda A, Nicoletti G. Pyoderma gangrenosum: an updated review. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2009; 23(9):1008-1017.
- Wollina U. Pyoderma gangrenosum – a review. *Orphanet Journal of Rare Diseases.* 2007; 2(1):19.
- Brooklyn TN, Dunnill MG, Shetty A, Bowden JJ, Williams JD, *et al.* Infliximab for the treatment of pyoderma gangrenosum: a randomised, double blind, placebo controlled trial. *Gut.* 2006; 55(4):505-509.
- Aphale A. Superficial granulomatous pyoderma: A case presentation [Internet]. 2007 [cited 2012 Sep 19]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>
- Ferrandiz-Pulido C, Bartralot R, Fuente MJ, Heras C, Bassas P, *et al.* Postoperative pyoderma gangrenosum: diagnostic value of 16s ribosomal RNA sequencing and review of the literature. *Clin Exp Dermatol.* 2009; 34(5):598-602.
- Powell FC, Su WP, Perry HO. Pyoderma gangrenosum: classification and management. *J Am Acad Dermatol.* 1996; 34(3):395-409.
- Lyon CC, Smith AJ, Beck MH, Wong GA, Griffiths CE. Parastomal pyoderma gangrenosum: clinical features and management. *J Am Acad Dermatol.* 2000; 42(6):992-1002.
- Sarma N, Bandyopadhyay SK, Boler AK, Barman M. Progressive and extensive ulcerations in a girl since 4 months of age: the difficulty in diagnosis of pyoderma gangrenosum. *Indian J Dermatol.* 2012; 57(1):48-49.
- Valesky EM, Spieth K, Beier C, Wolter M, Kaufmann R. [Postoperative pyoderma gangrenosum of Cullen]. *Unfallchirurg.* 2007; 110(11):973-976.
- De Thomasson E, Caux I. Pyoderma gangrenosum following an orthopedic surgical procedure. *Orthop Traumatol Surg Res.* 2010; 96(5):600-602.
- Cohen PR. Neutrophilic dermatoses: a review of current treatment options. *Am J Clin Dermatol.* 2009; 10(5):301-312.
- Boulenger-Vazel A, Kupfer-Bessagnet I, Gouedard C, Leberre R, Leroy JP, *et al.* [Neutrophilic dermatosis associated with propylthiouracil-induced p-ANCA (p-antineutrophil cytoplasmic antibodies)]. *Ann Dermatol Venereol.* 2005; 132(1):27-31.
- Batalla A, Pérez-Pedrosa A, García-Doval I, González-Barcala FJ, Rosón E, *et al.* [Lung involvement in pyoderma gangrenosum: a case report and review of the literature]. *Actas Dermosifiliogr.* 2011; 102(5):373-377.
- Liu ZH, Lu XL, Fu MH, Zhang GY, WD Liu. Pyoderma gangrenosum with pulmonary involvement? *Eur J Dermatol.* 2008; 18(5):583-585.
- Crowson AN, Mihm MC Jr, Magro C. Pyoderma gangrenosum: a review. *J Cutan Pathol.* 2003; 30(2):97-107.
- Lee JI, Park HJ, Lee JY, Cho BK. A case of pyoderma gangrenosum with ulcerative colitis treated with mesalazine. *Ann Dermatol.* 2010; 22(4):422-425.
- Lindor NM, Arsenaute TM, Solomon H, Seidman CE, McEvoy MT. A new autosomal dominant disorder of pyogenic sterile arthritis, pyoderma gangrenosum, and acne: PAPA syndrome. *Mayo Clin Proc.* 1997; 72(7):611-615.
- Freire Murgueytio P, Allegue F, Martín González M, Rocamora A, Ledo A. [Gangrenous pyoderma associated with subcorneal pustular dermatosis (Sneddon-Wilkinson disease)]. *Med Cutan Ibero Lat Am.* 1989; 17(2):105-109.
- Reichrath J, Bens G, Bonowitz A, Tilgen W. Treatment recommendations for pyoderma gangrenosum: An evidence-based review of the literature based on more than 350 patients. *J Am Acad Dermatol.* 2005; 53(2):273-283.
- Callen JP. Pyoderma gangrenosum. *Lancet.* 1998 Feb 21; 351(9102):581-585.
- Le Cleach L, Moguelet P, Perrin P, Chosidow O. Is Topical Monotherapy Effective for Localized Pyoderma Gangrenosum? *Archives of dermatology.* 2011; 147(1):101-103.
- Miller J, Yentzer BA, Clark A, Jorizzo JL, Feldman SR. Pyoderma gangrenosum: A review and update on new therapies. *J Am Acad Dermatol.* 2010; 62(4):646-654.
- López de Maturana D, Amaro P, Aranibar L, Segovia L. [Pyoderma gangrenosum: report of 11 cases]. *Rev Med Chil.* 2001; 129(9):1044-1050.
- Hayashi H, Kuwabara C, Tarumi K, Makino E, Fujimoto W. Successful treatment with infliximab for refractory pyoderma gangrenosum associated with inflammatory bowel disease. *J Dermatol.* 2012 Jun; 39(6):576-8.
- Wolf R. Nicotine for pyoderma gangrenosum. *Arch Dermatol.* 1998; 134(9):1071-1072.
- DeGiovanni C. Recalcitrant giant pyoderma gangrenosum occurring after minor surgery: a successful outcome with mycophenolate mofetil treatment. *J Am Acad Dermatol.* 2005; 565.
- Saigal R, Singh Y, Mittal M, Kansal A, Maharia HR. Pyoderma gangrenosum. *J Assoc Physicians India.* 2010; 58:378-383.
- Foss CE, Clark AR, Inabinet R, Camacho F, Jorizzo JL. An open-label pilot study of alefacept for the treatment of pyoderma gangrenosum. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2008; 22(8):943-949.
- Gupta AK, Shear NH, Sauder DN. Efficacy of human intravenous immune globulin in pyoderma gangrenosum. *J Am Acad Dermatol.* 1995; 32(1):140-142.
- Hanafusa T, Azukizawa H, Umegaki N, Tani M, Yamaguchi Y, Katayama I. Clinical implications of leukocytapheresis using a centrifugal cell separator for steroid-resistant pyoderma gangrenosum associated with inflammatory bowel disease. *J Dermatol.* 2011; 38(5):507-510.
- Nguyen LQ, Weiner J. Treatment of pyoderma gangrenosum with benzoyl peroxide. *Cutis.* 1977; 19(6):842-844.
- Tamir A, Landau M, Brenner S. Topical treatment with 1% sodium cromoglycate in pyoderma gangrenosum. *Dermatology.* 1996; 192(3):252-254.
- Conrad C, Trüeb RM. Pyoderma gangrenosum. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2005; 3(5):334-342.

Glositis romboidal media: revisión a propósito de un caso clínico.

Miguel Rioseco V¹, Claudia Balestrini D², Hernán Ramírez S³, Carla Cerutti R⁴

¹Rehabilitador Oral, Docente carrera Odontología, Pontificia Universidad Católica de Chile; ²Servicio de Dermatología, Hospital Dr. Sótero del Río; ³Cirugía Maxilofacial, División de Cirugía, Hospital Clínico Universidad Católica de Chile; ⁴Periodoncista, Centro Médico San Joaquín, Pontificia Universidad Católica de Chile.

Resumen

La glositis romboidal media (GRM) es una alteración benigna, poco frecuente, que afecta ligeramente más a los varones. Suele localizarse en la línea media del dorso de la lengua por delante de la "V" lingual, en forma de área rojiza, romboidal, de superficie plana, como una mácula o a veces exofítica, mamelonada, que puede sobresalir de 2 a 5 mm y en la que no se observan papilas filiformes. Se presenta el caso clínico de un varón de 50 años de edad que consulta por presentar una lesión en dorso de lengua, situada en la línea media.

Palabras clave: Glositis romboidal media, candidiasis oral, enfermedades de la lengua.

Summary

Median rhomboid glossitis (MRG) is an uncommon benign abnormality of the tongue, most frequently affecting men. It is typically located around the midline of the dorsum of the tongue, anterior to the lingual "V", appearing as a reddish, rhomboid area, depapillated, flat maculate or mamillated and raised by 2- 5 mm. This paper reports a case of rhomboid glossitis in a 50-year-old man who consulted for a lesion on the dorsum of the tongue, in a medial location.

Key words: Median rhomboid glossitis, oral candidiasis, tongue diseases.

Introducción

La glositis romboidal media (GRM), también llamada atrofia papilar central o glositis losángica, descrita en 1914 por Brocq¹, corresponde a una alteración benigna, de baja frecuencia que se presenta en menos del 1% de la población general siendo más frecuente en varones (relación 3:1)¹⁻⁵. La edad promedio de inicio suele ser a los 40-45 años, suele localizarse en la línea media del dorso de la lengua por delante de la "V" lingual, formando un área romboidal rojiza. Un estudio realizado por Espinoza y colaboradores⁶, sobre una muestra aleatoria (edad, sexo, nivel socioeconómico) de 889 individuos mayores de 65 años en Santiago de Chile, encontró una prevalencia de GRM de 0,9%.

Caso clínico

Un hombre blanco de 50 años de edad consulta por ardor lingual. En la anamnesis señala que las molestias se iniciaron hace dos semanas, luego de la aplicación de propóleo en spray en la boca. Su historia clínica sólo señala hipertensión leve, sin antecedentes familiares. El paciente no consume alcohol, ni tabaco. Al examen se observa un área depapilada, localizada en la línea media del dorso de la lengua por delante de la "V" lingual, de color rojo intenso, que alterna con zonas más pálidas o rosadas, de forma romboidea, plana, no sangrante, cuyo tamaño es de aproximadamente 2x2 cm. No presenta disfagia, odinofagia u otras lesiones en la boca, tampoco cambios en su voz. El diagnóstico clínico fue glositis romboidal media (GRM) y su tratamiento consistió en la eliminación de factores irritantes locales. En el control del mes, la GRM estaba asintomática (Figura 1).

Correspondencia: Miguel Rioseco V.

Correo electrónico: mikeseco@hotmail.com

Etiopatogenia

Su etiología es desconocida, sin embargo, se describen varias hipótesis, entre ellas: un origen embriológico, inflamatorio, infeccioso (a partir de una candidiasis crónica) e incluso una etiología inmunológica. Se ha sugerido que factores locales como el tabaco, el uso de prótesis dental y pequeños traumatismos juegan un rol en la etiología de GRM, favoreciendo la proliferación de *Cándida albicans* en el dorso de la lengua^{2,7,8}.

En 1934, Loos y Horbst proponen una teoría basada en un estudio embrionario de la lengua⁹. Esta teoría es ampliada y reafirmada por Martín y Howe¹⁰. Ellos proponen que la GRM no es de naturaleza inflamatoria o irritativa, sino que se debe a la persistencia anómala del tubérculo impar. En el desarrollo embrionario la lengua aparece a las cuatro semanas aproximadamente, como dos protuberancias linguales laterales y una prominencia medial, el tubérculo impar. Las tres prominencias se originan en el primer arco faríngeo. Como consecuencia del crecimiento de las protuberancias linguales laterales, éstas exceden el volumen del tubérculo impar y se fusionan entre sí, cubriéndolo en su totalidad y formando los dos tercios anteriores o cuerpo de la lengua¹⁰. Debido a esto, no es normal que el tubérculo impar esté en la lengua adulta¹¹. Si algún vestigio de esta estructura no desaparece, podría ser la causa de la GRM. Sin embargo, la GRM no se ha descrito en recién nacidos^{12,13} y en infantes. Pollack¹⁴ reportó sólo un caso en 1954. Hoy esta posible etiología se ha puesto en duda.

En la actualidad se cree que GRM es secundaria a una infección crónica por *Cándida albicans*¹⁵⁻²⁰, Wright estudió histológicamente 28 casos de GRM, encontrando hifas fúngicas en la capa de paraqueratina en el 85% de los casos. Además, realizó una revisión de la literatura y aportó mayor evidencia para respaldar que la GRM no se debe a un origen embriológico sino una expresión clínica de una infección crónica por *Cándida albicans*¹⁷. Esta conclusión no se encuentra completamente justificada, ya que la presencia de *Cándida albicans* en el epitelio no implica necesariamente una relación causa-efecto, ya que si bien los antifúngicos disminuyen la proporción de *Cándida*, la apariencia clínica de GRM puede permanecer.

La infección crónica por *Cándida* puede producir una respuesta de tipo hiperplásica en los tejidos. Whitaker y Singh²¹ sugieren que –por la naturaleza misma de la *Cándida* y su necesidad de un ambiente cálido, protegido– la lengua proporciona un sitio propicio para el crecimiento excesivo de la *Cándida*. En este entorno, los organismos están protegidos de la limpieza normal y efectos antibacterianos de la saliva, permitiendo que la *Cándida* prospere²¹⁻²³.

Pacientes con GRM pueden presentar lesiones eritematosas en la línea media del paladar. Esto obedecería a que cuando la lengua está en reposo, la GRM entra en contacto con el



Figura 1

Glositis Romboidal Media, control al mes de eliminar factores irritantes locales.

paladar y lo infecta ocasionando la lesión llamada “lesión del beso” o “lesión en espejo”^{24,25}.

Las infecciones por *Cándida* son oportunistas por naturaleza, la presencia de lesiones tales como GRM o candidiasis hiperplásica debe elevar el nivel de sospecha de que el paciente afectado puede tener un sistema inmune comprometido. De hecho, hay alguna evidencia de que tanto candidiasis crónica hiperplásica como GRM se ven con frecuencia en pacientes con infección por el VIH. Kolokotronis sugiere que la GRM debe incluirse como otra forma de candidiasis oral en pacientes VIH positivo²⁶.

Otra teoría etiológica interesante se refiere a la posición de la lengua en relación con el paladar al hablar o tragar y la presión aplicada durante el movimiento normal de la lengua. La relación de la lengua con el paladar es única en cada individuo y la cantidad de tiempo que los dos tejidos están en contacto dependerá de la estructura, forma, movimientos y la fuerza de la lengua. Kessler²⁷ sugirió que tal vez algunos pacientes con GRM ejercen una presión excesiva en la producción de ciertos sonidos como la “g”, “k” y “j” explicando la GRM.

Características clínicas

La GRM ha adquirido su nombre debido a las distintas características asociadas a la lesión. Es una placa asintomática (generalmente) de forma redondeada o romboidea, de coloración rojiza intensa o rosada debido a la atrofia o ausencia de papilas filiformes, de consistencia firme y de límites perfectamente diferenciados del resto de la lengua. Se ubica en la línea media, en la cara dorsal de la lengua, justo delante de las papilas circunvaladas (delante de la “V” lingual) y raramente puede aparecer paramedial³. A veces puede estar cubierta por una capa blanca difusa por mayor producción de queratina.

Puede presentarse de tres formas clínicas distintas: atrófica o macular no elevada (plana); hiperplásica o exofítica, que puede sobreelevarse hasta 2-5mm²; fisurada o lobulada.

GRM no se transmite de un individuo a otro, sin embargo, la *Cándida* puede transmitirse de una persona a otra cuando la persona no infectada es susceptible o se encuentra en un estado de inmunosupresión.

Aproximadamente la mitad de la población general presenta *Cándida* en la cavidad bucal como un componente normal de la flora microbiana. Los organismos proliferan cuando la resistencia local o sistémica del huésped se reduce.

Se han descrito tres casos de transformación maligna en GRM^{28,29}. Sin embargo, Delemarre y Van der Waal³⁰ afirman que no existe relación entre la GRM y el cáncer. Si bien la enfermedad es asintomática, el consumo de alimentos condimentados puede generar ardor en la zona, siendo éste el motivo de consulta inicial de muchos pacientes.

Diagnóstico Diferencial

- Estomatitis aftosa
- Eritroplasia oral
- Lengua geográfica
- Ulceraciones traumáticas
- Quemaduras químicas
- Carcinoma de células escamosas

Diagnóstico

El diagnóstico de Glositis romboidal media (GRM) es clínico, ante la duda, se puede recurrir al estudio histopatológico, mediante biopsia.

Histopatología

Histológicamente se presenta pérdida de las papilas filiformes. El epitelio presenta varios grados de hiperqueratosis, las papilas del corion muestran acantosis psoriasiforme, caracterizada por una proliferación de la capa espinosa y penetración profunda de las papilas, las que pueden ramificarse y anastomosarse. Algunas papilas exhiben una displasia intraepitelial evidentemente benigna con formación de perlas intraepiteliales. Suelen encontrarse hifas candidales en la paraqueratina o en la capa espinosa, más superficial del epitelio o en ambas, penetrando perpendicularmente a la superficie epitelial. Encontramos, además, un infiltrado inflamatorio subepitelial crónico. Una banda gruesa de tejido conectivo hialinizado separa el epitelio de las estructuras más profundas²³.

Tratamiento

En la GRM asintomática, sólo es necesario el control por medio de la fotografía clínica. Cuando se presenta con ardor, se debe evitar el consumo de alimentos condimentados. Algunas publicaciones plantean tratar al paciente con antifúngicos, similar al tratamiento de otras manifestaciones de la candidiasis oral. En este caso se debe incluir el reemplazo del cepillo de dientes y cualquier otro dispositivo oral que pueda producir una reinfección por el microorganismo. Si el paciente es portador de prótesis dentales removibles deben tratarse con antifúngicos. Además evaluar la salud general del paciente para precisar si está inmunosuprimido.

Los antifúngicos que se utilizan comúnmente son: nistatina, clotrimazol, fluconazol y ketoconazol. Dado que las hifas de la *Cándida* están incrustadas en el tejido, algunas publicaciones plantean que el uso de los antifúngicos sistémicos es el tratamiento más eficaz. Si bien, estos medicamentos disminuyen la proporción de *Cándida*, no siempre pueden disminuir clínicamente la apariencia de GRM.

Los pacientes que se presentan con síntomas tales como dolor lingual, otalgia o disfagia requieren de una mayor investigación y de biopsia para descartar una neoplasia oculta^{28,31}.

Referencias bibliográficas

1. Brocq L, Pautrier LM. Glossite losangue mediane de la face dorsale de la langue. *Ann Derm Syph (Paris)* 1914; 5:1-18.
2. Bagán JV, Caballero R. Patología lingual. En: Bagán JV, Ceballos A, Bermejo A, Aguirre JM, Peñarocha M. *Medicina Oral Barcelona*: Masson, S.A. 1995; 157-60.
3. Lucas M. Anomalías aisladas. En: Lucas M. *Medicina Oral. Barcelona*: Ed. Salvat, 1988; 39-52.
4. Halperin V, Kolas S, Jefferis KR, Huddleston SO, Robinson HB. The occurrence of Fordyce spots, benign migratory glossitis, median rhomboid glossitis, and fissured tongue in 2478 dental patients. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1953; 6(9):1072-1077.
5. Redman RS. Prevalence of geographic tongue, fissured tongue, median rhomboid glossitis, and hairy tongue among 3611 Minnesota schoolchildren. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1970; 30(3): 390-395.
6. Espinoza I, Rojas R, Aranda W, Gamonal J. Prevalence of oral mucosa lesions in elderly people in Santiago, Chile. *J Oral Pathol Med J.* 2003; 32(10): 571-575.
7. Holmstrup P, Besserman M. Clinical, therapeutic, and pathogenic aspects of chronic oral multifocal candidiasis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1983; 56(4):388-395.

8. Arendorf TM, Walker DM. Tobacco smoking and denture wearing as local aetiological factors in median rhomboid glossitis. *Int J Oral Surg.* 1984; 13(5):411-415.
9. Loos, H. O. and L. Horbst. Nature of Glossitis Rhombica Mediana. *Arch. F. Ohren-Nasen-U. Kehlkopfn.* 1934; 138: 122.
10. Martin HE, Howe ME. Glossitis Rhombica Mediana. *Ann Surg.* 1938; 107(1): 39-49.
11. Hammar, J. A. *Anat. Anz.*, 1901; 19: 570.
12. Baughman RA. Median rhomboid glossitis: a developmental anomaly? *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1971; 31(1):56-65.
13. Ugar-cankal D, Denizci S, Hocaoglu T. Prevalence of tongue lesions among Turkish schoolchildren. *Saudi Med J.* 2005; 26(12): 1962-1967.
14. Pollack R. Median rhomboid glossitis case reported in an infant. *Annals of surgery.* 1954; 139(2):250-252.
15. Cook BE. Median rhomboid glossitis. Candidiasis and not a developmental anomaly. *Br J Dermatol.* 1975; 93(4): 399-405.
16. Farman AG, Van Wyck CW, Staz H, Hugo M, Dreyer WP. Central papillary atrophy of the tongue. *Oral Surg.* 1977; 43(1): 48-58.
17. Wright BA. Median rhomboid glossitis: not a misnomer. Review of the literature and histologic study of twenty-eight cases. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1978; 46(6):806-814.
18. Van der Waal I, Beemster G, Van der Kwast WA. Median rhomboid glossitis caused by candida? *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1979; 47(1):31-35.
19. Touyz LZ, Peters E. Candida infection of the tongue with no nonspecific inflammation of the palate. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1987; 63(3):304-308.
20. Van der Waal I. Candida albicans in median rhomboid glossitis: a post-mortem study. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 1986; 15(3):322-325.
21. Whitaker SB, Singh BB. Cause of median rhomboid glossitis. *Oral surg Oral Med Oral Pathol Oral Edod.* 1996; 81(4):379-380.
22. Arendorf TM, Walker DM. The prevalence and intraoral distribution of Candida albicans in man. *Arch Oral Biol.* 1980; 25(1):1-10.
23. Regezi JA, Sciubba JJ, Jordan RCK. *Oral pathology: clinical pathologic correlations.* 5th ed. St. Louis: Saunders; 2007. 100-106
24. Allen CM. Diagnosing and managing oral candidiasis. *J Am Dent Assoc.* 1992; 23:77-82.
25. Brown RS, Krakow AM. Median rhomboid glossitis and a "kissing" lesion of the palate. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Edod.* 1996; 82(5): 472-473.
26. Kolokotronis A, et al. Median rhomboid glossitis. An oral manifestation in patients infected with HIV. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1994; 78:36-40
27. Kessler HP. Letter to the editor-Median rhomboid glossitis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Edod.* 1996 Oct; 82(4):360.
28. Sharp GS, Bullock WK. Carcinoma arising in Glossitis Rhombica Mediana. *Cancer* 1958; 11:148-50.
29. Burkes EJ, Lewis JR. Carcinoma arising in the Area of Median Rhomboid Glossitis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1976; 41:649.
30. Delemarre JFM, Van der Waal I. Clinical and Histopathologic Aspects of Median Rhomboid Glossitis. *Int. J Oral Surg.* 1973; 2:203-208.
31. Goldenberg D, Ardekian L, Rachmiel A, Peled M, Joachims HZ, et al. Carcinoma of the dorsum of the tongue. *Head Neck.* 2000;22(2):190-194.



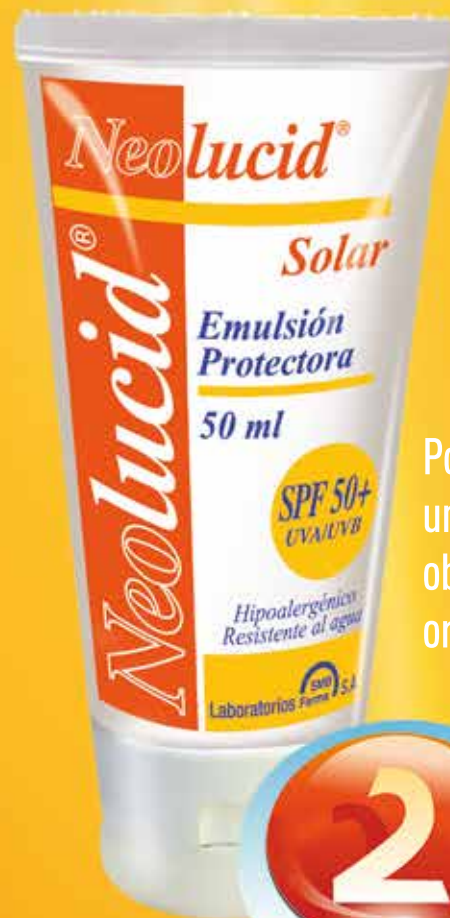
Neolucid

Solar 50+ SPF

EMULSIÓN PROTECTORA

Máxima protección rayos UVB y UVA

Emulsión protectora que contiene en su formulación una mezcla de cuatro filtros químicos que juntos abarcan una amplia banda del espectro UV.



Por la compra de un *Neolucid Solar* obtiene otro original sin costo



Mucocele de las glándulas Blandin-Nuhn, aspectos patológicos y terapéuticos, a propósito de dos casos clínicos.

Miguel Rioseco V¹, Claudia Balestrini D², Antonieta Solar G³, Ana María Delpiano A⁴

¹Rehabilitador Oral, Docente carrera Odontología, Pontificia Universidad Católica de Chile; ²Servicio de Dermatología, Clínica Santa María; ³Anatomopatóloga, Departamento de anatomía patológica de la Pontificia Universidad Católica de Chile; ⁴Dermatóloga, práctica privada Clínica Dermamed.

Resumen

Las glándulas de Blandin-Nuhn son un grupo de pequeñas glándulas salivales mucoserosas, ubicadas en el espesor de los haces musculares de la zona anterior de la cara ventral de la lengua. Los mucoceles de las glándulas de Blandin-Nuhn son poco frecuentes. Se revisa la literatura y se presentan dos casos de mucocele de las glándulas de Blandin-Nuhn, ambos casos eran lesiones exofíticas, indoloras, una de ellas asociada a trauma. Los mucoceles de las glándulas salivales linguales anteriores deben ser resecados hasta el plano muscular para evitar la recidiva. Como esta lesión puede ser confundida con otras patologías, se recomienda su estudio histopatológico para evitar diagnósticos errados.

Palabras clave: Mucocele, glándulas salivales menores, glándulas de Blandin-Nuhn.

Summary

The Blandin-Nuhn glands are a small group of mucous serous salivary glands, located in the thickness of the muscle bundles of the anterior ventral side of the tongue. Mucocele of the glands of Blandin-Nuhn has been reported as unusual. We review the literature and present two cases of mucocele of the glands of Blandin-Nuhn, both cases were exophytic lesions, painless, one associated with trauma. Mucoceles of the salivary glands should be resected up to the muscular plane to avoid recurrence. Because this lesion may be confused with other diseases, it is recommended an histopathological exam to avoid misdiagnosis.

Key words: Mucocele, Minor salivary glands, Blandin-Nuhn glands.

Introducción

El mucocele es una lesión común de la mucosa oral, se origina por la ruptura o bloqueo de un conducto salival y la extravasación de mucina en los tejidos blandos circundantes¹.

Los mucoceles son lesiones nodulares y/o vesiculobulosas, de crecimiento rápido al principio y que pueden variar de tamaño. Por lo general, presentan un color azulado con un aspecto translúcido y una consistencia blanda². No tienen predilección por sexo ni raza pero generalmente los más afectados son los niños o adultos jóvenes. Su tamaño varía desde escasos milímetros a centímetros o centímetro y medio de diámetro. Con frecuencia se asocia a las áreas que están sujetas a traumas.

El sitio con la mayor incidencia es el labio inferior³⁻⁶, sin embargo, se pueden encontrar en cualquier región donde existan glándulas salivales menores, tales como la lengua, mucosa bucal, labio superior y el paladar.

Los mucoceles de las glándulas de Blandin-Nuhn han sido considerados poco frecuentes^{5,7-10}. Se analizaron varios estudios de mucoceles (Tabla 1), observándose que la mayor incidencia se da en el labio inferior y que el mucocele de Blandin-Nuhn presenta una incidencia promedio de 6,6% de los 1.677 casos analizados^{5,6,11-14}.

Correspondencia: Miguel Rioseco V.
Correo electrónico: mriosecov@uc.cl

Tabla 1

Reporte de mucocelos en la literatura

| | Nº Mucocelos | Labio inferior | Lengua | Lengua % |
|--------------------------------|--------------|----------------|--------|----------|
| Harrison (1975) ³ | 400 | | 9 | 6,20% |
| Ishida (1980) ² | 425 | | 8 | 1,90% |
| Jinbu (2003) ⁴ | 263 | 205 | 26 | 9,90% |
| Nico (2008) ⁷ | 104 | 30 | 3 | 8,30% |
| De Camargo (2009) ⁸ | 312 | 230 | 48 | 15,40% |
| Hayashida (2010) ⁶ | 173 | 135 | 17 | 9,83% |
| Total | 1.677 | | 111 | 6,60% |

Casos clínicos

Un hombre blanco de 41 años de edad consulta por aumento de volumen en la lengua. En la anamnesis señala que la lesión se inició hace una semana, sin una causa aparente. Su historia clínica sólo señala hipertensión leve, sin antecedentes familiares. El paciente no consume alcohol, ni tabaco. Al examen se observa un nódulo exofítico indoloro localizado cerca de la línea media de la superficie ventral de la lengua. El diagnóstico clínico fue mucocele de las glándulas salivales menores (Figura 1).

El segundo caso, es el de una mujer blanca de 26 años de edad que consulta por aumento de volumen indoloro a nivel de la lengua. En la anamnesis señala que la lesión tiene dos semanas de evolución y se asocia a un episodio de trauma. Su historia clínica no señala aspectos médicos de importancia. Al examen se observa un nódulo exofítico indoloro localizado cerca de la línea media de la superficie ventral de la lengua. El diagnóstico clínico fue mucocele de las glándulas salivales menores (Figura 2).

En ambos casos la resolución fue quirúrgica. No presentan recidiva al control anual.

El estudio histopatológico señala mucocele superficial en ambos casos (Figura 3).



Figura 2

Nódulo exofítico indoloro localizado en la superficie ventral de la lengua de una mujer de 26 años.

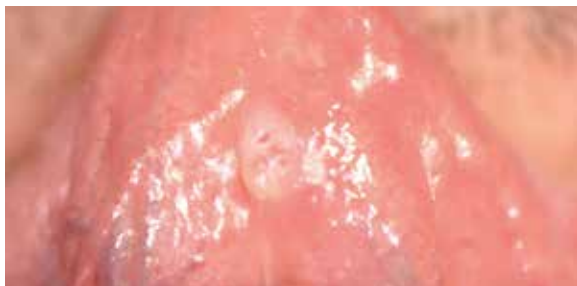


Figura 1

Nódulo exofítico indoloro localizado cerca de la línea media de la superficie ventral de la lengua de un hombre de 41 años.

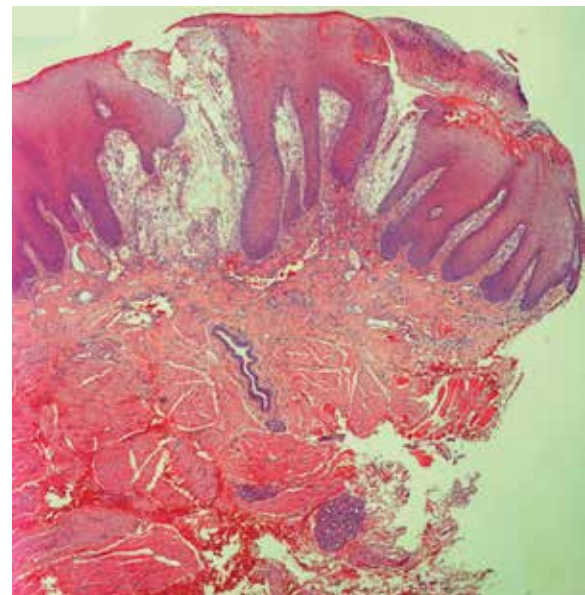


Figura 3

Microfotografía de mucocele superficial del primer caso clínico. (2x, HE).

Características anatomoclínicas

La lengua humana contiene tres grupos de glándulas salivales menores: las glándulas de Weber, las glándulas de Von Ebner y las glándulas de Blandin-Nuhn.

Las glándulas de Weber o glándulas linguales posteriores, son formaciones glandulares bilaterales, que se localizan en la zona dorsal de la base lingual. Específicamente se ubican en la línea de unión de la mucosa con el músculo de la cripta de las amígdalas linguales, con lo cual sus conductos desembocan su contenido en el fondo de dicha estructura para verterlo luego a la superficie lingual^{15,16,17}.

Las glándulas de Von Ebner son puramente serosas y se distribuyen en el dorso y bordes laterales de la lengua, en la región de la V lingual. Sus conductos excretores desembocan en la parte más profunda del surco circunvalado de las papilas caliciformes y en el pliegue que separa cada papila foliada de su vecina^{15,16,17}.

Las glándulas de Blandin-Nuhn son un grupo compacto de pequeñas glándulas salivales mixtas (mucosas y serosas), situadas a ambos lados de la línea media de la superficie ventral de la lengua, incrustadas en los músculos de la cara ventral y recubiertas por una delgada capa de mucosa^{7,18}. La irrigación proviene de la arteria ranina –rama terminal de la arteria lingual– y de la vena lingual. La inervación sensitiva y sensorial es proporcionada por el nervio lingual rama del trigémino y por el nervio cuerda del tímpano, rama del facial^{15,15-17}. Ellas drenan por medio de 5 o 6 pequeños ductos que desembocan cerca del frenillo lingual¹⁰.

Cada glándula es de unos 8 mm de ancho y 12 a 25 mm de espesor⁷. Los mucocelos de las glándulas de Blandin-Nuhn, dependiendo del grado de vascularización y de la atrofia de los acinos, son clínicamente similares a lesiones vasculares, granulomas piógenos, pólipos, y al papiloma escamoso⁷.

Adachi¹⁹ señala dos tipos de mucocelos Blandin-Nuhn: uno que se caracteriza por una lesión submucosa cubierta con mucosa integral, de 2 a 4 cm de tamaño y de un desarrollo a largo plazo que no presenta síntomas; el otro es más prominente, con frecuencia presenta un pedículo de base y se caracteriza por sensibilidad dolorosa y por historia de traumas locales (Figura 1).

La incidencia de los mucocelos en estas glándulas es mayor en los jóvenes y en las mujeres.¹⁰ La lesión traumática de un conducto o conductos con la partición de esta estructura es la etiología más probable para el desarrollo de estas lesiones⁷, muy probablemente por la oscilación frecuente de la lengua.

Histopatología

Mucocele es un término clínico que incluye dos tipos de lesiones reactivas de las glándulas salivales:

- 1) Fenómeno de extravasación mucosa
- 2) Quiste por retención mucosa

El fenómeno de extravasación representa la forma más frecuente. La mayoría de los casos aparece entre los 10 y los 30 años de edad, siendo los traumatismos como mordedura del labio inferior o microtraumas por aparatos de ortodoncia, los agentes etiológicos que más los origina²⁰. Se explica este fenómeno por un trauma que afecta al conducto excretor de la glándula y que tiene como consecuencia la ruptura del mismo con salida de mucus hacia el tejido circundante²¹.

Histológicamente el fenómeno de extravasación mucinosa, la mayor parte de las veces, corresponde a una cavidad con contenido mucinoso, labrada en el espesor del tejido conectivo de la submucosa, que muchas veces provoca elevación del tejido suprayacente, con atrofia epitelial. La pared de la lesión no tiene revestimiento epitelial y está compuesta por tejido conectivo con un proceso inflamatorio crónico con abundantes neutrófilos y mucífagos (macrófagos con mucina) y desarrollo de tejido granulador. Con la tinción de hematoxilina eosina la mucina se observa como un material amorfo, eosinófilo pálido, con cantidades variables de células, principalmente neutrófilos y mucífagos. A veces la línea de células que limita la cavidad puede simular epitelio⁷. Los lobulillos glandulares adyacentes a la lesión muestran usualmente dilatación ductal, inflamación crónica, atrofia acinar, degeneración acinar y/o fibrosis del intersticio.

Puede localizarse en forma profunda o superficial. La lesión superficial aparece como una vesícula circunscrita, de tamaño variable, sésil e indoloro que se percibe a la palpación como fluctuante, con un contenido azulado traslúcido. El mucocelo superficial puede ser confundido con una enfermedad vesículo-ampollar, como el penfigoide, debido a que su apariencia clínica es pequeña, semejando una verdadera vesícula y puede ser única o múltiple con características histológicas diferentes al mucocelo convencional²¹⁻²³. La lesión profunda también se presenta como aumento de volumen, pero por el grosor del tejido que la cubre y la coloración de la mucosa es normal^{1,10,24}.

El mucocelo se desarrolla en pocos días, alcanza un cierto tamaño y puede persistir como tal por meses. El contenido liberado es de consistencia viscosa. Algunas lesiones aumentan y regresan periódicamente y pueden desaparecer luego de la injuria traumática, pero muchos invariablemente recurrentes. Al parecer las glándulas de Blandin-Nuhn son numerosas y como se encuentran entre manojos de fibras musculares su extirpación es difícil; además muchas veces al utilizar una sutura muy

apretada se dificulta la salida de saliva y se origina la recidiva.

La lesión de retención es un quiste verdadero, ya que tiene revestimiento epitelial. El quiste de retención mucoso corresponde a mucina retenida en el conducto salival excretor. Histológicamente se presenta como una cavidad revestida por epitelio ductal normal aplanado, aunque el revestimiento es variable y va desde epitelio pseudoestratificado a escamoso. Los acinos y los conductos adyacentes a menudo se presentan con alteraciones, las que pueden consistir en la inflamación crónica intersticial o acinar, dilatación de los conductos intralobulares e interlobulares, y la degeneración de las células de acinares, que resulta en mucina libre en la zona^{1,5}.

El fenómeno de extravasación es más común en pacientes jóvenes, y la mayoría de los pacientes diagnosticados de mucocele de las glándulas de Blandin-Nuhn en la literatura eran menores de 40 años de edad.

La composición de los productos de secreción de estas glándulas no se conoce con precisión, pero las glándulas han sido histológicamente descritas como un conjunto de acinos seromucosos en su parte anterior y por acinos mucosos coronados por semilunas seromucosas en su parte posterior¹⁶.

Algunos autores han estudiado mediante tinciones inmunohistoquímicas del contenido de enzimas proteolíticas (colagenasas y activadores del plasminógeno (Pas), en el fluido extravasado del mucocele, comparándolo con el contenido de la saliva del conducto de Wharton, llegando a la conclusión de que las enzimas proteolíticas juegan un papel importante en la patogénesis de la lesión²⁵.

Diagnóstico

El diagnóstico se hace por las características clínicas de la lesión. Una clave para la realización del mismo es a través del interrogatorio del paciente, ya que es común que la lesión tienda a vaciar su contenido al ser mordido accidentalmente por el paciente y vuelve a llenarse al cabo de pocos días. El resultado de la biopsia nos confirmará el diagnóstico clínico.

El diagnóstico diferencial debe hacerse con hemangiomas, ya que cuando los mucocelos son superficiales tienden a presentar una coloración azul; con los fibromas ya que cuando los mucocelos son de implantación profunda la forma clásica de vesícula se pierde y su superficie no es translúcida; con el lipoma aunque éste tiene una coloración amarillenta.

En general el diagnóstico diferencial debe realizarse con cualquier lesión de aspecto tumoral, en los casos de mucocelos de implantación profunda, y hasta con enfermedades vesículo ampollares tipo pénfigo en los casos de lesión superficial^{20,22,23}.

Clínicamente, pueden presentarse como lesiones vasculares, granuloma piógeno, pólipos, o papiloma escamoso, en función de su grado de vascularización y cicatrización⁷.

Tratamiento

La escisión quirúrgica es el tratamiento usado más frecuentemente, pero tiende a recurrir con facilidad si la extirpación quirúrgica no es completa, de allí que se hace necesario la total remoción de la lesión^{2,26,27}. Debido a que el mucocele es de paredes delgadas y se localiza muy cerca de la superficie, tiende a romperse con facilidad, y si eso ocurre, la recurrencia es frecuente^{10,24}.

Por otra parte, las lesiones más grandes también pueden ser tratadas con marsupialización², la criocirugía²⁸, ablación por láser²⁹ y micromarsupialización. Alternativas a la cirugía incluyen inyecciones de esteroides³⁰ y un método en donde se llena la cavidad quística prequirúrgicamente con material de impresión, para mejorar el acceso visual para la extirpación quirúrgica³¹.

Según Baurmash², la técnica para manejar los mucocelos de Blandin-Nuhn moderadas a grandes es destechar completamente la lesión a lo largo de toda su periferia para visualizar y eliminar todas las glándulas presentes. Los mucocelos pequeños son completamente eliminados.

Adachi¹⁹ recomienda que los mucocelos que afectan a las glándulas de Blandin-Nuhn deben ser retirados hasta el plano muscular, incluyendo las pequeñas glándulas que se encuentran en el campo quirúrgico, para evitar la recidiva. Cuando sólo se marsupializa, la lesión recidiva con frecuencia.

Conclusiones

Los mucocelos de Blandin-Nuhn son poco frecuentes. En el artículo actual se presentan dos casos y se hace una revisión de sus características principales. Como esta lesión puede ser confundida con otras patologías, se recomienda su estudio histopatológico para evitar diagnósticos errados.

Referencias bibliográficas

1. Neville BW, Damm DD, Allen CM, Bouquot JE. Patología Oral e maxillofacial Contemporánea. 2ed. Rio de Janeiro: Guanabara-Koogan, 1998; 43-77.
2. Baurmash HD. Mucocele and ranulas. *J Oral Maxillofac Surg.* 2003; 61(3):369-378.
3. Sfaciotli M, Perfetti G, Anmibali. S. il mucocele delle glandole salivari minore: Parte I . Eziopatogenesis ad Istoratologie: *Dent Cadm* 1991; 11:66-78.
4. Terrible Wiel Marin V, Miotti A, Bragaggia P, Presacco M, Mayellaro F. Mucocele. (Study of 50 biopsied cases). *G Stomatol Ortognatodonzia.* 1984; 3(4):623-629.
5. Harrison JD. Salivary mucoceles. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1975; 39(2):268-278.
6. Jinbu Y, Kusama M, Itoh H, Matsumoto K, Wang J, Noguchi T. Mucocele of the glands of Blandin-Nuhn: clinical and histopathologic analysis of 26 cases. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2003; 95(4):467-470.
7. Sugerman PB, Savage NW, Young WG. Mucocele of the anterior lingual salivary glands (glands of Blandin and Nuhn): report of 5 cases. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2000; 90(4):478-482.
8. Heimansohn HC. Mucocele of anterior lingual tongue glands: report of a case. *Dent Dig.* 1970; 76(11):470-471.
9. Ellis E 3rd, Scott R, Upton LG. An unusual complication alter excision of a recurrent mucocele of the anterior lingual gland. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1983; 56(5):467-471.
10. Mandel L, Kaynar A. Mucocele of the gland of Blandin-Nuhn. *N Y State Dent J.* 1992; 58(3):40-41.
11. Ishida S. Clinical and histological studies of oral mucous cyst. *Kokubyo Gakkai Zasshi.* 1980; 47(4):447-464.
12. Nico MM, Park JH, Lourenço SV. Mucocele in pediatric patients: analysis of 36 children. *Pediatric Dermatol.* 2008; 25(3):308-311.
13. De Camargo Moraes P, Bônecker M, Furuse C, Thomaz LA, Teixeira RG, *et al.* Mucocele of the gland of Blandin-Nuhn: histological and clinical findings. *Clin Oral Invest.* 2009; 13(3):351-353.
14. Hayashida AM, Zerbinatti DC, Balducci I, Cabral LA, Almeida JD. Mucus extravasation and retention phenomena: a 24-year study. *BMC Oral Health.* 2010; 10:15.
15. Rouviere, Henry. Anatomía Humana: Descriptiva, topográfica y funcional. Tomo 1 Cabeza y Cuello. Editorial Masson. Barcelona-España. 1987; 456.
16. Tandler B, Pinkstaff CA, Riva A. Ultrastructure and histochemistry of human anterior lingual salivary glands (glands of Blandin and Nuhn). *Anat Rec.* 1994; 240(2):167-177.
17. Testut L, Jacob. Capítulo III. Artículo VI. Aparato del gusto. Compendio de Anatomía Topográfica. Salvat Editores. Barcelona-España. 1974; 124-126.
18. Ellis E 3rd, Scott R, Upton LG. An unusual complication after excision of a recurrent mucocele of the anterior lingual gland. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1983; 56(5):467-471.
19. Adachi P, Soubhia AM, Horikawa FK, Shinohara EH. Mucocele of the glands of Blandin-Nuhn-clinical, pathological, and therapeutical aspects. *Oral Maxillofac Surg.* 2011; 15(1):11-13.
20. Bermejo A, Aguirre JM, López P, Saez MR. Superficial mucoceles. Report of 4 cases. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol Endod.* 1999; 88(4):469-472.
21. Cohen L. Mucocele of the oral cavity. *Oral Surg.* 1965; 19:365-372.
22. Everson JW. Superficial mucocele. P.T fall in clinical and microscopio diagnosis. *Oral Surg Oral Med. Oral Pathol.* 1988; 66: 365-370.
23. Jersen JL. Superficial mucoceles of the oral mucosa. *Am J Dermatopathol.* 1990; 12(1):88-92.
24. Guimaraes MS, Hebling J, Filho VA, Santos LL, Vita TM, *et al.* Extravasation mucocele involving the ventral surface of the tongue (glands of Blandin-Nuhn). *Int J Paediatr Dent.* 2006; 16(6):435-439.
25. Azuma M, Tamatani T, Fukui K, Yuki T, Hoque MO, *et al.* Proteolytic enzymes in salivary extravasation mucoceles. *J. Oral Pathol Med.* 1995; 24(7): 299-302.
26. Ferrari M, Gesi A. Tratamiento quirúrgico de las glándulas salivales menores. *Journal de Educación Continua.* 1995; 2 (8): 68-72.
27. Shaden RJ. Review of a technique in the treatment of mucoceles. *Oral Surg.* 1974; 7(5): 695-698.
28. Twetman S, Isaksson S. Cryosurgical treatment of mucocele in children. *Am J Dent.* 1990; 3(4):175-176.
29. Kopp WK, St-Hilaire H. Mucosal preservation in the treatment of mucocele with CO2 laser. *J Oral Maxillofac Surg.* 2004; 62(12):1559-1561.
30. Wilcox JW, History JE. Non-surgical resolution of mucoceles. *J Oral Surg.* 1978; 36(6):478.
31. Rai AJ, Hegde AM, Shetty YR. Management of Blandin-Nuhn mucocele-a case report. *J Clin Pediatr Dent.* 2008; 32(2):147-149.

Importancia actual de la Vitamina D: déficit prevalente y asociación a diversas patologías.

Perla Calderón H¹, Gigia Roizen G², Sandra Hirsch B³

¹Hospital Clínico de la Universidad de Chile, Servicio de Dermatología; ²Alumna de Medicina Universidad de Chile; ³INTA.

Resumen

En los últimos años se ha detectado una epidemia mundial de bajos niveles de vitamina D en la población general, la que ha alertado sobre su correlación con diversas enfermedades. Hay muchas razones que pueden ser las causales de este importante problema, siendo la baja exposición a luz solar uno de los principales. Nuestra especialidad juega un rol central en promover una fotoexposición más saludable o suplementando a pacientes de alto riesgo para lograr niveles adecuados de esta vitamina.

En nuestra revisión analizamos brevemente las causas de bajos niveles de vitamina D, sus funciones y las recientes correlaciones de su déficit con varias condiciones, entre ellas; el cáncer de piel, atopia y enfermedades autoinmunes. Finalmente recomendamos búsqueda activa y suplementación cuando sea necesario.

Palabras clave: Vitamina D, Hipovitaminosis D, Epidemiología Vitamina D, Asociaciones hipovitaminosis D.

Summary

In the last few years, a worldwide epidemic of low levels of vitamin D in general population has been discovered, raising an alert about its correlation with health problems. Many reasons may be responsible for this important problem, and insufficient exposure to sunlight may be the main one. Our specialty has a key role in promoting a healthy sun exposure or supplementing high risk patients, to keep adequate levels of this vitamin. In our review, we analyze briefly the causes for low levels of vitamin D, its functions and newly discovered correlations with diseases, including skin cancer, atopy and autoimmune conditions. Finally we recommend screening and supplementation, when necessary.

Key words: Vitamin D, Vitamin D deficiency, Epidemiology vitamin D, Associations vitamin D deficiency.

Abreviaciones: RUV = radiación ultravioleta, VD = vitamina D, RVD = receptor de vitamina D.

Introducción

En la última década han aparecido estudios sobre la importancia de manejar niveles séricos óptimos de vitamina D (VD), la cual ejerce acciones en un espectro más amplio que solamente la salud ósea, en la cual se sabe que el déficit produce raquitismo en niños, y acelera la osteoporosis y causa dolores óseos tipo osteomalacia en adultos. Existen evidencias recientes de que está involucrada, además, en la respuesta inmune, inflamación y cáncer.

Investigaciones epidemiológicas han reportado niveles bajos de VD en la población de muchos países, calificándola incluso como una pandemia.

Es posible que este problema sanitario se haya generado debido a que la VD natural es escasa en alimentos, y a que la

población tiende a realizar menos actividad al aire libre, especialmente después de las campañas lideradas por nuestra especialidad, que buscan disminuir al mínimo la posibilidad de cáncer de piel asociado a RUV.

Sin embargo, existen otros factores de riesgo de deficiencia de VD tales como, latitud, estación del año, edad, fototipo, obesidad, actividad física, uso fotoprotectores, uso de medicamentos tales como: glucocorticoides, anticonvulsivantes, rifampicina, antirretrovirales y enfermedades que cursan con malabsorción (hepatopatía, enfermedad celíaca, fibrosis quística, enfermedad de Whipple y enfermedad de Crohn)^{1,2,3}. También incidiría la baja presencia de Vitamina D en fuentes alimentarias (pescados oleosos como el salmón y sardinas, champiñones, lácteos y jugos de naranja, contienen VD).

Correspondencia: Perla Calderón H.

Correo electrónico: perlacald@yahoo.com

Nuestro objetivo es revisar la situación epidemiológica actual de la hipovitaminosis D, las patologías con que ha sido relacionada y cuáles podrían ser las causas de este fenómeno creciente, y a la vez elaborar algunas recomendaciones de estudio y suplementación.

¿Qué es la vitamina D?

La VD corresponde a dos moléculas: colecalciferol y ergocalciferol. Colecalciferol (vitamina D3) se sintetiza en la piel a partir de la radiación ultravioleta B (UVB) (longitud de onda 290-315 nm) del 7-dehidrocolesterol. Este proceso es el mayor determinante del estatus de vitamina, debido a que provee del 85% a 90% de los requerimientos. La segunda forma de VD corresponde a ergocalciferol (vitamina D2) que se produce a partir de la radiación ultravioleta de ergosteroles de las plantas. La dieta aporta alrededor de 5%-10% de los requerimientos de un adulto. Ambas formas de VD son hidroxiladas en el hígado para producir 25-hidroxi-colecalciferol, el que a su vez es transformado en la forma activa de la vitamina (1,25 didihidroxi-colecalciferol) o calcitriol en el riñón. Este último compuesto regula la absorción de calcio y fósforo del intestino, contribuye directamente con la homeostasis calcio/fósforo y a través de la interacción con la hormona paratiroides, facilitando la mineralización del esqueleto y la función muscular⁴.

Además, la mayoría de las células nucleadas expresan receptores de VD y algunos tejidos extrarrenales tienen la capacidad de sintetizar 1,25-(OH) 2D. Por esta característica la VD puede actuar como una hormona, por vía endocrina clásica (síntesis renal) o en forma autocrina y paracrina (síntesis y acción local).

En los últimos años se ha dilucidado el rol de la VD como potente inmunomodulador con acciones tanto a nivel de linfocitos T como de macrófagos⁵ (Tabla 1).

Epidemiología de la hipovitaminosis D en el mundo

Existen numerosos trabajos epidemiológicos que demuestran alta prevalencia de deficiencia de VD en diferentes poblaciones. En un estudio de corte transversal (2006), que incluyó 2.606 mujeres de 18 países, se observó que el 64% presentaba niveles de 25(OH)D < 30 ng/ml variando entre el 54% para Latinoamérica y el 82% en el Medio Oriente⁶.

Otro estudio realizado en Boston demostró que 30% de 165 voluntarios sanos jóvenes tenían déficit de VD al terminar el invierno⁷. Porcentaje muy similar de deficiencia (33,9%) se observó en un grupo de 1.262 voluntarios de dos regiones de España⁸.

Tabla 1

Acciones de vitamina D y su receptor en el sistema inmune.

1. Inhibe la proliferación de los linfocitos T²⁰.
2. Inhibe la liberación de citoquinas y la progresión del ciclo celular²⁰.
3. Inhibe células presentadoras de antígenos.
4. Activa promotores de genes relacionados con interleucinas Th2²¹.
5. Participa en la inducción de las células T reguladoras y expresión de receptores superficie de células presentadoras de antígenos²⁰.
6. Modelos experimentales en queratinocitos humanos demuestran efecto reparador del ADN por el calcitriol, frente a la producción de dímeros de pirimida tras daño RUV²².
7. Participa en la regulación del crecimiento, muerte celular, angiogénesis y diferenciación celular²³.

También un estudio australiano que evaluó a 11.247 adultos encontró que un 31% de adultos mayores de 25 años tenían niveles bajos de VD⁹.

En Chile no existen datos epidemiológicos mayores, pero existen estudios en diferentes grupos etarios en que se ha demostrado que existe deficiencia de VD. Se estudiaron 90 mujeres sanas con exposición solar adecuada y sin factores de riesgo, de las cuales 24 de 40 (60%) eran mujeres posmenopáusicas y 8 de 30 (27%) de las mujeres eran premenopáusicas con niveles de 25(OH) D < 20 ng/ml¹⁰.

Guías actuales de manejo y seguridad

Aunque no hay acuerdo absoluto sobre este tema, se cree que niveles circulantes de 25-hidroxivitamina D mayores a 75 nmol/L, o a 30 ng/mL, son necesarios para maximizar los efectos beneficiosos de la VD en la salud. Si no es posible tener la adecuada exposición a RUV se requiere suplementar al menos 800–1000 IU vitamina D3 al día, pero aún no existe acuerdo sobre estas cifras¹.

Una exposición moderada de cara, brazos y manos produce suficiente provitamina D3 para completar los requerimientos diarios^{11,19}.

Las recientes recomendaciones del Instituto de Medicina Americana (IOM) refieren como apropiados niveles séricos de 20 ng/ml (50 nmol/l) para la población general. O sea, 400 IU de

VD al día para niños menores de 2 años, y 600 UI al día para niños y adultos. Para mayores de 71 años las recomendaciones son de 800 IU al día.

Para el diagnóstico se solicita 25-hidroxi vitamina D en sangre, este metabolito tiene una vida media de tres semanas convirtiéndolo en un indicador apropiado para ver el estado de esta vitamina en el organismo.

Con respecto a la hipervitaminosis D, es poco frecuente, ya que el riñón suele mantener un buen control de sus niveles, pero su sintomatología se debe a la hipercalcemia e hipercalcemia. Los síntomas son: debilidad, letargo, cefalea, náuseas, poliuria, calcificaciones ectópicas en tejidos, confusión, coma. En la siguiente tabla se expone los niveles de vitamina D y sus efectos sobre la salud:

Niveles de vitamina D y salud^{2,12}.

| nmol/L** | ng/mL* | Estado de salud |
|----------|--------|---|
| <30 | <12 | Asociado a déficit de Vitamina D, causa raquitismo en niños y osteomalacia en adultos |
| 30–50 | 12–20 | Generalmente se considera inadecuado para los huesos y salud general del individuo |
| ≥50 | ≥20 | Generalmente considerado adecuado para huesos y salud general del individuo |
| >125 | >50 | Evidencia emergente que lo relaciona con efectos adversos derivados de altos niveles, especialmente >150 nmol/L (>60 ng/mL) |

*La concentración sérica de 25(OH) D se reporta tanto en nanomoles por litro (nmol/L) como nanogramos por mililitro (ng/mL).

** 1 nmol/L = 0,4 ng/mL.

Factores que influyen la producción de vitamina D

La exposición a RUV a través de vidrios o ventanas no produce VD¹³. Los filtros solares con SPF de 8 o más también bloquean la producción de VD, pero se considera en general que la gente no se aplica el filtro en cantidades suficientes, lo que disminuye su SPF final y su capacidad de bloquear su producción^{14,15}.

Con respecto al fototipo, cuanto más oscura sea la piel, se requerirá mayor dosis de RUV para obtener niveles saludables de VD¹⁶.

En general, se estima que existe equivalencia entre la irradiación solar efectiva para la producción de la VD y la dosis mínima de eritema, pero se requiere de mayores estudios para comprender la producción de vitamina D vía RUV¹⁷.

Considerando que nuestra recomendación habitual es evitar la exposición en el horario de mediodía, podríamos estar contribuyendo en alguna medida a la epidemia de hipovitaminosis D. Moan sugiere que sería mejor una exposición no eritemogénica a mediodía que largas exposiciones no eritemogénicas en la tarde, como sugerimos en general a nuestros pacientes, más aún, este autor plantea que esto disminuiría el riesgo de melanoma¹⁸.

La exposición solar en manos, brazos y cara, tres veces por semana a mediodía produce suficiente provitamina D3 para cumplir con los requerimientos diarios, dependiendo de la estación del año y de otros factores que inciden en su absorción¹⁹.

Estudios epidemiológicos, en animales de experimentación, *in vitro* y algunos clínicos, han asociado la deficiencia de VD con mayor riesgo de algunos cánceres especialmente de origen epitelial, así como en diabetes, osteoartritis, enfermedades autoinmunes, infecciosas, cardiovasculares, enfermedad periodontal, y otras más (Tabla 2).

Déficit de vitamina D y asociación a enfermedades en últimos años

Aunque aún es un tema controversial, algunos autores han planteado el aporte de Vitamina D como una medida eficaz para la prevención de muchas enfermedades.

Tabla 2

Acciones de vitamina D y su receptor en el sistema inmune

| |
|---|
| Mayor riesgo a desarrollar Diabetes Mellitus tipo 1 ^{24,25,26} . |
| Hay una relación significativa entre el genotipo AA y la disfunción hepática presente en algunos pacientes. Este hallazgo apuntaría hacia la vía de la vitamina D como reguladora de la expresión del síndrome metabólico que acompaña a la psoriasis ²⁷ . |
| Pacientes con lupus eritematoso sistémico tienen niveles más bajos de Vitamina D circulante, posiblemente debido al desarrollo de anticuerpos antirreceptor de vitamina D y a la menor fotoexposición que se aconseja en la enfermedad ²⁸ . |
| Efecto protector de niveles adecuados de vitamina D frente al cáncer de mama y colorrectal ^{29,30} . |
| Elevada prevalencia de hipovitaminosis D en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva y enfermedad coronaria (hasta 75% de los pacientes) ^{31,32} . |

Pacientes con antecedentes de cáncer de piel parecen tener un mayor riesgo de niveles insuficientes de vitamina D (por medidas de fotoprotección mayores o por factores aún desconocidos)³³.

Niveles bajos de vitamina D se asocian a mayor Breslow al momento del diagnóstico y a menor sobrevida de melanoma³⁴.

Mayor riesgo de esclerosis múltiple y de recaídas de enfermedad con niveles bajos de vitamina D³⁵.

Vitamina D y cáncer de piel

La VD promueve la diferenciación celular, inhibe la proliferación celular y reduce el crecimiento de algunos tumores en animales de laboratorio. Sin embargo, hasta el momento, los estudios no han demostrado su importancia como agente terapéutico en el cáncer³⁶.

La VD tiene un rol protector de carcinogénesis *in vitro* en queratinocitos irradiados con RUV³⁷. Se cree que el mecanismo mediante el cual esta ejercería su rol protector en cáncer sería mediante el RVD, que se encuentra en células NK, cuya función es esencial en la inmunovigilancia del cáncer. Un estudio reciente *in vitro* demostró que VD es capaz de aumentar la sensibilidad y por lo tanto la destrucción de células de melanoma por acción de células NK³⁸.

Las células de melanoma expresan RVD, y ya han sido demostrados los efectos pro y antiproliferativos de la 1,25 (OH)₂ D₃ sobre los melanocitos normales y patológicos. La vitamina D ejerce un efecto inhibitorio sobre la diseminación de células de melanoma y estos pacientes suelen tener bajos niveles séricos de esta vitamina. Por lo que se sugiere que pacientes con melanoma deberían manejar niveles de vitamina D entre 70 y 100 nmol/L³⁹.

Se han asociado diversos polimorfismos del RVD con la ocurrencia y pronóstico del melanoma, pero aún falta mayor información para aclarar estas asociaciones. Obviamente estos no son los únicos factores que influyen el desarrollo y evolución del cáncer de piel y harán falta más estudios para aclarar esta relación, lo que llevará al desarrollo de mejores medidas preventivas y terapéuticas^{34,40-42}.

Conclusiones

Basándonos en los recientes hallazgos con respecto a la importancia de la vitamina D para la salud, sería recomendable involucrarnos más activamente en la búsqueda de hipovitaminosis D, con el fin de suplementarlos de ser necesario, especialmente en aquellos pacientes en que indicamos con mayor fuerza la fotoprotección permanente o que tengan otros factores de riesgo. Por otra parte, debemos estar atentos a la evidencia que está surgiendo tanto en cánceres de piel y patologías dermatológicas, como en otras patologías que podrían estar asociadas o verse empeoradas por el déficit crónico de vitamina D dada la alta prevalencia mundial de este problema. Persiste como un tema en evolución, aclarar la mejor forma de evitar la fotoexposición excesiva y por lo tanto los cánceres de piel en que la RUV tiene un rol preponderante sin llevar a nuestros pacientes a deficiencias de vitamina D que a su vez los ponga en riesgo de posibles otras enfermedades y de un peor pronóstico en caso de desarrollar un cáncer de piel.

Finalmente, hay una gran cantidad de información publicada con relación a este tema en los últimos años, no obstante, se aconseja mantener una actitud crítica con respecto a las propiedades terapéuticas y profilácticas de esta vitamina, en espera de estudios longitudinales prospectivos, uno de los cuales está siendo conducido por el NIH a 5 años con 20.000 participantes comparando el efecto de la suplementación con 2.000 IU/día de vitamina D₃ o placebo².

Referencias bibliográficas

- Holick MF, Chen TC. Vitamin D deficiency: a worldwide problem with health consequences. *Am J Clin Nutr.* 2008; 87(4): 1080S-1086S.
- Thacher TD, Clarke BL. Vitamin D insufficiency. *Mayo Clin Proc.* 2011; 86(1):50-60.
- Wortsman J, Matsuoka LY, Chen TC, Lu Z, Holick MF. Decreased bioavailability of vitamin D in obesity. *Am J Clin Nutr.* 2000; 72(3):690-693.
- Bosomworth NJ. Mitigating epidemic vitamin D deficiency. The agony of evidence. *Can Fam Physician.* 2011; 57(1):16-20.
- Miller J, Gallo R. Vitamin D and innate immunity. *Derm therapy.* 2010; 23:13-22.
- Lips P, Hosking D, Lippuner K, Norquist JM, *et al.* The prevalence of vitamin D inadequacy amongst women with osteoporosis: an international epidemiological investigation. *J Intern Med.* 2006; 260(3):245-254.
- Tangpricha V, Pearce EN, Chen TC, Holick MF. Vitamin D insufficiency among free-living healthy young adults. *Am J Med.* 2002; 112(8):659-662.
- González-Molero I, Morcillo S, Valdés S, Pérez-Valero V, Botas P, *et al.* Vitamin D deficiency in Spain: a population-based cohort study. *Eur J Clin Nutr.* 2011; 65(3):321-328.
- Hamann C, Kirschner S. Nutrition: High prevalence of vitamin D deficiency in Australian adults. *Nature Reviews Endocrinology.* 2012; 8:130.

10. González G, Alvarado JN, Rojas A, Navarrete C, Velásquez CG, *et al*. High prevalence of vitamin D deficiency in Chilean healthy postmenopausal women with normal sun exposure: additional evidence for a worldwide concern. *Menopause*. 2007; 14(3):455-461.
11. Webb AR, Engelsen O. Calculated ultraviolet exposure levels for a healthy vitamin D status. *Photochem Photobiol*. 2006; 82(6):1697-703.
12. <http://ods.od.nih.gov/factsheets/vitaminD>. NIH, USA. Institute of Medicine, Food and Nutrition Board. Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D. Washington, DC: National Academy Press, 2010.
13. Holick MF. Photobiology of vitamin D. En: Feldman D, Pike JW, Glorieux FH, Vitamin D, Second Edition, Volume I. Burlington, MA: Elsevier, 2005.
14. Wolpowitz D, Gilchrist BA. The vitamin D questions: how much do you need and how should you get it? *J Am Acad Dermatol*. 2006; 54(2):301-317.
15. Norval M, Wulf HC. Does chronic sunscreen reduce vitamin D production to insufficient levels? *Br J Dermatol*. 2009; 161 (4):732-736.
16. Armas LA, Dowell S, Akhter M, Duthuluru S, *et al*. Ultraviolet-B radiation increases serum 25-hydroxyvitamin D levels: the effect of UVB dose and skin color. *J Am Acad Dermatol*. 2007; 57(4):588-593.
17. Gilaberte Y, Aguilera J, Carrascosa JM, Figueroa FL, Romaní de Gabriel J, *et al*. Vitamin D: Evidence and Controversies. *Actas Dermosifiliogr*. 2011; 102(8):572-588.
18. Moan J, Dahlback A, Porojnicu AC. At what time should one go out in the sun? *Adv Exp Med Biol*. 2008; 624: 86-88.
19. Sivamani RK, Crane LA, Dellavalle RP. The benefits and risks of ultraviolet (UV) tanning and its alternatives: the role of prudent sun exposure. *Dermatol Clin*. 2009; 27(2):149-154.
20. Schaubert J, Gallo RL. The vitamin D pathway: a new target for control of the skin's immune response? *Exp Dermatol*. 2008; 17(8):633-639.
21. Van Etten E, Stoffels K, Gysemans C, Mathieu C, Overbergh L. Regulation of vitamin D homeostasis: implications for the immune system. *Nutr Rev*. 2008; 66(2):S125-134.
22. Mason RS, Sequeira VB, Dixon KM, Gordon-Thomson C, Pobre K, *et al*. Photoprotection by 1alpha, 25-dihydroxyvitamin D and analogs: further studies on mechanisms and implications for UV-damage. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2010; 121(1-2):164-168.
23. Osborne JE, Hutchinson PE. Vitamin D and systemic cancer: is this relevant to malignant melanoma? *Br J Dermatol*. 2002; 147(2):197-213.
24. Svensson J, Lyngaae-Jørgensen A, Carstensen B, Simonsen L, Mortensen H, *et al*. Long-term trends in the incidence of type 1 diabetes in Denmark: the seasonal variation changes over time. *Pediatr Diabetes*. 2009; 10(4):248-254.
25. Mohr SB, Garland CF, Gorham ED, Garland FC. The association between ultraviolet B irradiance, vitamin D status and incidence rates of type 1 diabetes in 51 regions worldwide. *Diabetologia*. 2008; 51(8):1391-1398.
26. Hyppönen E, Läärä E, Reunanen A, Järvelin MR, Virtanen SM. Intake of vitamin D and risk of type 1 diabetes: a birth-cohort study. *Lancet*. 2001; 358(9292):1500-1503.
27. Okita H, Ohtsuka T, Yamakage A, Yamazaki S. Polymorphism of the vitamin D(3) receptor in patients with psoriasis. *Arch Dermatol Res*. 2002; 294(4):159-162.
28. Kamen DL. Vitamin D in lupus-new kid on the block? *Bull NYU Hosp Jt Dis*. 2010; 68(3):218-222.
29. Chen P, Hu P, Xie D, Qin Y, Wang F, *et al*. Meta-analysis of vitamin D, calcium and the prevention of breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2009; 121(2):469-477.
30. Yin L, Grandi N, Raum E, Haug U, Arndt V, *et al*. Meta-analysis: longitudinal studies of serum vitamin D and colorectal cancer risk. *Aliment Pharmacol Ther*. 2009; 30(2):113-125.
31. Kim DH, Sabour S, Sagar UN, Adams S, Whellan DJ. Prevalence of hypovitaminosis D in cardiovascular diseases (from the National Health and Nutrition Examination Survey 2001 to 2004). *Am J Cardiol*. 2008; 102(11):1540-1544.
32. Gouni-Berthold I, Krone W, Berthold HK. Vitamin D and cardiovascular disease. *Curr Vasc Pharmacol*. 2009; 7(3):414-422.
33. Tang JY, Wu A, Linos E, Parimi N, Lee W, *et al*. High prevalence of vitamin D deficiency in patients with basal cell nevus syndrome. *Arch Dermatol*. 2010; 146(10):1105-1110.
34. Newton-Bishop JA, Beswick S, Randerson-Moor J, Chang YM, Affleck P, *et al*. Serum 25-hydroxyvitamin D3 levels are associated with Breslow thickness at presentation and survival from melanoma. *J Clin Oncol*. 2009; 27(32):5439-5444.
35. Runia TF, Hop WC, de Rijke YB, Buljevac D, Hintzen RQ. Lower serum vitamin D levels are associated with a higher relapse risk in multiple sclerosis. *Neurology*. 2012 Jun 13. [Epub ahead of print]
36. Krishnan AV, Trump DL, Johnson CS, Feldman D. The role of vitamin D in cancer prevention and treatment. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2010; 39(2):401-418.
37. Langberg M, Rotem C, Fenig E, Koren R, *et al*. Vitamin D protects keratinocytes from deleterious effects of ionizing radiation. *Br J Dermatol*. 2009; 160 (1):151-161.
38. Lee JH, Park S, Cheon S, Lee JH, Kim S, *et al*. 1,25-Dihydroxyvitamin D enhances NK susceptibility of human melanoma cells via Hsp60-mediated FAS expression. *Eur J Immunol*. 2011; 41(10):2937-2946.
39. Field S, Newton-Bishop JA. Melanoma and vitamin D. *Mol Oncol*. 2011; 5(2):197-214.
40. Hutchinson PE, Osborne JE, Lear JT, Smith AG, Bowers PW, *et al*. Vitamin D receptor polymorphisms are associated with altered prognosis in patients with malignant melanoma. *Clin Cancer Res*. 2000; 6(2):498-504.
41. Randerson-Moor JA, Taylor JC, Elliott F, Chang YM, Beswick S, *et al*. Vitamin D receptor gene polymorphisms, serum 25 hydroxyvitamin D levels, and melanoma: UK case-control comparisons and a meta-analysis of published VDR data. *Eur J Cancer*. 2009; 45(18):3271-3281.
42. Nürnberg B, Gräber S, Gärtner B, Geisel J, Pföhler C, *et al*. Reduced serum 25-hydroxyvitamin D levels in stage IV melanoma patients. *Anticancer Res*. 2009; 29(9):3669-3674.

Reporte de 3 casos de Incontinencia Pigmenti y Revisión de la literatura

Carmen Varas M¹, Constanza Nieme S¹, Carlos Barría M².

¹Servicio de Dermatología y ETS, Hospital Clínico San Pablo de Coquimbo; ²Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Clínico San Pablo de Coquimbo, Chile.

La Incontinencia Pigmenti (IP) es una enfermedad genética con herencia dominante ligada al cromosoma X¹⁻⁴. Su prevalencia se desconoce, sin embargo es una patología poco frecuente con alrededor de 700 casos descritos mundialmente¹.

Sus principales manifestaciones, y las más tempranas, son a nivel cutáneo^{4,5} y típicamente siguen las líneas de Blaschko^{4,6}. El 80% de los casos puede estar asociado a otras alteraciones: dentarias, cuero cabelludo, sistema musculo-esquelético, oculares y/o sistema nervioso central (SNC)^{2,5,7}. Estas son las que determinan el pronóstico y manejo de los pacientes.

A continuación se presentan 3 casos clínicos, una niña de 10 años y dos hermanas gemelas de 4 años, con distinto grado de afectación, a propósito de los cuales se realiza una breve revisión bibliográfica.

Casos Clínicos

Caso 1: niña de 10 años, de alta ruralidad, consulta por “manchas en el cuerpo”. Hija única de matrimonio no consanguíneo. Sin antecedentes familiares. En control oftalmológico por estrabismo. Presenta desde el nacimiento lesiones cutáneas en todo el cuerpo no valoradas por dermatólogo, interpretadas en la lactancia como alergia y sarna, multitratadas y sin mejoría. A los 6 años asiste por primera vez a especialista constatándose hiperqueratosis lineal en extremidades y discromía, no vuelve a sus controles. Consulta nuevamente 4 años después, evidenciando al examen físico máculas hipopigmentadas en tronco y extremidades de distribución “Blaschkoide” (Figuras 1 a, b), sin compromiso de otras estructuras. Analítica general normal, TAC de cerebro y electroencefalograma (EEG) normal, valoración neurológica y odontológica normal. Biopsia cutánea: máculas de muslo con signos de IP en fase tardía (Figuras 2 a, b).

Caso 2: Niña de 4 años, segunda gemelar de matrimonio no consanguíneo, padres y hermano sanos. Gestación y parto a las 36 semanas sin incidentes, peso de nacimiento 2200 grs. En tratamiento por dermatitis atópica, remitida a dermatólogo por presentar desde el nacimiento máculas en cara y lesiones rugosas en cuerpo y extremidades, pelo escaso. Al examen físico: hipertelorismo, alopecia difusa del vértex con pelos discrómicos (Figura 3 a), mácula verrucosa en dorso nasal y otras de aspecto arremolinadas siguiendo las líneas Blaschko en tronco y extremidades (Figuras 3 b, c), en boca dientes cónicos y ausencia de incisivos superiores e inferiores (Figura 4 a). Se realiza valoración neurológica y oftalmológica dentro de límites normales, TAC de Cerebro y EEG normal. Estudio odontológico con radiografía panorámica muestra hipodontia de dentición temporal por agenesia de piezas dentarias del maxilar superior e inferior, especialmente de la zona anterior (Figura 4b).

Caso 3: Niña de 4 años, hermana del caso dos, primera gemelar, peso 2400 grs. Sin antecedentes mórbidos de importancia salvo estar en control dermatológico por dermatitis atópica. Desde el nacimiento algunas zonas del tronco más rugosas. Al examen físico: sin alteraciones en pelo, en piel del tronco lesiones papulares con halo eritematoso diseminadas, Darier positivo (Figuras 5 a, b), en boca dientes cónicos e hipodontia de incisivos superiores. Evaluación oftalmológica, neurológica, TAC de Cerebro y EEG normal. El estudio odontológico con radiografía panorámica mostró formación cónica de los grupos anteriores y gran desorden de gérmenes dentales con hipodontia del grupo anterosuperior.

Correspondencia: Carmen Varas M.

Correo electrónico: dermaucn@gmail.com

Generalidades y manifestaciones cutáneas

La Incontinencia Pigmenti (IP), también conocida como Síndrome de Bloch-Sulzberger, Melanoblastosis cutis linearis sistémica, Melanosis coria degenerativa o Enfermedad de Asboe Hansen, es una enfermedad genética con herencia dominante ligada al cromosoma X usualmente letal en varones durante el periodo prenatal¹⁻⁴. Sin embargo, existen 28 casos publicados de varones afectados por esta patología en la literatura, esto podría deberse a la presencia de cromosomas X supernumerarios o mosaicismo somático^{5,8}.

Habitualmente no cursa con compromiso de estado general, sus principales manifestaciones y más tempranas son a nivel cutáneo y se dividen en cuatro estadios: vesicular, verrucoso, hiperpigmentado y atrófico (hipopigmentación lineal)^{4,5}. Las lesiones cutáneas típicamente siguen las líneas de Blaschko^{4,6}, se presentan frecuentemente a partir de las 2 semanas de vida, aunque pueden encontrarse ya al momento del nacimiento. En general presentan evolución benigna y son consideradas criterio mayor para el diagnóstico de la enfermedad^{9,10}.

Manifestaciones Extra-Cutáneas

El 80% de los casos puede estar asociado a malformaciones dentarias, en cuero cabelludo, sistema musculoesquelético, oculares y/o sistema nervioso central (SNC)^{2,5,7}. Estos 2 últimos determinan la severidad y pronóstico de la enfermedad^{2,11}. Las alteraciones extra-cutáneas más frecuentes son las odontológicas: hipodoncia, dientes cónicos y en clavija, erupción retardada, dientes impactados y fusiones¹². Las anomalías oftalmológicas: estrabismo, hipopigmentación retiniana, retinopatía proliferativa y cataratas² cuando están presentes, pueden ser severas y asociarse a daño neurológico como espasmos, convulsiones, parálisis espástica, retraso del desarrollo psicomotor y microcefalia^{1,11}.

Diagnóstico

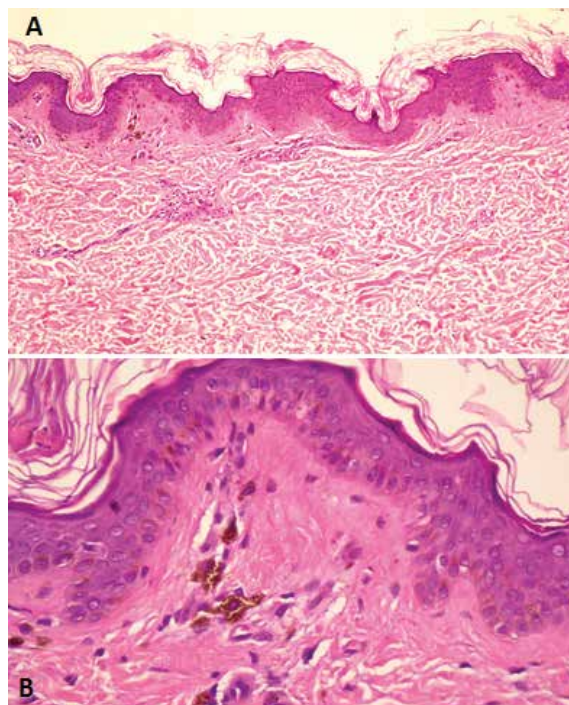
El diagnóstico es fundamentalmente clínico² para el cual se han establecido criterios mayores y menores¹. La biopsia cutánea puede ser útil para su confirmación en casos dudosos. Su característica histopatológica es la incontinencia del pigmento melánico de los melanocitos de la capa basal de la epidermis y su consecuente acumulación en la dermis superficial⁷.

A nivel molecular se puede identificar una mutación del gen NEMO (NK-Kappa B essential modulator) en el 85% de los afectados⁵.



Figuras 1 a, b

Caso 1. Máculas hipocrómicas de aspecto arremolinado siguiendo líneas de Blaschko en tronco y extremidades.



Figuras 2 a, b

Histología Caso 1.

a) Tinción HE. Aumento 2 X. Epidermis levemente hiperquetatósica, unión dermoepidérmica neta con leve hiperpigmentación difusa basal, Melanófagos dispersos en la dermis superficial. No hay signos inflamatorios significativos. b) Tinción HE. Aumento 40 X. Hiperqueratosis superficial, unión dermoepidérmica neta, melanófagos dispersos peri vasculares.



Figuras 3 a, b y c

Caso 2.

a) Alopecia difusa del vertex con pelos discrómicos (rubios). b) Mácula verrucosa en dorso nasal. c) Máculas de aspecto verrucoso arremolinadas en tronco.



Figuras 4 a, b

Estudio Odontológico Caso 2.

a) Dientes cónicos y ausencia de incisivos superiores e inferiores. b) Radiografía panorámica: hipodontia de dentición temporal por agenesia de piezas dentarias del maxilar superior e inferior, especialmente de la zona anterior.



Figuras 5 a, b

Caso 3. Lesiones papulares con halo eritematoso disseminadas en tronco. Darier positivo.

Tratamiento

El tratamiento depende de la presencia de alteraciones extra-cutáneas, y se orienta al manejo y corrección de las mismas.

Discusión

La Incontinencia Pigmenti es una genodermatosis transmitida por herencia dominante ligada al cromosoma X, cuyo gen determinante de enfermedad es conocido como NEMO. La detección de esta mutación haría posible el diagnóstico durante el periodo prenatal.

Se manifiesta durante los primeros meses de vida y afecta principalmente la piel. Puede afectar otros órganos y sistemas cuyas alteraciones pueden ser de gran magnitud. Las anomalías oculares pueden afectar la calidad de vida y la concomitancia con malformaciones del SNC es determinante en el pronóstico de los pacientes. El diagnóstico precoz y estudio complementario oportuno permitiría pesquisar alteraciones asociadas, establecer la gravedad, mejorar la calidad de vida y pronóstico de la enfermedad.

En los 3 casos que se presentan el diagnóstico fue realizado tardíamente, a pesar de que las manifestaciones cutáneas se presentaron desde el momento del nacimiento y la presencia de alteraciones asociadas evidentes de larga data (odontológicas y oftalmológicas). Sólo en uno de los casos fue necesaria la realización de biopsia cutánea para confirmar la sospecha clínica.

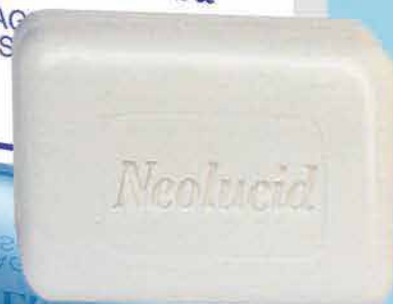
Queremos hacer énfasis en la importancia de la evaluación dermatológica de aquellos recién nacidos y lactantes con dermatosis que no responden a terapia, teniendo presentes los criterios diagnósticos de la enfermedad y posibles diagnósticos diferenciales, dado que la Incontinencia Pigmenti es una patología potencialmente grave cuya sospecha obliga al estudio y seguimiento multidisciplinario del paciente afectado e impone la consejería genética para las pacientes y sus progenitores.

Neolucid[®]

**Dermolimpiador facial y corporal
sustituto del jabón tradicional
libre de detergentes y sustancias
que secan e irritan la piel.**

Referencias bibliográficas

1. Arenas-Sordo Mde L, Vallejo-Vega B, Hernández-Zamora E, Gálvez-Rosas A, Montoya-Pérez LA. Incontinentia pigmenti (IP2): familiar case report with affected men. Literature review. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2005 1;10 Suppl 2: E122-129.
2. Hadj-Rabia S, Froidevaux D, Bodak N, Hamel-Teillac D, Smahi A, *et al*. Clinical Study of 40 Cases of Incontinentia Pigmenti. *Arch Dermatol*. 2003;139(9):1163-1170.
3. Smahi A, Hyden-Granskog C, Peterlin B, Vabres P, Heuertz S, *et al*. The gene for the familial form of incontinentia pigmenti (IP2) maps to the distal part of Xq28. *Hum Mol Genet*. 1994;3(2):273-278.
4. Fryssira H, Kakourou T, Valari M, Stefanaki K, Amenta S, *et al*. Incontinentia pigmenti revisited. A novel nonsense mutation of the IKBKG gene. *Acta Pædiatr*. 2011; 100(1):128-133.
5. Berlin A, Paller A, Chan LS. Incontinentia pigmenti: A review and update on the molecular basis of pathophysiology. *J Am Acad Dermatol*. 2002;47:169-187.
6. Chung WK, Lee DW, Chang SE, Lee MW, Choi JH, *et al*. A case of incontinentia pigmenti associated with multiorgan abnormalities. *Ann Dermatol*. 2009; 21(1):56-59.
7. Landy SJ, Donnai D. Incontinentia pigmenti (Bloch-Sulzberger syndrome). *J Med Genet* 1993;30:53-9.
8. Kenwick S, Woffendin H, Jakins T, Shuttleworth SG, Mayer E, *et al*. Survival of male patients with incontinentia pigmenti carrying a lethal mutation can be explained by somatic mosaicism or Klinefelter syndrome. The International Incontinentia Pigmenti (IP) Consortium. *Am J Hum Genet*. 2001; 69(6):1210-1217.
9. Cohen PR. Incontinentia pigmenti: clinicopathologic characteristics and differential diagnosis. *Cutis*. 1994;54(3):161-166.
10. Fitzpatrick TB, Eisen AZ, Wolff K, Freedberg IM, Austen KF. New York: McGraw-Hill; 1993. p. 2137-9.
11. Nso Roca AP, Baquero-Artigao F, García-Miguel MJ, Guerrero-Vásquez J, Guerrero-Fernández J, *et al*. Incontinentia pigmenti: Manifestaciones iniciales y a largo plazo. *An Pediatr (Barc)*. 2008;68(1):9-12.
12. Dominguez-Reyes A, Aznar-Martin T, Cabrera-Suarea E. General and dental characteristics of Bloch-Sulzberger syndrome. Review of literature and presentation of a case report. *Med Oral*. 2002;7(4):293-297.



Diagnóstico Histopatológico de las Alopecias. Parte I.

Dr. Sergio González B.

Dermatopatología, Departamento de Anatomía Patológica, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile.

El estudio histopatológico de la biopsia de cuero cabelludo en un paciente con alopecia puede ser de gran utilidad diagnóstica siempre y cuando la muestra sea adecuada, se procese en forma correcta y exista información clínica suficiente, especialmente del patrón de la alopecia.

La terminología anglosajona para las alopecias propone dos nombres *scarring* y *non-scarring*. La traducción exacta es cicatrizante y no cicatrizante, pero en castellano se ha extendido el uso de cicatrizal y no cicatrizal. Esta terminología es la que prefiere el autor. Finalmente, en castellano pueden utilizarse cicatrizal y cicatricial indistintamente. Se recomienda eso sí utilizar en forma consistente solo una de estas formas.

Las alopecias del cuero cabelludo se clasifican en dos grandes grupos: alopecia cicatrizal y alopecia no cicatrizal^{1,2}. En el primer grupo se encuentran las formas primarias como lupus discoide crónico, liquen plano pilar, pseudopelada de Brocq, alopecia cicatrizal centrífuga, alopecia mucinosa y la foliculitis decalvante y sus variantes; las secundarias incluyen aplasia cutis congénita, penfigoide cicatrizal, morfea, infecciones, traumatismos, sarcoidosis y metabólicas con depósitos de amiloide y mucinas; en el segundo grupo están alopecia androgenética, efluvio telógeno, alopecia areata, tricotilomanía y alopecia por tracción. Forma primaria se refiere a aquella condición en la cual la afección es del folículo y forma secundaria es aquella en la cual el folículo se afecta por un proceso patológico de vecindad^{3,4}.

La clasificación en formas cicatrizales y no cicatrizales no está exenta de controversia y crítica. Esta división se basa en el concepto clínico que la alopecia cicatrizal produce destrucción permanente del folículo y la no cicatrizal un daño no permanente y por lo tanto reversible. Eso es parcialmente correcto, ya que las alopecias cicatrizales en fase inflamatoria o activa potencialmente pueden frenarse o incluso revertirse con recuperación parcial del cabello. Por otra parte, algunas condiciones muestran un patrón bifásico o mixto: inicialmente son no cicatrizales y en fase tardía son cicatrizales; por ejemplo, alopecia androgenética, alopecia areata y alopecia por tracción.

La biopsia óptima es un punch de 4 mm de la zona lesional e idealmente deben tomarse dos muestras. En el caso de la sos-

pecha de alopecia cicatrizal, las muestras deben obtenerse de la periferia de la zona afectada y en la no cicatrizal del centro de la zona lesional misma.

Las muestras deben fijarse en formalina y enviarse al laboratorio. En caso de sospecha de lupus discoide, debe obtenerse adicionalmente una muestra para IFD. La fijación en formalina no debe superar las 24 horas. La técnica de inclusión, ya sea cortes verticales, horizontales o ambos, es crucial para obtener la mejor evaluación y por ende información de utilidad diagnóstica. La mayor parte de los especialistas recomienda cortes histológicos horizontales, aunque otros apoyan cortes histológicos verticales convencionales^{3,5}.

En nuestro laboratorio se utiliza un procedimiento combinado con cortes verticales y horizontales (técnica HoVert)⁶ (Figura 1). Los cortes histológicos se examinan con tinción hematoxilina eosina y en algunos casos es necesaria la tinción de Van Gieson-elástica (Verhoeff-Van Gieson) para evaluar cicatrices foliculares y "estelas" y para eventuales depósitos anormales como amiloide y mucina se recomienda las tinciones de Rojo Congo y Azul alcian, respectivamente.

La evaluación microscópica de las muestras debe ser sistemática y esto debe quedar reflejado en el informe histopatológico. Para una adecuada interpretación de la biopsia es necesario conocer cabalmente la histología del pelo y del ciclo folicular así como la nomenclatura correspondiente. En esta sucinta revisión no se repasarán estos temas.

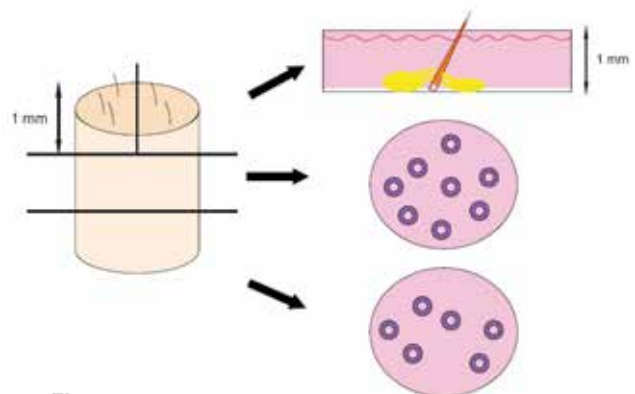


Figura 1

Técnica HoVert. La sección superior es de 1 mm y se orienta verticalmente. Las dos inferiores son horizontales y corresponden a dermis superficial y profunda (modificado de Nguyen *et al*).

Correspondencia: Sergio González B.

Correo electrónico: sgonzale@med.puc.cl

El examen histopatológico de los cortes histológicos horizontales requiere de un análisis sistemático que debe incluir al menos los siguientes puntos:

Diámetro de la muestra (4 mm)

- Número de folículos y unidades foliculares
- La mayoría de las unidades tiene 2 a 6 folículos con predominio de folículos grandes
- ¿Hay un número normal de pelos terminales (>85%) y la mayoría en fase anágena?
- ¿Hay deformaciones visibles de los folículos?
- ¿Hay inflamación y en qué zona? ¿Bulbar, suprabulbar, ístmica o infundibular?
- ¿Dónde hay fibrosis si está presente? ¿Perifolicular, cicatrices verdaderas?
- ¿Número de pelos terminales anágenos y número de pelos vellosos?

Las respuestas a estas preguntas junto con los antecedentes clínicos y el patrón de la alopecia permiten formular un diagnóstico correcto en la mayoría de los casos^{1,2,4}.

En un corte histológico horizontal de 4 mm debe haber 30 a 32 pelos terminales en dermis profunda a lo que deben sumarse unos 5 pelos vellosos. La unidad folicular corresponde a la agregación de 2 a 5 pelos terminales y 0 a 2 pelos vellosos. Un corte horizontal contiene entonces aproximadamente 12 unidades foliculares^{2,7} (Figura 2).

La proporción de pelos telógenos no debe superar el 6% en promedio (0%-15%). En la práctica se habla de pelos telógeno/catágeno, ya que tienen el mismo significado diagnóstico y por lo tanto no es necesario considerarlos separadamente en el informe.

Por ejemplo, un recuento normal de pelos se observa en efluvio telógeno; pelos pequeños (miniaturización) se observan en alopecia androgenética y un aumento de pelos telógeno/catágeno en tricotilomanía; cicatrices foliculares se observan

en todas las formas de alopecia cicatrizal. Reducción del número de folículos y depósitos de mucina se observa en alopecia mucinosa (Figura 3). Finalmente, la inflamación bulbar es característica de la alopecia areata y una suprabulbar e ístmica del liquen plano pilar. La inflamación perifolicular en dermis superficial carece de mayor significado diagnóstico.

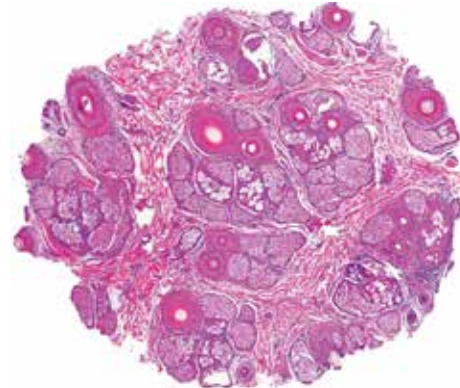


Figura 2

Corte horizontal de 4 mm que muestra folículos en anágeno y unidades foliculares en número normal. HE, 40x.

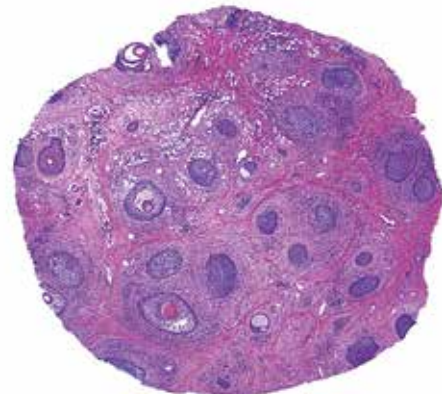


Figura 3

Corte horizontal en un caso de alopecia mucinosa que muestra reducción del número de folículos y fibrosis. HE, 40x.

Referencias bibliográficas

1. Olsen EA, Bergfeld WA, Cotsarelis G, Price VH, Shapiro J, *et al*. Summary of North American Hair Research Society (NAHRS)-sponsored workshop on Cicatricial Alopecia. Duke University Medical Center, February 10 and 11, 2001. *J Am Acad Dermatol*. 2003; 48(1): 103-110.
2. Sperling LC. Atlas of hair pathology with clinical correlation. New York, NY. The Parthenon Publishing Group, 2003.
3. Sellheyer K, Bergfeld WF. Histopathologic evaluation of alopecias. *Am J Dermatopathol* 2006; 28(3):236-259.
4. Stefanato CM. Histopathology of alopecia: a clinicopathologic approach to diagnosis. *Histopathology*. 2010; 56: 24-38.
5. Whiting DA. Diagnostic and predictive value of horizontal sections of scalp biopsy specimens in male pattern androgenetic alopecia. *J Am Acad Dermatol*. 1993; 28(5): 755-763.
6. Nguyen JV, Hudacek K, Whitten JA, Rubin AI, Seykora JT. The HoVert technique: a novel method for the sectioning of alopecia biopsies. *J Cutan Pathol*. 2011; 38(5): 401-406.
7. Sperling LC, Lupton GP. Histopathology of non-scarring alopecia. *J Cutan Pathol*. 1995; 22: 07-114.

Granuloma anular acral de inicio agudo y doloroso: Reporte de un caso

Francisco Lama D¹, Ximena Fajre W², Alex Castro M³

¹Residente de Dermatología, Universidad de Chile; ²Dermatóloga, Servicio de Dermatología, Clínica Alemana; ³Anatomopatólogo, Servicio de Anatomía Patológica, Clínica Alemana.

Paciente masculino de 68 años con antecedentes de diverticulitis del colon. Consulta por lesiones dolorosas en zonas acrales de manos de tres días de evolución asociado a artralgias generalizadas. Al examen físico destaca pápulas eritematovioláceas localizadas principalmente en pulpejos, caras laterales de dedos y palmas, algunas con tendencia a agruparse y formar placas (Figura 1). Se realiza biopsia de piel. La histopatología evidencia piel con ortoqueratosis, degeneración vacuolar perifocal de la capa basal y discreta exostosis linfocitaria. Dermis con edema, extravasación eritrocitaria focal, marcada elastosis solar e infiltrado linfohistiocitario perivascular e intersticial, con algunos granulomas mal constituidos. Con tinción de azul alcian se observa aumento de la mucina intersticial en los focos del infiltrado, siendo estos hallazgos compatibles con granuloma anular (Figura 2).

El granuloma anular (GA) es una enfermedad cutánea inflamatoria benigna de etiología desconocida. Se presenta principalmente en manos y pies, como placas anulares asintomáticas a moderadamente pruriginosas, color piel a eritematosas. La resolución espontánea ocurre generalmente dentro de dos años; sin embargo, su recurrencia es del 40%. Se reconocen cinco patrones clínicos: localizado, generalizado, perforante, subcutáneo y en parches. Histopatológicamente, el GA localizado consiste en focos de inflamación granulomatosa y alteración de colágeno. En estos focos se observa infiltración de linfocitos, histiocitos y en ocasiones células gigantes alrededor de fibras de colágeno degenerado (necrobiosis) con aumento de la mucina intersticial. Muchas veces los cambios son sutiles y solo se observa aumento de la mucina y un infiltrado linfohistiocitario con granulomas mal constituidos (forma intersticial o incompleta).

El GA puede clínicamente simular un liquen plano, picaduras de insectos, sarcoidosis, granuloma anular elastolítico de células gigantes, granuloma a cuerpo extraño, eritema multiforme y dermatosis neutrofílicas febriles agudas. Desde el punto de vista histopatológico, se plantean otras dermatitis granulomatosas incluyendo reacción granulomatosa intersticial a fármaco, granuloma anular elastolítico de células gigantes, necrobiosis lipóidica diabética, nódulo reumatoide, sarcoidosis y



Figura 1

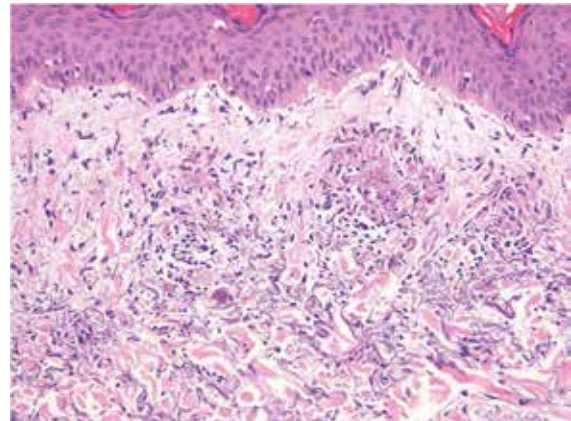


Figura 2

granulomas infecciosos. Una correlación clínico-patológica es esencial para establecer un diagnóstico definitivo.

Dentro de los tratamientos se describen corticosteroides intraleSIONAL y/o tópicos, hidroxicloroquina, nicotinamidas entre otros.

Referencias bibliográficas

- Brey NV, Malone J, Callen JP. Acute-onset, painful acral granuloma annulare: a report of 4 cases and a discussion of the clinical and histologic spectrum of the disease. *Arch Dermatol.* 2006; 142(1):49-54.
- Prendiville JS. Granuloma annulare. In: Wolff K, Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrist BA, et al. *Fitzpatrick's dermatology in general medicine.* 7th ed. New York: McGraw-Hill. 2008; 369-373.

Correspondencia: Francisco Lama D.

Correo electrónico: franciscolama@gmail.com

Surco Ungueal longitudinal asociado a Quiste Mixoide Digital: Reporte de un caso clínico

Jaime Pérez W¹, Cristián Hidalgo A², Carolina Whittle P³, Mauricio Urrutia A⁴

¹Dermatólogo, Clínica Alemana Santiago; ²Residente Dermatología, Universidad de Chile; ³Radióloga, Clínica Alemana Santiago; ⁴T.M, Laboratorio de Dermatología Clínica Alemana.

Paciente de sexo femenino de 67 años de edad, sana. Consulta por aumento de volumen en pliegue ungueal proximal del dedo medio mano izquierda de seis meses de evolución, asociado a deformidad en lámina ungueal adyacente.

La paciente relata que se manipula la lesión y que ha dado salida a secreción de líquido claro sin mal olor, en forma ocasional.

Al examen físico se advierte una tumoración indurada, eritematosa, con ulceración en la superficie, de casi 1 cm de diámetro en el pliegue ungueal proximal del dedo medio de la mano izquierda. Además se observa un surco longitudinal en lámina ungueal adyacente, de aproximadamente 1 mm de profundidad y 2 mm de ancho que compromete la lámina ungueal en su totalidad.

Con el diagnóstico clínico de Quiste Mixoide se solicita estudio imagenológico con ecografía de partes blandas que demuestra deformación de la superficie ungueal, la que se muestra acanalada en su borde radial. Dicho acanalamiento continúa hasta la matriz ungueal, en donde existe una depresión con relación a un área hipocogénica ovalada de 2,6 mm de diámetro. El informe radiológico concluye displasia ungueal con deformación secundaria a lesión compresiva de la matriz ungueal, por zona de aspecto quístico, pudiendo corresponder a un quiste mixoide en evolución.

Con el diagnóstico de Quiste Mixoide Digital se le ofrece a la paciente tratamiento con crioterapia como terapia de primera línea.

El quiste mixoide digital es un pseudoquiste que se presenta sobre la articulación interfalángica distal y la base de la uña de un dedo de la mano o del pie. "Esta lesión aparece en pacientes de edad avanzada, por lo general mayores de 60 años". Suele ser solitario, elástico y translúcido. Por su abertura puede extraerse habitualmente un líquido claro de aspecto gelatinoso. Generalmente hay antecedente de trauma previo.

Se han propuesto varios métodos de tratamiento, como escisión quirúrgica, incisión y drenaje, inyección de triamcinolona local y crioterapia.



Figura 1

Surco ungueal longitudinal

Aunque el quiste mixoide no es un diagnóstico infrecuente, una deformidad ungueal tan marcada como este caso no es habitual de ver, motivo por el cual se presenta este caso.

Correspondencia: Jaime Pérez W.

Correo electrónico: jjperezw@yahoo.es

Referencias bibliográficas

- Weedon D. Skin Pathology, 2ª ed., 511.
- Fitzpatrick, Dermatología en Medicina General, 6ª ed, 756-758.

Dermatofibrosarcoma protuberans: respecto a un caso clínico

Ester Avayú H¹, Luis Parada I¹, Paulina Peñaloza², Yamile Corredoira S³

¹Dermatóloga CRS Cordillera Norte; ²Anatomopatóloga Hospital Luis Tisné B; ³Anatomopatóloga Hospital San Borja Arriarán; ⁴Interno de Medicina, Universidad de los Andes.

Paciente masculino de 43 años, ocupación jefe de bodega, con antecedentes de alergia a penicilina, consulta en enero de 2009 por cuadro de nódulos en cuero cabelludo y frente, 10 años de evolución, que aparecieron como pequeñas pápulas que han crecido hasta convertirse en nódulos asintomáticos. Al examen físico destacaba nódulos múltiples de diferentes tamaños en cuero cabelludo y región frontal, rojiza y violácea, hasta 5 cm de diámetro, consistencia firme, superficie lisa y forma redondeada.

Se realizó biopsia incisional de nódulo de mayor tamaño donde informe anatomopatológico demostró neoplasia mesenquimatoso fusocelular, patrón estoriforme, mal delimitado, compromiso difuso en todo el espesor de la dermis. Se realizó estudio inmunohistoquímico bajo técnica inmunoperoxidasa con positividad para marcador CD 34 y negativo para marcador FXIII-a en células neoplásicas. Por lo tanto, diagnóstico fue compatible con *Dermatofibrosarcoma protuberans* (DFSP).

En septiembre se realizó tumorectomía más colgajo frontoparietal e injertos dermoepidérmicos, con biopsia final compatible con *Dermatofibrosarcoma protuberans*, márgenes libres de tumor sin linfonodos comprometidos. Durante su estadía a los siete días postoperado paciente presenta trombosis de injerto e infección de herida operatoria, por lo que tuvo que ser reintervenido para aseo quirúrgico. Evoluciona satisfactoriamente, herida operatoria en favorables condiciones, sin recidiva tumoral hasta la fecha.

El DFSP tiene una incidencia bajísima, es localmente agresivo y tiene una malignidad intermedia, en general afecta a adultos y jóvenes de mediana edad sin diferencia entre sexos. La ubicación más frecuente ocurre en el tronco en 50%-60% de los casos seguido por extremidades (20%-30%), cabeza y cuello (10%-15%). Entre los diagnósticos diferenciales se encuentran: queloides, dermatofibromas grandes, dermatomiofibroma, morfeas, neurofibromas, fibrosarcomas, tumores malignos de la vaina nerviosa. Es importante destacar la relevancia de la biopsia y la tinción de inmunohistoquímica en nuestro estudio. El CD34 positivo con FXIII negativo es muy sugerente de DFSP, ya que los dermatofibromas, por el contrario, se presentan con FXIII positivo y CD34 negativo.

Correspondencia: Ester Avayú H.

Correo electrónico: avayu_cl@hotmail.com



Figura 1

Múltiples lesiones nodulares en frente y cuero cabelludo.

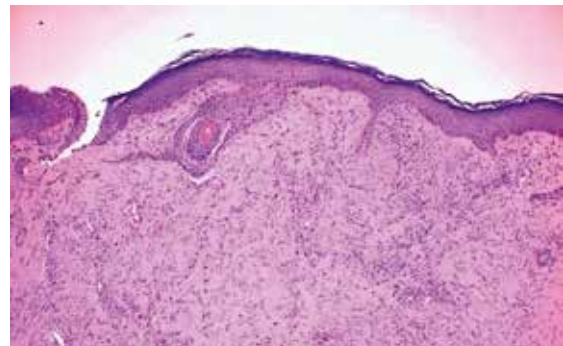


Figura 2

100x Hematoxilina-Eosina: Proliferación fusocelular con compromiso de dermis.

El tratamiento es quirúrgico con resección tumoral, en lo posible con cirugía de Mohs, ya que la característica de este tumor es tener invasión local y alta tendencia a recidivar. El seguimiento entonces es fundamental en los pacientes.

Referencias bibliográficas

- Peters CW, Hanke CW, Pasarell HA, Bennett JE. Chemosurgical reports: dermatofibrosarcoma protuberans of the face. *J Dermatol Surg Oncol.* 1982; 8(10): 823-826.
- Snow S, Gordon E, Larson P, Larson PO, Bagheri MM, et al. Dermatofibrosarcoma protuberans: A report on 29 patients treated by Mohs micrographic surgery with long-term follow-up and review of the literature. *Cancer.* 2004; 101(1):28-38.

Fascitis plantar nodular

Emilio Sudy M, Francisco Urbina G
Dermatólogos en práctica privada.

Mujer de 63 años que consultó por aumento de volumen asintomático de la planta del pie derecho, de seis meses de evolución. No existía antecedente de traumatismo previo y sus antecedentes mórbidos eran irrelevantes, aunque presentaba sobrepeso.

Al examen mostraba un nódulo subcutáneo indoloro, de aproximadamente 1 cm de diámetro y consistencia blanda, recubierto por piel normal (Figura 1).

Se solicitó ecografía de partes blandas de la lesión, que reveló un engrosamiento hipoecogénico de la fascia plantar en su tercio medio, de 6,6 mm de diámetro, con caracteres de una fascitis plantar nodular (Figura 2). Derivada a traumatólogo, fue tratada con antiinflamatorios y plantillas, mostrando mejoría.

La fascitis plantar es un proceso degenerativo de la fascia debido a roturas mínimas de la aponeurosis plantar, originando inflamación y engrosamiento de curso crónico. Se debe principalmente a causas mecánicas degenerativas, incluyendo alteraciones anatómicas del pie (pie plano, pie cavo, pronación exagerada del retropié, asimetría de miembros), obesidad, calzado inadecuado, entrenamiento en superficies irregulares o duras. En este caso las lesiones son generalmente unilaterales. Cuando son bilaterales se debe sospechar alguna enfermedad inflamatoria sistémica, tal como artritis reumatoide, psoriásica o espondiloartritis anquilosante. Se presenta con mayor frecuencia en varones de 40 a 60 años, habitualmente deportistas que sobrecargan las estructuras plantares, como por ejemplo, tenistas y corredores. Usualmente el cuadro es doloroso, o más raramente se presenta en forma de un nódulo asintomático, debido a fenómenos crónicos de cicatrización como en nuestra paciente.

La ecografía muestra imágenes ecolúcidas.

El diagnóstico diferencial debe plantearse con la fibromatosis plantar, proliferación fibrosa benigna de la fascia que se puede presentar con un nódulo único o múltiples, y con la lipomatosis simétrica benigna adquirida, que es una rareza.



Figura 1

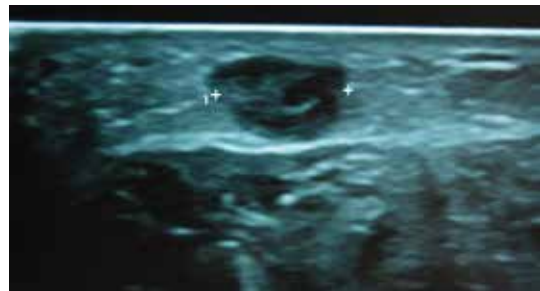


Figura 2

El tratamiento consiste en el uso del calzado adecuado, ejercicios de elongación previos a la práctica de deportes, mantener un peso adecuado, uso de plantillas y antiinflamatorios. Otros tratamientos incluyen las infiltraciones de corticoides o cirugía.

Referencias bibliográficas

- Ortiz E. Plantalgias medias. Rev Asoc Argent Ortop Traumatol. 2009; 74(2):176-203.
- Urbina F, Herane MI, Contreras L. Fibromatosis plantar. Tratamiento con corticoide intralesional. Arch Argent Dermatol. 1997; 47: 85-90.

Correspondencia: Francisco Urbina G.
Correo electrónico: fcourbina@hotmail.com

Hidroadenoma Papilífero

Daniela Saavedra R¹, María Adriana Castrillón V², Ana María Matamala C³

¹Dermatólogo, Hospital Clínico de la Universidad de Chile; ²Becada dermatología, Universidad de Chile; ³Interna de Medicina, Universidad de Chile.

Paciente de sexo femenino, de 40 años de edad, sin antecedentes mórbidos de importancia, consulta por aumento de volumen en región vulvar, de crecimiento progresivo, de cinco años de evolución. Al examen físico presenta un nódulo eritematoso, firme, ulcerado, de 1 cm de diámetro, ubicado en cara interna del labio mayor derecho. Se realiza la extirpación quirúrgica y el análisis histopatológico resulta compatible con Hidroadenoma Papilífero.

El Hidroadenoma Papilífero es una neoplasia benigna, quística y papilar, poco frecuente, derivada de las glándulas apocrinas. Se presenta casi exclusivamente en mujeres caucásicas, en edad reproductiva y postmenopáusicas. Aparece generalmente en la región vulvar, en cara interna de labios mayores o surco interlabial. Pueden aparecer también en horquilla vulvar, periné y región perianal. La localización extragenital es rara, aunque se han descrito casos en cuero cabelludo, párpados, pabellón auricular, nariz, tronco, muslos y axilas, en los que se denomina Hidroadenoma Papilífero Ectópico.

Clínicamente se presentan como un nódulo solitario, de hasta 1 centímetro de diámetro, bien delimitado, firme, no adherente, cubierto por piel normal, ocasionalmente translúcido o ulcerado. Generalmente es asintomático, salvo en casos de úlceras, que puede generar dolor, sangrado o prurito, pudiéndose plantear como diagnóstico diferencial un carcinoma.

Histológicamente es una lesión sólida o sólido-quística bien circunscrita, confinada en la dermis. Presenta múltiples prolongaciones papilares irregulares que protruyen en la luz de espacios quísticos tapizados por un epitelio columnar compuesto por células altas eosinófilas, con núcleos ovales pálidos cercanos a la base, que evidencian secreción por “decapitación” como la observada en glándulas apocrinas. Las papilas tienen un eje central y dos capas de células, una de células columnares claras con un núcleo basal, que descansan sobre una fila de células cuboidales mioepiteliales. Las estructuras papilares están interconectadas en un patrón trabecular. El estroma de tejido conectivo que rodea estas estructuras contiene un infiltrado inflamatorio linfoplasmocitario.

Dentro de los diagnósticos diferenciales del Hidroadenoma Papilífero se encuentran los hemorroides externos trombosados,

Correspondencia: Daniela Saavedra R.

Correo electrónico: danieladermato@gmail.com



Figura 1

Nódulo ulcerado labio mayor derecho.

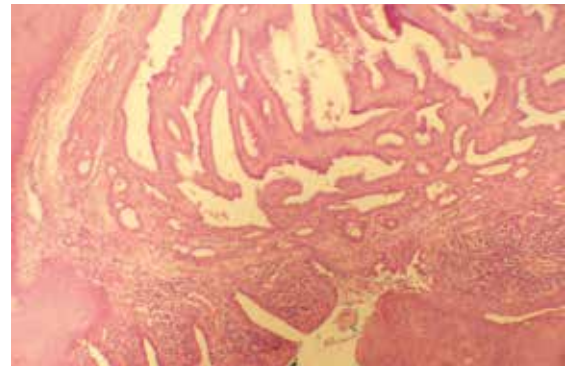


Figura 2

Foto histológica hidroadenoma papilífero, H-E 10x.

abscesos anales, condilomas, abscesos de Bartolino y carcinoma epidermoide.

El tratamiento consiste en realizar una biopsia escisional, con el objetivo de realizar el diagnóstico, tratamiento y descartar malignidad.

Referencias bibliográficas

- Queipo F., Pardo J. Hidradenoma papilífero anal: presentación de un caso y revisión de la literatura. *Rev Esp Patol.* 2010; 43(4):233–235.
- Daniel F, Mahmoudi A, de Parades V, Fléjou JF, Atienza P. An uncommon perianal nodule: hidradenoma papilliferum. *Gastroenterol Clin Biol.* 2007 Feb; 31(2):166-8

Penfigoide Gestacional “herpes gestationis”

Mauricio Sandoval O¹, Cristián Navarrete D², Gabriela Araya C¹, Sergio González B³

¹Departamento de Dermatología, Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile, Chile, Interno de Medicina; ²Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile, Chile; ³Departamento de Dermatología, Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile, Chile.

Paciente de 31 años, sexo femenino, sin antecedentes mórbidos; cursando embarazo de 26 semanas de edad gestacional. Consulta por cuadro de cuatro semanas de evolución de lesiones pruriginosas en extremidades inferiores que luego confluyen y se extienden hacia el abdomen con mala respuesta a terapia con antihistamínicos orales y corticoides tópicos.

Al examen físico destacan múltiples habones, algunos confluentes y bulas tensas en collarete en extremidades inferiores y habones en abdomen.

Se plantea Penfigoide Gestacional (PG) versus Erupción Polimorfa del Embarazo y se solicita estudio histológico con inmunofluorescencia directa (IFD). Por alta sospecha diagnóstica se inicia tratamiento con hidrocortisona intravenosa 50 mg cada 8 horas. El resultado de la biopsia resulta compatible con el diagnóstico planteado, observándose en la IFD depósito de C3 lineal en membrana basal. La paciente evoluciona favorablemente y es dada de alta con corticoides orales y control ambulatorio por equipo de dermatología y de obstetricia para vigilancia de la unidad feto-placentaria.

El PG es una enfermedad autoinmune, donde se generan anticuerpos contra el colágeno XVII de la membrana basal, antígeno compartido por la piel y la placenta. Tiene incidencia de 1/50.000 embarazos, y se caracteriza por tener implicancias para la unidad feto-placentaria; pudiendo producir compromiso cutáneo neonatal, síndrome de parto prematuro y restricción de crecimiento intrauterino.

La enfermedad típica se desarrolla en el segundo o tercer trimestre. Se presenta con intenso prurito e inicialmente con pápulas y placas urticariales en abdomen, característicamente en región periumbilical con propagación centrífuga y luego con bulas tensas. No compromete cara ni mucosas.

En la biopsia se observan bulas subepidérmicas a la microscopía convencional. La IFD es el *Gold Standard* en el diagnóstico de PG y muestra depósito de C3 lineal con o sin depósito de IgG en banda o a lo largo de la membrana basal.

El tratamiento incluye corticoides como piedra angular; tetraciclinas, dapsona, nicotinamida e inmunoglobulina intravenosa

Correspondencia: Mauricio Sandoval O.

Correo electrónico: msandovalosesses@yahoo.com



Figura 1

Múltiples habones, algunos confluentes y bulas tensas en collarete en extremidades inferiores.

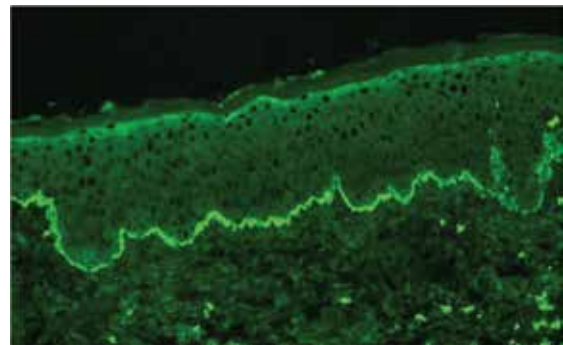


Figura 2

IFD: Depósito de C3 lineal en membrana basal.

en dosis alta con o sin ciclosporina y plasmaféresis. Para controlar el prurito pueden usarse antihistamínicos.

Se presenta este caso porque a diferencia de la forma habitual, esta enfermedad se inició en extremidades y se propagó centrípetamente.

Referencias bibliográficas

- Ambros-Rudolph CM. Dermatoses of pregnancy - clues to diagnosis, fetal risk and therapy. *Ann Dermatol.* 2011; 23(3):265-275.
- Alarcón D, Alarcón F, Alarcón R, Aravena F, Delgado C. Penfigoide gestacional: A propósito de un caso clínico y revisión de la literatura. *Rev. Chilena Dermatol.* 2011; 27(1):62-70.

Poroqueratosis de Mibelli: a propósito de un caso

Javier Arellano L¹, Patricia Alfaro C², Ximena Vargas R³

¹Residente Dermatología, Universidad de Chile; ²Médico integral; ³Dermatología, Complejo de Salud San Borja Arriarán.

Paciente de sexo masculino, 35 años de edad, sin antecedentes mórbidos relevantes. Consulta por lesión solitaria ubicada en la pierna izquierda de dos años de evolución, asintomática. Al examen se observa placa anular eritematosa algo descamativa, con borde levemente solevado más hiperqueratósico y con centro más claro. Se realiza biopsia que informa: acantosis, hipergranulosis e infiltrado perivascular superficial, con focos de paraqueratosis en columna, que se relacionan con focos de disqueratosis, vacuolización citoplasmática e hipergranulosis focal, concordante con Poroqueratosis de Mibelli.

Se inició tratamiento con imiquimod 5% tres veces por semana por dos meses con resolución completa de la lesión.

Las poroqueratosis son un grupo de dermatosis producidas por la hiper proliferación clonal de los queratinocitos, de herencia autosómica dominante o esporádica, con una mayor incidencia en hombres y en pacientes menores de 30 años. Las lesiones cutáneas varían en apariencia y distribución, aunque la característica distintiva en todas las formas es la presencia de una laminilla cornoide en la histopatología.

Se han descrito cinco variantes clínicas de poroqueratosis: clásica o de Mibelli, lineal, punctata, diseminada superficial actínica y diseminada palmo plantar.

La Poroqueratosis de Mibelli (PM) se presenta a cualquier edad. Clínicamente se observan pápulas o placas de color café, hiperqueratósicas o verrucosas, de forma anular o irregular, con atrofia central, borde solevado y delimitadas por un característico surco longitudinal. Generalmente se ubican en forma localizada, principalmente en las regiones extensoras de las extremidades, aunque pueden localizarse en cualquier área. También se describen formas diseminadas, habitualmente post inmunosupresión.



Figura 1

Placa anular eritematosa algo descamativa, con borde solevado de aprox. 1,5 cm.

La PM tiene un riesgo de malignización de 7,5% (carcinoma de células escamosas, basales y enfermedad de Bowen), por lo que deben ser tratadas. El riesgo de malignización es mayor en las lesiones de gran tamaño, de largo tiempo de evolución, ubicadas en áreas de piel no fotoexpuesta, en pacientes de edad avanzada y en inmunosuprimidos.

Existen múltiples alternativas de tratamiento entre las cuales se encuentran el 5-fluoracilo tópico al 5%, imiquimod tópico al 5%, retinoides orales, láser, crioterapia, dermabrasión, terapia fotodinámica y manejo quirúrgico.

Correspondencia: Javier Arellano L.
Correo electrónico: javier_al20@hotmail.com

Referencias bibliográficas

- Levitt J, Emer JJ, Emanuel PO. Treatment of porokeratosis of mibelli with combined use of photodynamic therapy and Fluorouracil cream. Arch Dermatol. 2010; 146(4):371-373.
- Palleschi GM, Torchia D. Porokeratosis of Mibelli and superficial disseminated Porokeratosis. J Cutan Pathol. 2008; 35(2):253-255.

Síndrome de Maffucci

Ligia Aranibar D¹, Marcelo Ruiz O², Ximena Wortsman C³

¹Servicio de Dermatología, Hospital Clínico Universidad de Chile, Hospital Luis Calvo Mackenna; ²Becado, Servicio de Dermatología, Hospital Clínico Universidad de Chile; ³Servicio de Radiología Clínica Servet, Hospital Clínico Universidad de Chile.

Paciente de 10 años, sexo femenino, con antecedente de fractura femoral derecha a los 5 años que requirió manejo ortopédico. Presenta al nacimiento lesiones violáceas en palma derecha, a las que progresivamente se agregan nuevas lesiones similares en palmas, tronco y pie izquierdo, asociado a aumento de volumen en dedo medio y codo izquierdos.

Al examen se palpan nódulos indurados en extremidades superiores, asociado a asimetría de extremidades, talla baja, brazo y antebrazo derecho curvo, angulación del dedo medio izquierdo, pierna y pie derecho más cortos.

Radiológicamente se observan múltiples encondromas en falanges y metacarpianos de mano izquierda, y a lo largo de ambas extremidades superiores. El ultrasonido muestra encondromas múltiples asociados a malformación vascular arteriovenosa palmar derecha, de moderado a alto flujo. La resonancia magnética evidencia lesiones subcutáneas con características de hemangiomas. Hallazgos concordantes con Síndrome de Maffucci.

El Síndrome de Maffucci se caracteriza por la formación de hemangiomas o linfangiomas asociados a encondromas múltiples (tumores benignos de cartílago). Se considera un desorden de origen mesodérmico, con menos de 200 casos reportados. No tiene predilección por raza o sexo. Debuta en promedio a los 4-5 años y en un 25% está presente al nacimiento. Se considera una condición no hereditaria. Los hemangiomas y los encondromas tienden a ubicarse en extremidades, pero pueden tener diferentes localizaciones. Las consecuencias clínicas de la encondromatosis son el riesgo de transformación maligna, talla baja, escoliosis, y fracturas patológicas.

Se ha asociado a una variedad de tumores benignos y malignos de órganos internos. La asociación con malignidad alcanza el 37%. El Condrosarcoma es el tumor maligno más encontrado. Otras neoplasias asociadas incluyen: astrocitomas, tumores ováricos y pancreáticos, hemangiosarcomas y linfangiosarcomas.

El pronóstico es bueno si no hay transformación maligna. El crecimiento tumoral es paralelo al del niño y se debe sospechar malignidad ante el crecimiento de los encondromas posterior al cese del crecimiento esquelético.

Correspondencia: Ligia Aranibar D.

Correo electrónico: iaranibar@gmail.com

El principal diagnóstico diferencial es la Enfermedad de Ollier, la que se presenta con encondromas, pero sin hemangiomas.



Figura 1

Alteraciones óseas en ambas manos y piernas, con encondromas en las manos que coincidían con la localización de los hemangiomas.



Figura 2

Presencia de tumor subcutáneo y hemangiomas en cara interna del brazo derecho.

Referencias bibliográficas

- Pansuriya T, Kroon H, Bovée J. Enchondromatosis: insights on the different subtypes. *Int J Clin Exp Pathol.* 2010; 3(6):557-569.
- Abdelmalek M, Stanko C. Recurrent Chondrosarcoma of the Right Skull Base in a Patient with Maffucci Syndrome. *Am J Clin Dermatol.* 2008; 9(1):61-65.

Tóxina Botulínica en Péfigo Familiar Benigno: A propósito de un caso.

Natacha Quezada G, Pedro Jaramillo Z, Luis Mondaca C.

Departamento de Dermatología, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile..

El Péfigo Familiar Benigno o Enfermedad de Hailey Hailey es una enfermedad ampollar hereditaria, autosómica dominante con mutación en gen ATP2C1 localizado en el cromosoma 3q21-24. Este gen codifica una proteína ATPasa (hSPCA1 o human secretory pathway Ca-Mg ATPasa) asociada a canales de calcio y magnesio del aparato de Golgi, las que al alterarse junto con factores epigenéticos conducen a la pérdida de la integridad celular epidérmica a nivel de hemidesmosomas o acantólisis.

La incidencia del Péfigo Familiar Benigno es de 1:50000, manifestándose habitualmente después de los 10 años y antes de la 3ª a 4ª década de la vida. Clínicamente se caracteriza por afectar zonas flexurales, produciendo vesículas, erosiones, pústulas y placas eritematosas que pueden ser escamosas, erosivas o vegetantes. El compromiso mucoso es extremadamente infrecuente. Las lesiones suelen ser gatilladas por el sudor, calor, traumas mecánicos, infecciones y UVB^{1,2}.

Debido a la refractariedad de las lesiones, múltiples tratamientos tópicos y sistémicos se han descrito en la literatura para esta patología, enfocados principalmente a controlar los brotes de la enfermedad, minimizando los factores agravantes de esta afección, como por ejemplo la hiperhidrosis^{3,4}.

La toxina botulínica tipo A es utilizada desde hace varios años con fines cosméticos y no cosméticos. Dentro de estos últimos es ampliamente conocida su utilización en el tratamiento de la hiperhidrosis localizada⁵⁻⁷.

En la última década, algunos autores (Lapierre⁸, en el 2001 Konrad⁹ y en el 2008 Koeyers¹⁰) han planteado el uso de la toxina botulínica tipo A como coadyuvante en la terapia de Péfigo Familiar Benigno Crónico, pensando en el control de la hiperhidrosis como un elemento contribuyente a la persistencia y agravamiento de las lesiones.

Presentamos el caso de un paciente sexo masculino de 51 años de edad, sin antecedentes mórbidos de importancia, portador de Péfigo Familiar Benigno desde los 20 años de edad, con estudio histopatológico compatible. Al examen físico

presentaba placas erosivas vegetantes y fisuras profundas en axilas y zona inguinal, asociado a una marcada impotencia funcional y limitando en forma importante la abducción de sus extremidades superiores. El paciente realizó varias terapias (corticoides, antibióticos tópicos, tacrolimus 0,03% y 0,1% y acitretín 25 mg/día) sin lograr una respuesta clínica satisfactoria.

Debido a la intensidad de las lesiones y refractariedad a tratamientos convencionales, se opta por la aplicación de toxina botulínica A con la técnica de mesoterapia 1 o 2 U por punto con un total de 50U por axila, obteniéndose una respuesta clínica favorable en las axilas, pero sin una resolución completa de la lesión a pesar de tener parte de la piel sana en área central. Es importante destacar la recuperación funcional y el retorno del paciente a las actividades de la vida diaria posterior al uso de la toxina.

En la literatura existen aproximadamente 12 casos publicados de pacientes con Hailey Hailey tratados con toxina botulínica en la zona axilar e inguinal. En ellos se describe una buena respuesta clínica con inyecciones periódicas de toxina botulínica, consiguiendo el control satisfactorio de la actividad de la enfermedad.

Al no existir tratamientos estandarizados, consensos o pautas para el manejo del Péfigo Familiar Benigno, nos parece de gran importancia la comunicación del presente caso, en el cual el uso de toxina botulínica permitió una mejoría significativamente mayor a la obtenida con tratamientos convencionales¹¹.

Correspondencia: Natacha Quezada G.

Correo electrónico: natachaq@yahoo.es



Figura 1

Axila derecha antes del tratamiento.
En discreta flexión por incapacidad.



Figura 2

Axila derecha un mes después de la aplicación de 50U de TB tipo A; observe el centro con piel sana.

Referencias bibliográficas

1. Szigeti R, Kellermayer R. Autosomal Dominant Calcium ATPase disorders. *J of Invest Dermatol.* 2006; 126(11):2370-2376.
2. Mashiko M, Akiyama M, Tsuji-Abe, Shimizu H. Bacterial infection-induced generalized Hailey-Hailey disease successfully treated by etretinate. *Clinical and Experimental Dermatology.* 2005; 31(1):57-59.
3. Hurd DS, Johnston C, Bevins A. A case report of Hailey-Hailey disease treated with alefacept (Amevive). *Br J Dermatol.* 2008; 158(2):399-401.
4. Hallett M. How does botulinum toxin work? *Ann Neurol.* 2000; 48(1):7-8.
5. Tamura B, Cucé L. Comparação da resposta imunológica à toxina botulínica tipo a na pele antes e após o tratamento da hiperidrose axilar. *Surgical & Cosmetic Dermatology* 2009; 1(4):151-157.
6. Feily A, Fallahi H, Zandian D, Kalantar H. A succinct review of botulinum toxin in dermatology; update of cosmetic and non cosmetic use. *Journal of Cosmetic Dermatology.* 2011; 10(1):58-67.
7. Tamura BM, Cucé LC, Souza RL, Levites J. Plantar Hyperhidrosis and pitted keratolysis treated with botulinum toxin injection. *Dermatol Surg.* 2004; 30(12):1510-1504.
8. Lapiere JC, Hirsch A, Gordon KB, Cook B, Montalvo A. Botulinum toxin type A for the treatment of axillary Hailey-Hailey disease *Dermatol Surgery.* 2000; 26(4):371-374.
9. Konrad H, Karamfilov T, Wollina U. Intracutaneous botulinum toxin A versus ablative therapy of Hailey-Hailey disease - a case report. *J Cosmet Laser Ther.* 2001; 3(4):181-184.
10. Koeijers WJ, Van der Geer S, Krekels G. Botulinum toxin type A as an adjuvant treatment modality for extensive Hailey-Hailey disease. *J Dermatol Treat.* 2008; 19(4):251-254.
11. López-Ferrer A, Alomar A. Botulinum toxin a for the treatment of familial benign pemphigus. *Actas Dermosifiliogr.* 2012; 103(6):532-535.

Glosario semiológico en Dermatología (VI)

Ester Avayú¹, Francisco Urbina², Emilio Sudy², Margarita Enberg³

¹Dermatóloga CRS Cordillera Oriente Peñalolén, Clínica Indisa, Docente Universidad de Chile, Sede Oriente; ²Dermatólogo en práctica privada, Santiago; ³Médico Internista, centro médico MEDNOR, Antofagasta.

El glosario semiológico en Dermatología es la recopilación parcelada de una gran cantidad de lesiones, signos, epónimos, analogías y comparaciones con las que se describen los diversos procesos de nuestra especialidad.

Alopecia: término acuñado por Saboureaud, derivado del griego 'alopex' que significa zorro, y originado en el hecho que este animal pierde su pelo dos veces al año (el de verano en otoño y el de invierno en primavera). Se emplea para describir diversas formas de caída de pelo.



Cabellos irregularmente irregulares: descripción curiosa empleada para referirse a la tricotilomanía, en la que se observan pelos de distintas longitudes distribuidos en una placa de forma irregular.

Chancro fagedénico: chancro sifilítico que muestra una rápida evolución gangrenosa.



Cicatrices en papel de fumar: las cicatrices tras traumatismos son atróficas y pueden ampliarse después de la curación. Se producen en el síndrome de Ehlers-Danlos. También se les denomina cicatrices en boca de pez.



Cutis romboidal de la nuca: piel gruesa con pliegues profundos y geométricos en la región de la nuca, producidos por daño solar crónico.



Dermatitis cenicienta: considerada una variedad macular del liquen *ruber* plano, muestra máculas hiperpigmentadas de color ceniza con un halo eritematoso. Las lesiones son irregulares y se localizan principalmente en el tronco. Fue descrita en 1957 por Oswaldo Ramírez del Salvador en una serie de pacientes descritos como 'Los cenicientos'.

Escarcha urémica: depósito pálido de cristales blancos sobre la piel (por alteración del sudor ecrino). Se produce por uremia elevada.

Exantema: del griego 'exanthein', florecer o brotar. Se emplea para describir un brote de lesiones diseminadas en la piel.

Fenómeno de Brocq: aparición de una hemorragia subepidérmica tras raspado de una lesión de liquen plano, en contraste con los puntos del rocío sanguinolento de Auspitz, que aparecen tras el raspado de lesiones de psoriasis.

Fenómeno de Castling: término derivado de la jugada de ajedrez denominada 'enroque' en que se reposicionan el rey y la torre. Se refiere al crecimiento de pelo en áreas contralaterales o diferentes a las tratadas con inmunoterapia tópica en un proceso alopecico.

Glabra: del latín *glaber* que significa calvo, se emplea para describir zonas de piel sin pelos, como dedos, palmas y plantas, labios, labios menores y pene.

Lesiones de Bywaters: pápulas purpúricas que se observan generalmente en los pulpejos de los dedos en la vasculitis leucocitoclástica.

Lesiones de Janeway: máculas hemorrágicas indoloras localizadas en palmas y plantas que se producen en la endocarditis infecciosa.



Liquenificación: por rascado frecuente, la piel aumenta de espesor con acentuación de los pliegues cutáneos. Estos delimitan espacios de piel de configuración romboidal, con una coloración violácea y brillante. Los líquenes resultan de la asociación simbiótica entre hongos y algas. Entre sus diversas variedades, los talos crustáceos epilíticos crecen firmemente adheridos a la superficie de rocas, con múltiples porciones o areolas de formas poligonales.

Máscara biliar: melasma de causa no habitual secundario a enfermedad hepática.

Morbiliforme: de aspecto similar al sarampión.



Nevo en bañador: nevo pigmentado gigante y congénito que abarca grandes superficies corporales, especialmente a nivel del tronco, con lesiones de diversos tamaños, con variaciones en su tonalidad y generalmente pilosas.



Queloides: por un proceso de reparación anómala del tejido conectivo ante traumas variables, se desarrolla una lesión sobreelevada de consistencia firme que emite prolongaciones fibrosas irregulares que sobrepasan la zona del traumatismo. Su denominación proviene del griego 'chele', que significa cangrejo.

Signo de Crocq: retorno sanguíneo lento e irregular que se produce desde la periferia hacia el centro de un área blanquecina inducida por compresión de la piel. Es característico pero no específico de acrocianosis.

Signo de Grinspan: la queilitis lúpica desborda desde el bermellón del labio sobre la piel; consideración importante en el diagnóstico diferencial con otras queilitis.



Signo de la caja de cerillas: el paciente trae una caja con "suspuestos parásitos" que ha extraído de su piel. Se ve en delirio parasitario.

Acné Pseudo-fulminans de localización atípica: presentación de un caso y revisión de la literatura

Claudia Ramírez B¹, Walter Gubelin H^{1,3}, Laura Giesen F²

¹Dermatólogo Centro Médico Skinmed; ²Médico Cirujano; ³Departamento de Dermatología. Universidad de los Andes.

El acné es una enfermedad inflamatoria crónica de la unidad pilosebácea, de expresión clínica polimorfa y de etiología multifactorial, considerado como una de las enfermedades cutáneas más frecuentes en la práctica dermatológica, que suele presentarse en adolescentes.

El acné fulminans es una variedad poco frecuente de acné, considerado como una de las formas más severas de presentación de acné nodular, que predomina en hombres adolescentes, más frecuentemente en el tronco. Suele ser de inicio agudo y se caracteriza por la presencia de lesiones cutáneas dolorosas y ulcerativas, asociadas a síntomas sistémicos y alteraciones de laboratorio.

Existe una variante menos severa que el acné fulminans, también conocida como acné pseudo-fulminans, que a pesar de ser una manifestación severa de acné, se asocia a un menor compromiso sistémico y suele precipitarse con el uso de isotretinoína oral.

A continuación se presenta el caso de un hombre adolescente que evoluciona con un acné pseudo-fulminans de localización atípica.

Caso clínico

Paciente de sexo masculino, de 15 años de edad, que consulta por acné inflamatorio moderado (según la clasificación propuesta por el grupo de trabajo chileno de acné)¹ de 18 meses de evolución que en los últimos seis meses se había hecho muy severo¹, presentando varias lesiones inflamatorias profundas y algunos pseudoquistes. Refiere intenso dolor en zonas afectadas. No tiene antecedentes de enfermedades dermatológicas ni sistémicas, ni uso de medicamentos. Dentro de los antecedentes familiares destaca acné severo del padre tanto en la adolescencia como en la edad adulta, quien presentaba lesiones nódulo quísticas en tórax y zona inguinal de forma intermitente, sugiriendo una forma de acné asociado a hidrosadenitis supurativa (acné inverso).

Al examen físico dermatológico presentaba seborrea, múltiples comedones abiertos y cerrados, pápulas, pústulas y nódulos localizados principalmente en la cara (frente, aspectos laterales de la cara y zona mandibular principalmente), cuello y parte alta del tronco: hombros y región supraclavicular (Figura 1). Además presentaba algunas lesiones quísticas y escasas cicatrices atróficas e hipertróficas en las áreas descritas. Presentaba en forma relevante dolor espontáneo e intenso al tocar las zonas afectadas, síntoma que había aumentado en los últimos días.



Figura 1

Se plantea el diagnóstico de acné inflamatorio severo y se indica isotretinoína oral 20 mg/día, correspondiendo a 0,33 mg/kg de peso/día. A las tres semanas de haber iniciado el tratamiento presenta exacerbación de las lesiones, indicándose pulso de corticoides orales y roxitromicina vía oral. Dada la persistencia del cuadro, se decide complementar el tratamiento con una sesión de terapia fotodinámica en cara y cuello. Dicha terapia se realizó con metil aminolevulinato, 90 minutos de incubación y luz roja (8 minutos, 37 J/cm²). El procedimiento fue bien tolerado en el rostro, pero en el cuello fue imposible de completar por dolor extremo durante la irradiación.

Correspondencia: Claudia Ramírez B.

Correo electrónico: Claurb78@hotmail.com

El paciente mostró una mejoría notable en la cara con disminución de la seborrea y de las lesiones inflamatorias. Las lesiones del cuello, sin embargo, no mostraron mejoría por lo que se decide agregar dapsona vía oral, en dosis de 100 mg al día, tras lo cual el paciente siguió presentando mejoría de las lesiones faciales. A los 18 días de terapia con dapsona se produce empeoramiento súbito de las lesiones del cuello, apareciendo en pocos días zonas fluctuantes con tractos sinusales y con sensibilidad extrema al tacto (imposibilitando realizar drenajes de las lesiones) y acompañado de impotencia funcional y alteración en el dormir.

Dentro de los exámenes de laboratorio destaca anemia moderada, leucocitosis con desviación izquierda y alza moderada de la VHS, así como leve hiperbilirrubinemia de predominio no conjugada e hipoalbuminemia.

Se decide su hospitalización para drenaje quirúrgico de los quistes bajo sedación, dando salida a abundante líquido purulento, hemático y necrótico. La piel del cuello estaba muy adelgazada y se laceraba fácilmente a la presión, expulsando abundante material necrótico purulento y dando origen a orificios crateriformes con lenguetas de piel en sus bordes, que estaban comunicados con tractos sinusales. Debido a las características de las lesiones, su exacerbación con el uso de isotretinoína oral y las alteraciones de los exámenes de laboratorio se plantea el diagnóstico de acné pseudo-fulminans del cuello y se decide suspender la isotretinoína oral y la dapsona e iniciar tratamiento con deflazacort 30 mg cada 12 horas v.o por 14 días, moxifloxacino 400 mg/día v.o. por siete días y monitoreo de parámetros inflamatorios.

El paciente presenta mejoría paulatina de las lesiones del cuello y de los parámetros de laboratorio. Se realiza una disminución gradual de los corticoides orales (15 mg a la semana), y se reintroduce la isotretinoína oral en dosis bajas (10 mg dos veces por semana) y de forma muy escalonada, a partir de tres semanas de haberse suspendido los corticoides. Se repite la sensibilización fotodinámica ya descrita en el cuello, con evidente mejoría de las lesiones inflamatorias, pero con aparición de lesiones cicatriciales hipertóxicas secundarias.

Discusión

El acné es una enfermedad inflamatoria crónica de la unidad pilosebácea, que afecta cerca de un 70% a 85% de la población general, predominando en la adolescencia. Suele presentarse entre los 10 y 17 años en mujeres y entre los 14 y 19 años en hombres, con tendencia a empeorar en épocas de invierno y otoño². En la adolescencia tiende a predominar en hombres y en la edad adulta en mujeres (12% mujeres y 3% hombres con acné). Suele ser de curso autolimitado, persistiendo solo 7% a 17% de los casos a los 25 años, los cuales tienen mayor riesgo

de presentar secuelas cicatriciales a largo plazo. Cerca de un 20% de los casos son de presentación severa, siendo estos últimos más frecuentes en hombres^{3,4}.

La etiopatogenia es multifactorial, siendo el factor genético el principal factor determinante, dado que en un 45% de los casos uno o ambos padres tienen antecedentes de acné y hay una elevada concordancia entre gemelos monocigotos. Es por esto que en la actualidad se considera como una enfermedad de herencia autosómica dominante, con penetrancia incompleta, en donde el suceso patológico central sería la formación e inflamación de los comedones, modulada tanto por factores hormonales, foliculares, infecciosos e inflamatorios.

Clínicamente se caracteriza por la presencia de lesiones no inflamatorias, como comedones, que pueden ser tanto abiertos como cerrados, lesiones inflamatorias, como pápulas eritematosas, pústulas, nódulos y pseudoquistes, y por lesiones cicatriciales. Estas lesiones suelen distribuirse en aquellas áreas con mayor densidad de folículos sebáceos como la cara y el tronco superior^{2,3,5}.

El acné fulminans, también conocido como acné maligno, fue descrito en 1958 por Burns y Colville como acné conglobata ulcerativo febril agudo⁶. Es una variedad poco frecuente de acné, considerada como una de las formas más severas de acné nodular, asociado a síntomas sistémicos. Suele ser de inicio agudo y predominar en hombres adolescentes en la segunda década de la vida, sin antecedentes familiares de la enfermedad^{7,8}. A pesar de que suele ser clínicamente similar al acné conglobata, se diferencia de éste por ser de inicio más explosivo, presentar lesiones ulcerativas y costrosas características, tener menos nódulos y comedones polimorfos, respetar la cara y en general no afectar el cuello y presentar con mayor frecuencia síntomas sistémicos asociados.

La etiología aún es desconocida, sin embargo se postula una reacción inmunológica severa en respuesta a la elevada concentración de antígenos de *Propionibacterium acnes*, asociado a factores genéticos y hormonales, que pudiesen explicar su mayor incidencia en hombres adolescentes.

Se caracteriza por la aparición súbita y masiva de pústulas y placas inflamatorias, sensibles y friables, con costras hemorrágicas, que evolucionan a úlceras necróticas con secreción purulenta, que dan origen a cicatrices hipertróficas, con eventual presencia de tractos sinusales, asociado a síntomas generales como fiebre, astenia, baja de peso, poliartalgias, mialgias, eritema nodoso, dolor óseo, secundario a una osteólisis aséptica y/o hepatoesplenomegalia⁷.

Radiológicamente es posible evidenciar las lesiones líticas en el hueso, que en general son lesiones de buen pronóstico, que suelen no dejar secuelas y en caso contrario, solo producir alteraciones leves como esclerosis e hiperostosis⁹.

Las lesiones predominan en tronco, tanto en la espalda como en el pecho, con tendencia a respetar la cara. Las recurrencias con un tratamiento adecuado son muy infrecuentes.

Dentro de los exámenes de laboratorio destaca un aumento de la VHS y de la PCR, leucocitosis, anemia, elevación de las enzimas hepáticas, elevación de las gammaglobulinas y complejos inmunes circulantes^{2,7,10,11}.

Desde el punto de vista histológico, las lesiones suelen afectar la dermis superficial y profunda, con lesiones características como ulceración epidérmica, infiltrado inflamatorio granulomatoso denso, focos de necrosis, hemorragia y destrucción de folículos pilosebáceos¹².

El acné fulminans suele no responder al tratamiento convencional del acné vulgar, siendo el tratamiento de elección, la combinación de glucocorticoides sistémicos, antibióticos orales y retinoides sistémicos como la isotretinoína oral, con control seriado de los parámetros inflamatorios. En el caso de las cicatrices hipertróficas tardías se recomienda el tratamiento con corticoides intralesionales^{11,13}. La combinación de dapsona e isotretinoína ha reportado ser efectiva en el tratamiento de estos pacientes, sobre todo en presencia de un acné fulminans asociado a eritema nodoso^{5,10,14}.

Existe una variante menos severa que el acné fulminans, también conocida como acné pseudo-fulminans descrita por Moreno Giménez *et al*¹⁵, que también se caracteriza por la presencia de lesiones severas de acné, asociadas a un menor compromiso sistémico y que paradójicamente son precipita-

das por el uso de isotretinoína oral. Una posible explicación a esta respuesta inflamatoria severa sería un incremento en la fragilidad del canal pilosebáceo, que resulta en un amplio contacto de los antígenos de *P. acnes* y el sistema inmunológico¹⁶, siendo necesario iniciar la terapia con bajas dosis, hasta controlar la inflamación, y asociarla al uso de glucocorticoides sistémicos, que deberán mantenerse en las primeras semanas.

El caso presentado cumple con las descripciones de un acné pseudo-fulminans, al presentarse en un hombre adolescente, el cual inicialmente presentaba lesiones cutáneas de un acné inflamatorio muy severo, que posteriormente se exacerbó con el uso de isotretinoína oral, desarrollando un acné pseudo-fulminans con lesiones cutáneas características, asociado a una alteración en los exámenes de laboratorio, sin presencia de los síntomas sistémicos clásicos de un acné fulminans. Llama la atención la distribución atípica de las lesiones, las cuales predominaron en el cuello y no en el tronco, como lo descrito en la literatura. No se encontraron otros reportes de este tipo de acné localizado en el cuello. La buena respuesta a los corticoides orales y suspensión de la isotretinoína oral, también apoyan el diagnóstico.

Es muy importante poder hacer un diagnóstico y tratamiento oportuno de esta enfermedad, debido a que su presentación clínica súbita, caracterizada por un deterioro físico importante, puede llevar a secuelas que a largo plazo pueden repercutir severamente en la autoestima de los individuos, que en la mayoría de los casos se encuentran en plena etapa adolescente.

Referencias bibliográficas

- Molina MT, Fuenzalida H, Herane MI, Honeyman J, Molgó M, Silva S, Zegpi E. Acné Vulgaris. Propositiones del Grupo de Trabajo Chileno de Acné. *Rev Chilena Dermatol.* 2005; 21: 168-70.
- Fitzpatrick's color atlas and synopsis of clinical dermatology, part I. Disorders presenting in the skin and mucous membranes, section I: Disorders of sebaceous and apocrine glands, acne vulgaris and cystic acne, sixth edition, Wolff K, Johnson R. McGraw-Hill Co, USA 2009. (falta ciudad de edición)
- Herane MI, Kaminsky A. Definición, historia, epidemiología, genética. En: Kaminsky A, editor. *Acné: un enfoque global.* 2ª ed. Buenos Aires: Colegio Ibero-latinoamericano de Dermatología, 2007; 3-10.
- Goulden V, Clark SM, Cunliffe WJ. Post adolescent acne: a review of clinical features. *Br J Dermatol.* 1997; 136(1): 66-70.
- Rook's textbook of dermatology, chapter 42, eighth edition, Burns T, Breathnach S, Cox N, Griffith C, vol1 of four. Blackwell Publishing Ltd, 2010.
- Burns RE, Colville JM. Acne conglobata with septicemia. *Arch Dermatol.* 1959; 79:361-3.
- Ramos SM, Costantini SE. Clasificación, formas clínicas y variantes. En: Kaminsky A, editor. *Acné: un enfoque global.* 2ª ed. Buenos Aires: Colegio Ibero-latinoamericano de Dermatología, 2007; 50-51.
- Cunliffe WJ. *The Acne.* London: Dunitz, 1989.
- Laasonen LS, Karvonen SL, Reunala TL. Bone disease in adolescents with acne fulminans and severe cystic acne: radiologic and scintigraphic findings. *AJR Am J Roentgenol.* 1994; 162(5):1161-1165.
- Tago O, Nagai Y, Matsushima Y, Ishikawa O. A Case of Acne Fulminans Successfully Treated with Cyclosporin A and Prednisolone. *Acta Derm Venereol.* 2011; 91(3):337-378.
- Lugo RO. Acné fulminans. Comunicación de un caso. *Dermatología Rev Mex* 2009; 53:243-7.
- Kaminsky A. Histopatología. En: Kaminsky A editor. *Acné: un enfoque global.* 2ª ed. Buenos Aires: Colegio Ibero-latinoamericano de Dermatología, 2007; 60.
- Torres LV, Piquero MJ. Acné. En: Torres LV, Camacho FM, Mihm MC, editores. *Dermatología práctica Ibero-latinoamericana. Atlas, enfermedades sistémicas asociadas y terapéutica.* 1ª ed. México: Nieto editores, 2005; 583.
- Tan BB, Lear JT, Smith AG. Acne fulminans and erythema nodosum during isotretinoin therapy responding to dapsona. *Clin Exp Dermatol.* 1997; 22(1): 26-27.
- Moreno Jiménez JC, Feliú MM, Camacho P. Pseudoacné fulminans por isotretinoín. *Med Cutan Iber Lat Am.* 1988; 16(1):59-60.
- Kalbarczyk K, Ciupinska M. Complications during treatment with Roaccutane, acne fulminans 2001. *Dermatol Klin* 2001; 3:130.

¿CUÁL ES SU DIAGNÓSTICO?

Jaime Pérez W¹, Patricia Vergara M², María Soledad Aspillaga V¹, Alex Castro M³, Mauricio Urrutia⁴, Rodrigo Sepúlveda⁴

¹Dermatólogo, Clínica Alemana de Santiago; ²Becada de Dermatología, Universidad de Chile; ³Anatómo Patólogo, Clínica Alemana de Santiago; ⁴Laboratorio de Dermatología Clínica Alemana de Santiago.

Caso clínico

Paciente de sexo masculino, de 36 años de edad, de nacionalidad colombiana. Consulta por melanoniquia de un año de evolución, en la uña del 4º orjejo izquierdo, cuya coloración fue inicialmente marrón, volviéndose paulatinamente negruzca, con aumento progresivo de tamaño, llegando a cubrir el cuadrante distal y medial de la uña (Figura 1).

Se sospecha una lesión melanocítica subungueal, posible Melanoma Maligno.

Por este motivo se realiza una onisectomía total y se envía muestra ungueal a biopsia (Figura 2).

En la histología HE se observan alteraciones distróficas superficiales y estructuras filamentosas en la lámina ungueal. Las tinciones de PAS y Grocott confirmaron la presencia de hongos. La tinción de Fontana Masson evidencia presencia de melanina fúngica lo que es característico de los hongos dematiáceos.

No se observaron alteraciones morfológicas ni células névicas en el lecho ungueal. Se descarta melanoma maligno.



Figura 1

Melanoniquia del 4º orjejo izquierdo.

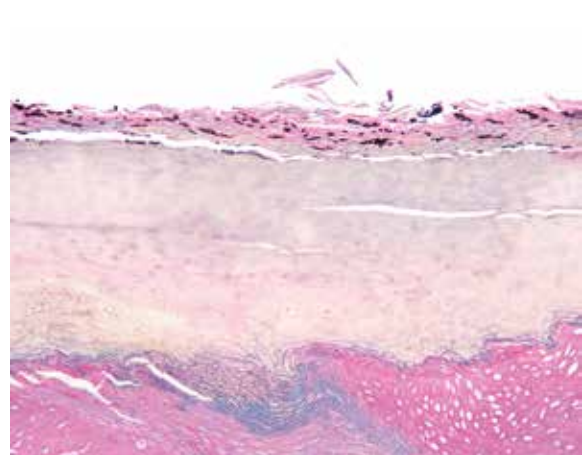


Figura 2

Biopsia de lámina ungueal, presenta alteraciones distróficas superficiales. Tinción H/E.

Correspondencia: Jaime Pérez W.

Correo electrónico: jjperezw@yahoo.es

Diagnóstico

Melanoniquia Fúngica

La melanoniquia fúngica, o pigmentación oscura de las uñas secundaria a una infección por hongos, es un trastorno relativamente raro^{1,2}. Es causada por hongos capaces de producir melanina, llamados dematiáceos o "phaeoid", lo que puede ser demostrado histológicamente por la tinción de Fontana- Masson. Esta melanina es incorporada en la pared celular o es secretada extracelularmente, produciendo un color marrón a negro cuando se cultivan^{2,3}.

La melanina les confiere mayor resistencia frente al medio ambiente, soportando mayores cambios de temperatura, frente a la luz ultravioleta, rayos X, etc^{1,2}.

Estos hongos son saprófitos, pudiendo ser encontrados en el suelo, madera, material en descomposición, plantas y agua contaminada.

Son endémicas en las regiones tropicales y subtropicales del mundo, como África, India, Tailandia y el Caribe^{2,4}.

La infección por hongos dematiáceos se produce por la inoculación traumática en la piel a través de material vegetal infectado⁵. Hay dermatofitos como el *T. rubrum* y levaduras como la *Candida Albicans* que pueden producir melanoniquia, pero no son productores de melanina.

Epidemiología

La incidencia de las onicomiosis causadas por mohos dematiáceos ha ido en aumento, dando cuenta del 1,5% al 17,5% de las onicomiosis. Lo que caracteriza a este tipo de hongos es que producen melanina.

Actualmente se conocen aproximadamente 21 hongos dematiáceos y ocho no-dematiáceos que producen melanoniquia². Los agentes involucrados con mayor frecuencia corresponden a *Scytalidium dimidiatum*, *Fusarium sp*, *Wangiella dermatitidis*, *Exophiala dermatitidis*, *Scopulariopsis brevicaulis*, *Aspergillus niger*, *Alternaria sp*, *Penicillium sp*, *Acremonium sp*; también por dermatofitos (*T. rubrum*) y levaduras (*Candida sp.*)⁶.

Las micosis producidas por dematiáceos pueden dividirse en superficiales, subcutáneas y profundas (o diseminadas), observándose estas últimas principalmente en inmunosuprimidos, trasplantados o pacientes con neoplasias^{2,7,8}.

La melanoniquia fúngica se considera una infección superficial^{2,5}.

Manifestaciones clínicas

La melanoniquia por hongos genera un color café a negro, pudiendo haber distrofia e hiperqueratosis a nivel ungueal. Se puede asociar a inflamación periungueal².

Cuando la infección micótica de la uña produce melanoniquia longitudinal, la banda de pigmentación es típicamente más amplia hacia distal, estrechándose hacia proximal, coincidiendo con el sitio de infección inicial.

Esta banda negra ungueal puede presentar varias extensiones lineales en el extremo proximal y la tinción histológica Fontana-Masson es capaz de demostrar melanina.

El *Scytalidium dimidiatum*, el *Aspergillus niger* y la *Alternaria* suelen causar pigmentación marrón difusa de las uñas².

Diagnóstico

El examen microscópico directo (con hidróxido de potasio) es esencial para confirmar la infección, determinando la presencia de hifas de los hongos filamentosos o pseudohifas en el caso de levaduras. En los organismos dematiáceos, la pigmentación a menudo se ve claramente en la microscopía directa.

El cultivo micológico es el método más importante para la identificación del microorganismo causal y debe ser realizado en un laboratorio con experiencia².

Muy importante para la clasificación e identificación de los hongos es el estudio de las características morfológicas de las esporas, la presencia o ausencia de pigmentos brillantes u opacos^{8,9}.

Muchos laboratorios utilizan medios de cultivo que contienen cicloheximida para inhibir el crecimiento de mohos ambientales. Cuando se sospecha una *Phaeoophomycosis* el cultivo debe llevarse a cabo en medios libres de cicloheximida, ya que inhibe su crecimiento².

Diagnóstico diferencial

Los diagnósticos diferenciales más importantes de la melanoniquia fúngica son:

1. La melanoniquia longitudinal racial, que se produce por la activación de los melanocitos de la matriz ungueal en pacientes con fototipos oscuros. Estos pacientes tienen mayor tendencia a hacer melanoniquia longitudinal frente a traumas o inflamaciones. Se observa en aproximadamente un 70% de los afroamericanos mayores de 20 años y casi en el 100% de los mayores de 70.
2. En el mismo contexto anterior enfermedades inflamatorias como psoriasis, traumatismos, fricción, tratamientos con hidroxurea se asocian con mayor pigmentación; cabe destacar que la melanoniquia inducida por fármacos, tiende a ceder al año de suspender el medicamento.
3. Pigmentación exógena: Esta pigmentación marrón-negruzca es causada entre otros factores por tabaco, suciedad, permanganato de potasio, nitrato de plata, etc.
4. Hematoma subungueal: a pesar que el color es generalmente rojizo y no alcanza el borde libre de la uña, cuando se asocia a onicomiosis por dermatofitos, el diagnóstico diferencial es difícil.
5. Finalmente están las Hiperplasias melanocíticas, que corresponden a un grupo de trastornos que se caracterizan por un mayor número de melanocitos en la matriz ungueal. A este grupo corresponden los léntigos (encontrados en un 9% de las biopsias de melanoniquia longitudinal), nevos (12% de las melanoniquias longitudinales del adulto) y melanomas subungueales. Este último corresponde al diagnóstico diferencial más importante^{2, 8, 10}, por su alta mortalidad; siendo imprescindible descartarlo, principalmente en afroamericanos donde entre un 15% a un 20% de los melanomas se localizan en las uñas.

El inicio repentino de la pigmentación, asociado a distrofia o aumento de una banda pigmentada existente, el antecedente personal de melanoma, o la presencia del signo de Hutchinson debería conducir una serie de análisis para descartar melanoma del aparato ungueal.

Ante cualquier sospecha de melanoma o en la incertidumbre diagnóstica en relación con una infección micótica, se debe realizar una biopsia.

Tratamiento

El tratamiento de los hongos dematiáceos es difícil, existiendo poca evidencia, salvo escasas series de casos y reportes aislados².

Ha habido muchos estudios *in vitro* de terapia antifúngica dirigida a una amplia gama de hongos dematiáceos, sin embargo, debido a la variabilidad en la penetración en uña y el metabolismo de los fármacos, los resultados de estos estudios no siempre se traducen en éxito *in vivo*².

En el caso de la melanoniquia por *Alternaria*, el itraconazol pareciera ser la opción más efectiva, con cura micológica y clínica hasta en un 87% de los casos.

En el caso del *Scytalidium dimidiatum* el tratamiento es particularmente difícil, ya que no responde a griseofulvina, ketoconazol, fluconazol, itraconazol o terbinafina.

Se ha reportado un caso con buena respuesta tratado con extracción de la uña y posterior aplicación de ciclopiroxolamina al 1%².

Discusión

La importancia de este caso es el diagnóstico diferencial dentro de las causas de melanoniquia, principalmente con el melanoma del aparato ungueal, de poca frecuencia, cuyo pronóstico sombrío depende de su diagnóstico habitualmente tardío¹¹.

- El diagnóstico definitivo del caso presentado es una melanoniquia fúngica, la que estaría producida por hongos dematiáceos. La histología es categórica al descartar melanoma maligno y demostrar la presencia de hongos de tipo dematiáceos (tinción de Fontana-Masson). El origen colombiano del paciente orienta a la posibilidad de una infección en el extranjero debido a sus frecuentes viajes a dicho país, lo que apoya el diagnóstico de onicomiosis por dematiáceos.
- Habría que destacar que lo ideal habría sido contar con un examen micológico directo y cultivo, para clasificar el hongo dematiáceo, pero no se realizó en este caso específico, ya que clínicamente era muy sugestivo de lesión pigmentada (posible M.M.) y por la falta de casos en Chile de onicomiosis debido a este tipo de hongos. Según la literatura revisada no hay casos publicados en Chile de onicomiosis por este tipo de hongos.

- Sugerimos tener presente este poco frecuente tipo de onicomiosis como causa de melanoniquia, debido a la globalización y a la cada vez mayor frecuencia de viajes al extranjero de nuestros pacientes.

Referencias bibliográficas

1. López-Jodra O, Torres-Rodríguez JM. Especies fúngicas poco comunes responsables de onicomiosis. Rev Iberoam Micol. 1999; 16(S):s11-S15.
2. Finch J, Arenas R, Baran R. Fungal melanonychia. J Am Acad Dermatol. 2012; 66(5):830-841.
3. Martínez-González MC, Vereá MM, Velasco D, Sacristán F, Del Pozo J, et al. Three cases of cutaneous phaeoophomycosis by Exophiala jeanselmei. Eur J Dermatol. 2008; 18(3):313-316.
4. Brandt ME, Warnock DW. Epidemiology, clinical manifestations, and therapy of infections caused by dematiaceous fungi. J Chemother. 2003; 15 Suppl 2:36-47.
5. McGinnis MR. Chromoblastomycosis and phaeoophomycosis: New concepts, diagnosis, and mycology. J Am Acad Dermatol. 1983; 8(1):1-16.
6. Lacaz CS, Pereira AD, Heins-Vaccari EM, Cuce LC, Benatti C, Nunes RS, et al. Onychomycosis caused by Scytalidium dimidiatum. Report of two cases: Review of the taxonomy of the synanamorph and anamorph forms of this coelomycete. Rev Inst Med Trop. 1999; 41:318-323.
7. Sarti HM, Vega-Memije ME, Domínguez-Cherit J, Arenas R. Longitudinal melanonychia secondary to chromoblastomycosis due to Fonsecaea pedrosoi. Int J Dermatol. 2008; 47(7):764-765.
8. de Carvalho LM, Mendonça I, de Oliveira JC, Val A, Hering B, et al. Melanonychia: The purpose of a case of unguinal mycotization mimicking melanoma. Dermatol Online J. 2010; 16(3):6.
9. Sarti HM, Vega-Memije ME, Domínguez-Cherit J, Arenas R. Longitudinal melanonychia secondary to chromoblastomycosis due to Fonsecaea pedrosoi. Int J Dermatol. 2008; 47(7):764-765.
10. Parlak AH, Goksugur N, Karabay O. A case of melanonychia due to Candida albicans. Clinical dermatology. 2006; 31(3):398-400.
11. Baran R. Dawber RPR. Diseases of the nail and their management. Oxford: Blackwell: 1994; 63-802.



Tecnología Microsponge:

La tecnología Microsponge® es un sistema exclusivo de Phiderma® que consiste en micro-partículas que atrapan los ingredientes activos farmacéuticos y cosméticos para favorecer su desempeño en los productos de aplicación tópica.



CLARIFYING UNDER – EYE SERUM:

Suaviza las arrugas alrededor de los ojos.
Reduce la apariencia de los círculos oscuros en su contorno.
Mejora la elasticidad de la piel.

OTROS PRODUCTOS:

- Rellenos Dérmicos
 - Revanesse
 - Revanesse Ultra
 - Revanesse Lips
 - Revanesse Pure
- Dermal Roller
- AMTS



LINURASE SERUM:

Previene y corrige Arrugas / reduce las contracciones musculares / aumenta el colágeno y la elastina/ mejora la tonicidad de la piel.
- Argireline (INCI: Acetyl hexapéptido-3 único con una concentración del 10% en Chile) / Acido Hialurónico refinado / Extracto de biopéptidos de algas marinas / Antioxidantes/.



CERUM – C:

Única concentración disponible en Chile al 17% Vitamina - C (ácido - L-ascórbico).
Mejora la síntesis de colágeno, reparador epidérmico.
Reduce manchas, mejora la textura de la piel.
Antioxidante. Reduce las líneas de expresión y arrugas.
Minimiza la irritación en pieles sensibles y hace más efectiva la absorción.
Libre de aceites.
No obstruye los poros.

¿CUÁL ES SU DIAGNÓSTICO?

Mauricio Sandoval O¹, Laura Giesen F², Sergio González B³

¹Dermatólogo, Pontificia Universidad Católica de Chile; ²Interna de 7º año Medicina Universidad de los Andes; ³Anátomo-patólogo, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile.

Caso clínico

Paciente de sexo femenino de 81 años, sin antecedentes mórbidos de importancia, consulta en dermatología por un tumor de lengua, asintomático, de cinco años de evolución, que ha aumentado de tamaño (Figura 1).

Al examen físico se observa un tumor de 1,5 cm de diámetro, redondeado, con el centro algo hundido. A la palpación se constata una consistencia indurada-elástica en la zona dorsal posterolateral izquierda de la lengua, con escaso dolor a la compresión.

El examen de adenopatías cervicales resultó normal; sin otros hallazgos de importancia. Se decide tomar una biopsia incisional (Figura 2).

Tinción H-E. Se observa una transformación neoplásica de los queratinocitos, con disqueratosis, pleomorfismo, mitosis, núcleos hiper cromáticos y atipias nucleares, además de pérdida de la arquitectura y diferenciación de la epidermis, compatible con un CEC de la lengua.



Figura 1

Tumor de 1.5 cm de diámetro, redondeado, de consistencia indurada-elástica y centro algo hundido, ubicado en la zona dorsal posterolateral izquierda de la lengua.

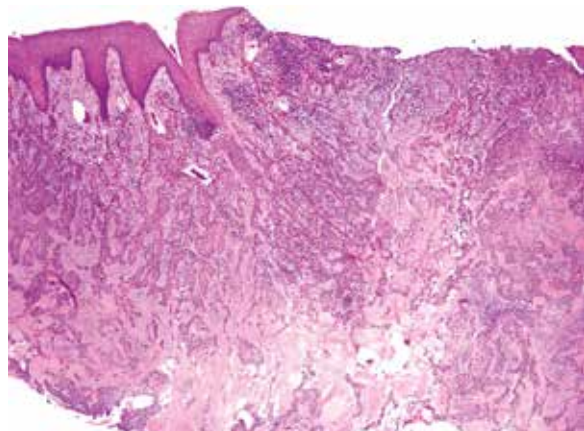


Figura 2

Correspondencia: Mauricio Sandoval O.

Correo electrónico: msandovalosses@yahoo.com

Diagnóstico

Carcinoma Espinocelular de la lengua

Definición: El carcinoma espinocelular (CEC) de la lengua es el tumor maligno más frecuente de la cavidad oral, derivado de queratinocitos de las membranas mucosas.

Epidemiología: Constituye el 90% de todos los tumores^{1,2}, 50% se localiza en la lengua, predominando en hombres entre la sexta y octava década de la vida³. La supervivencia del CEC de la cavidad oral es 56% a 5 años^{4,5}.

Etiología: El CEC de la lengua se asocia en 50% de los casos al consumo de alcohol y tabaco. Otros factores de riesgo son la edad avanzada, irritación crónica, infecciones virales (VPH, VHS) e inmunosupresión⁶. El CEC del dorso de la lengua se asocia a lesiones predisponentes como liquen plano atrófico crónico, sífilis terciaria y lesiones secundarias a exposición crónica al arsénico⁷.

Se ha visto un aumento de su incidencia en pacientes sin factores de riesgo, como mujeres jóvenes, no fumadores y/o no bebedores^{8,9}, planteándose un origen genético al presentar 81% de estos pacientes una sobreexpresión de la proteína p53¹⁰⁻¹².

Manifestaciones clínicas: La ubicación más frecuente del CEC de la lengua, es el reborde lateral posterior y superficie ventral de la lengua, seguido por el tercio posterior ó base. Su incidencia en la región alveolar ha aumentado, lo que sugiere una asociación con otros factores etiológicos, además del alcohol y tabaco^{5,13,14}.

Se presenta como un tumor exofítico, infiltrativo o verrucoso, o como una úlcera, generalmente mayor a 2 cm, indurada e indolora, que puede asociarse a lesiones premalignas como leucoplaquia y/o eritroplaquia. Suele extenderse al piso de la boca, rebordes alveolares y paladar blando¹⁵.

En los CEC de la cavidad oral, el dolor suele ser el síntoma más frecuente (30-40%), sobre todo en etapas avanzadas. Gorsky *et al*¹⁶ reportó en una serie de 322 pacientes con CEC de la lengua, entre 1979 y 1994, que el dolor era el principal síntoma (66,5%), seguido por la sensación de un nudo en la lengua (29%). Síntomas como dolor, cambio de voz, disfagia y palpación de un tumor cervical, se observaron en tumores de base de la lengua^{16,17}.

50% tiene compromiso ganglionar al momento del diagnóstico, sobre todo de ganglios subdigástricos y los relacionados con la glándula submandibular¹⁸.

Histopatología: El CEC se caracteriza por una transformación neoplásica de queratinocitos, disqueratosis, pleomorfismo, mitosis, núcleos hiper cromáticos y atipias nucleares, además de pérdida de la arquitectura y diferenciación de la epidermis. Cuando se ulcera se observa un infiltrado linfoplasmocitario entre las células neoplásicas. Inicialmente solo compromete la epidermis, sin sobrepasar la membrana basal (CEC *in situ*) y luego invaden la dermis constituyendo un CEC invasor. Los CEC tienen cuatro grados de diferenciación (grados de Broders), siendo la mayoría tumores bien o moderadamente diferenciados, que mantienen semejanza estructural con el tejido de origen⁷.

Diagnóstico: Mediante sospecha clínica y estudio histopatológico, siendo la inmunohistoquímica útil ante duda diagnóstica.

Diagnóstico diferencial: Los más importantes a tener en cuenta son:

Tumores benignos y malignos de la cavidad oral

1. Fibroma Traumático
2. Papiloma escamoso
3. Quiste linfopitelial
4. Carcinoma Mucoepidermoide
5. Linfoma no-Hodgkin de células B primario
6. Sarcoma sinovial
7. Tumor de células granulares
8. Tumor Metastásico

Fibroma Traumático (FT)

Lesión nodular más frecuente de la cavidad oral, secundaria a la acumulación de tejido conectivo denso en zonas de irritación crónica de la mucosa bucal. Predomina en hombres, entre la tercera y quinta década, en los bordes laterales de la lengua. Suele ser una lesión pequeña, redondeada, de superficie lisa e indolora, a menos que exista ulceración por un traumatismo secundario, de color más pálido y firme que el resto de la mucosa. A veces es difícil diferenciarlo de otras neoplasias, siendo necesario realizar una biopsia excisional. No recurre a menos que el traumatismo sobre la zona afectada continúe^{15,37}.

Papiloma escamoso

Tumor benigno presente en 1% de los adultos, asociado a la infección por virus papiloma humano subtipo 6 y 11. Suele ubicarse en la superficie ventral y dorsal de la lengua, paladar blando, frenillo lingual y labio inferior. Se manifiesta como una lesión pequeña (<1cm), única, sésil o pediculada,

con proyecciones digitaliformes en la superficie. El color varía entre rosado y blanco según el nivel de queratinización y vascularización. El tratamiento definitivo es la extirpación quirúrgica o ablación con láser^{15,39}.

Quiste linfoepitelial

Lesión pequeña, submucosa, de color amarillento, originada durante el desarrollo embrionario al quedar el tejido epitelial salival atrapado en los agregados de tejido linfoides. Es una lesión benigna, asintomática, presente desde la adolescencia hasta la adultez, sin diferencias por sexo, que suele ubicarse en el piso de la boca o borde posterolateral de la lengua. La biopsia excisional confirma el diagnóstico, no habiendo recidiva una vez eliminada la lesión^{15,38}.

Carcinoma Mucoepidermoide

Tumor maligno más frecuente de las glándulas salivales mayores y menores, siendo el principal diagnóstico diferencial del CEC de la lengua. Se presenta en todas las edades, predominando en la sexta década y en el sexo femenino¹⁹.

Afecta en un 75% a las glándulas salivales mayores y 25% a las glándulas salivales menores (paladar, área retromolar, piso o mucosa bucal, labios y lengua), predominando en paladar duro, donde suele ser de comportamiento agresivo²⁰. Se presenta como una tumoración indurada, fluctuante, similar a un mucocele, que en la mayoría de los casos es de crecimiento lento y bajo grado. Los de alto grado son más sólidos, con mayor atipia celular, siendo difícil diferenciar de los CEC²¹.

Linfoma no-Hodgkin de células B primario

Suele comprometer el anillo de Waldeyer, afectando las tonsilas linguales en 3% -18% de los casos. Se presenta como una masa submucosa, voluminosa, de superficie lisa o ulcerada, que a veces provoca dolor, molestias faríngeas, disartria y/o disfagia. El diagnóstico se confirma con biopsia y análisis inmunohistoquímico. Tiene mejor pronóstico que el CEC, con sobrevida de 65% a 5 años. La radioterapia es el tratamiento de elección para las formas localizadas, combinándose con quimioterapia cuando son de alto grado. La cirugía se reserva para la extirpación de tumores pequeños²⁴⁻²⁶.

Sarcoma sinovial

Tumor maligno, bien diferenciado, localizado en cabeza y cuello en menos de un 6 a 7% de los casos²⁷⁻²⁹, siendo la base de la lengua el sitio más común de compromiso intraoral (30%). Se presenta entre los 15 y 40 años como un tumor de tamaño variable (media de 4 cm), firme, bien circunscrito (con pseudocápsula), de color amarillo-grisáceo y crecimiento lento³⁰, confundiendo con tumores epiteliales como el CEC³¹.

Tumor de células granulares (TCG)

Neoplasia poco frecuente, también conocida como mioblastoma o neurofibroma, que predomina en mujeres mayores. Se presenta en cualquier parte del cuerpo, siendo el dorso de la lengua su localización más habitual. Suele manifestarse como una lesión única, pequeña, nodular, móvil y bien delimitada, cubierta por mucosa. A diferencia del CEC suele ser de superficie lisa. Es un tumor benigno, que puede presentar agresividad local y en 2% de los casos, metástasis a distancia. El diagnóstico se confirma con biopsia, siendo la extirpación quirúrgica el tratamiento de elección^{15,34-36}.

Tumor Metastásico

Los carcinomas primarios de la lengua corresponden al 50% de todos los carcinomas intraorales. Los tumores metastásicos en cambio, no superan el 0,2%, siendo rara vez la presentación inicial de un cáncer primario diseminado. Los tumores primarios pueden ser de origen pulmonar, pleural, bronquial, de esófago, colon, mama, glándula adrenal, riñón, endometrio y/o piel²⁰.

La diferenciación con una lesión primaria es difícil, pudiendo ser idénticas macroscópicamente, sin embargo el respeto por la mucosa lingual y el compromiso de la base de la lengua hacen sospechar una lesión metastásica, debido a la gran irrigación y drenaje linfático de la zona^{32,33}.

Pronóstico: El CEC de la lengua suele ser un tumor agresivo, siendo la recidiva local la principal causa de falla en el tratamiento, sobre todo en menores de 40 años, donde las recidivas son mayores, sin que ello afecte la sobrevida final^{40,41}.

Las metástasis cervicales son el factor pronóstico más importante, dado que reducen 50% la tasa de sobrevida libre de enfermedad^{42,43}. Otro factor importante es la ubicación del tumor. Un estudio demostró que más del 60% de los CEC

ubicados en los dos tercios anteriores de la lengua se encontraban en etapa 1 y solo 7,6% en etapa 4, mientras que los del tercio posterior tenían peor pronóstico, estando 43% en etapa 4 y 22% en etapa 1 al momento del diagnóstico⁴⁴.

Tratamiento: Actualmente se recomienda la extirpación quirúrgica completa con disección supra-omohioidea electiva, en todos los tumores de lengua con linfonodos cervicales negativos (dado que 20% tendrá metástasis ganglionares) y disección cervical radical frente a linfonodos cervicales palpables⁴⁴⁻⁴⁷.

La radioterapia postquirúrgica se utiliza en casos avanzados, con márgenes quirúrgicos comprometidos y alto riesgo de recurrencia, mientras que la quimioterapia aún no ha demostrado efectividad³³.

Una excepción es el CEC de la base de la lengua, donde la radioterapia primaria y el seguimiento clínico e image-

neológico posterior logran tasas de remisión y recurrencia similares que con la disección cervical electiva inicial (solo 4% recidiva local), y menor morbilidad asociada⁴⁸⁻⁵⁰.

Conclusión: El diagnóstico de un cáncer de lengua requiere una historia clínica detallada, que incluya inicio y duración de síntomas, antecedente de consumo de alcohol y tabaco y un examen físico completo, con énfasis en la morfología de la lengua y presencia de linfadenopatías. Ante la duda diagnóstica se deberá recurrir a una biopsia incisional con posterior manejo oncológico. En nuestro caso se hizo estudio inmunohistoquímico, por tratarse de un carcinoma altamente indiferenciado, y posterior extirpación en cuña de la lesión, con biopsia rápida y bordes negativos, realizándose una disección ganglionar supra-omohioidea, con excelentes resultados. Llama la atención el comportamiento poco agresivo del tumor a pesar de tener cinco años de evolución. Actualmente la paciente se encuentra libre de enfermedad.

Referencias bibliográficas

1. Lawoyin JO, Lawoyin DO, Aderinokun G. Intra - oral squamous cell carcinoma in Ibadan: a review of 90 cases. *Afr J Med Med Sci.* 1997; 26(3-4):187-188.
2. Chitapanarux I, Lorvidhaya V, Sittitirai P, Pattarasakulchai T, Tharavi chitkul E, *et al.* Oral cavity cancers at a young age: analysis of patient, tumor and treatment characteristics in Chiang Mai University Hospital. *Oral Oncol.* 2006; 42(1):83-88.
3. Malleshappa P, Aghariya M, Tampi C, Shah BV, Shah. Squamous cell carcinoma of tongue in a renal transplant recipient. *Indian J Med Paediatr Oncol* 2009; 30(4): 136-137.
4. Bagan J, Sarrion G, Jimenez Y. Oral cancer: Clinical features. *Oral Oncol.* 2010; 46(6):414-417.
5. Bell RB, Kademani D, Homer L, Dierks EJ, Potter BE. Tongue cancer: is there a difference in survival compared with other subsites in the oral cavity? *J Oral Maxillofac Surg.* 2007; 65(2):229-236.
6. Elizabeth Mathew lype, Manoj Pandey, Aleyamma Mathewy, Gigi Thomasz, Paul Sebastian and Madhavan Krishnan Nairx. Squamous Cell Carcinoma of the Tongue Among Young Indian Adults. Division of Surgical Oncology; Epidemiology; Community Oncology; Radiation Oncology, Regional Cancer Centre, Trivandrum, Kerala, 695001, India. *Neoplasia.* 2001; 3(4):273-277.
7. Sciubba J.J. Oral Cancer. The Importance of Early Diagnosis and Treatment. *Am J Clin Dermatol.* 2001; 2(4):239-251.
8. Kuriakose M, Sankaranarayanan R, Nair MK, Cherian T, Sugar AW, *et al.* Comparison of oral squamous cell carcinoma in younger and older patients in India. *Eur J Cancer Oral Oncol.* 1992; 28B(2):113-120.
9. Depue RH. Rising mortality from cancer of the tongue in young adults. *N Engl J Med.* 1986; 315(10):647.
10. Lingen MW, Chang KW, McMurray SJ, Scott DB, Kies MS, *et al.* Overexpression of p53 in squamous cell carcinoma of the tongue in young patients with no known risk factors is not associated with mutations in exons 5-9. *Head Neck* 2000; 22(4): 328-335.
11. Llewellyn CD, Johnson NW, Warnakulasuriya KA. Risk factors for squamous cell carcinoma of the oral cavity in young people - a comprehensive literature review. *Oral Oncol.* 2001; 37(5):401-418.
12. Sherin N, Simi T, Shameena P, Sudha S. Changing trends in oral cancer. *Indian J Cancer.* 2008; 45(3):93-96.
13. Effiom OA, Adeyemo WL, Omitola OG, Ajayi OF, Emmanuel MM, *et al.* Oral squamous cell carcinoma: a clinicopathologic review of 233 cases in Lagos, Nigeria. *J Oral Maxillofac Surg.* 2008; 66(8):1595-1599.
14. Walker DM, Boey G, Mc Donald LA. The pathology of oral cancer. *Pathology.* 2003; 35(5): 376-383.
15. Reamy BV, Derby R, Bunt CW. Common tongue conditions in primary care. *American Family Physician.* 2010; 81(5):627-634.
16. Gorsky M, Epstein JB, Oakley C, Le ND, Hay J, Stevenson-Moore P. Carcinoma of the tongue: a case series analysis of clinical presentation, risk factors, staging, and outcome. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2004; 98(5):546-552.
17. Kemp S, Gallagher G, Kabani S, Noonan V, O'Hara C. Oral non-Hodgkin's lymphoma: review of the literature and World Health Organization classification with reference to 40 cases. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2008; 105(2):194-201.
18. Grandi C, Allossio M, Moglia D, Podrecca S, Sala L, *et al.* Prognostic significance of lymphatic spread in head and neck carcinomas: therapeutic implications. *Head Neck Surg.* 1985; 8(2):67-73.
19. Goode RK, El-Naggar AK. Mucoepidermoid Carcinoma. WHO Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Head and Neck Tumours. Lyon: IARC Press 2005; 219-20.

20. Marioni G, Gaio E, Poletti A, Derosas F, Staffieri A. Uncommon metastatic site of renal adenocarcinoma: the oral tongue. *Acta Otolaryngol.* 2004; 124(2):197-201.
21. Triantafillidou K, Dimitrakopoulos J, Iordanidis F, Koufogiannis D. Mucoepidermoid carcinoma of minor salivary glands: a clinical study of 16 cases and review of the literature. *Oral Dis.* 2006; 12(4):364-370.
22. Ellis GL, Auclair PL. Atlas of tumor pathology. Tumor of the salivary glands. Washington DC: Armed Forces Institute of Pathology; 1999.
23. Fonseca I, Soares J. Epithelial-myoepithelial carcinoma of the salivary glands. A study of 22 cases. *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol.* 1993; 422(5):389-396.
24. Keszler A, Piloni MJ, Paparella ML, Soler Mde D, Ron PC, *et al.* Extranodal non-Hodgkin's lymphomas. A retrospective study of 40 cases in Argentina. *Acta Odontol Latinoam.* 2008; 21(1):43-48.
25. Epstein JB, Epstein JD, Le ND, Gorsky M. Characteristics of oral and paraoral malignant lymphoma: A population-based review of 361 cases. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2001; 92(5):519-525.
26. Singh T, Amirtham U, Satheesh CT, Sajeevan KV, Jain A, *et al.* Primary B cell non-Hodgkin's lymphoma of tongue. *Indian J Cancer.* 2010; 47(1):84-86.
27. Spillane AJ, A'Hern R, Judson IR, Fisher C, Thomas JM. Synovial sarcoma: A clinicopathologic, staging, and prognostic assessment. *J Clin Oncol.* 2000; 18(22):3794-3803.
28. Singer S, Baldini EH, Demetri GD, Fletcher JA, Corson JM. Synovial sarcoma: Prognostic significance of tumor, size, margin of resection, and mitotic activity for survival. *J Clin Oncol.* 1996; 14(4):1201-1208.
29. Bertolini F, Bianchi B, Pizzigallo A, Tullio A, Sesenna E. Synovial cell sarcoma of the neck: Case report and review of the literature. *Acta Otolaryngol Ital* 2003; 23:391-5.
30. Nithya C, Pandey M, Naik B, Ahamed IM. Patterns of cervical metastasis from carcinoma of the oral tongue. *World J Surg Oncol.* 2003; 1(1):10.
31. Pai S, Chinoy RF, Pradhan SA, D'Cruz AK, Kane SV, *et al.* Head and neck synovial sarcomas. *J Surg Oncol.* 1993; 54(2):82-86.
32. Terashima T, Matsuzaki T, Kawada I, Nishida J, Tanaka Y, *et al.* Tongue metastasis as an initial presentation of a lung cancer. *Intern Med.* 2004; 43(8):727-730.
33. Kim HJ, Lee BJ, Kim SJ, Shim WY, Baik SK, *et al.* Tongue abscess mimicking neoplasia. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2006; 27(10):2202-2203.
34. Bouquot JE, Nikai H. Lesions of the oral cavity. In: Gnepp DR, ed. *Diagnostic Surgical Pathology of the Head and Neck.* Philadelphia, Pa.: Saunders; 2001: 141.
35. Gardner ES, Goldberg LH. Granular cell tumor treated with Mohs micrographic surgery: report of a case and review of the literature. *Dermatol Surg.* 2001; 27(8):772-774.
36. Eguía A, Uribarri A, Gay A, Crovetto M, Martínez-Conde R, *et al.* Tumor de células granulares: Presentación de ocho casos con localización intraoral. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2006; 11(5):E425-428.
37. López J. Estudio epidemiológico del fibroma traumático en una muestra de la población venezolana durante el período 1991-2001. *Acta Odontológica Venezolana,* 2009, vol 47 N° 3, 1-7.
38. Arreaza A, Bahamonde M, Osorio A, Jiménez C. Quiste linfopitelial benigno. *Acta Odontológica Venezolana,* 2004, vol 42 N° 1, 1-6.
39. Ward KA, Napier SS, Winter PC, Maw RD, Dinsmore WW. Detection of human papilloma virus DNA sequences in oral squamous cell papillomas by the polymerase chain reaction. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 1995; 80(1):63-66.
40. Davidson BJ, Root WA, Trock BJ. Age and survival from squamous cell carcinoma of the oral tongue. *Head Neck.* 2001; 23(4):273-279.
41. Yuen AP, Wei WI, Wong YM, Tang KC. Elective neck dissection versus observation in the treatment of early oral tongue carcinoma. *Head Neck.* 1997; 19(7):583-588.
42. Vargas H, Pitman KT, Johnson JT, Galati LT. More aggressive behavior of squamous cell carcinoma of the anterior tongue in young women. *Laryngoscope.* 2000; 110(1):1623-1626.
43. Brandwein-Gensler M, Teixeira MS. Oral squamous cell carcinoma: histologic risk assessment, but not margin status, is strongly predictive of local disease-free and overall survival. *Am J Surg Pathol* 2005; 29:167-78.
44. Eason EC, Palmer MK. Prognostic factors in oral cancer. *Clin Oncol.* 1976; 2(3): 191-202.
45. Bian YS, Han DM, Ineie K, *et al.* The study on pathological morphology and potential lymphatic metastasis in carcinoma of tongue. *Er Bi Yan Hou-Tou Jing Wai Ke,* 1998; 5(5): 291-295.
46. Wu YH, Tang PZ. The treatment for lymphatic metastasis of neck in carcinoma of tongue. *Er Bi Yan Hou-Tou Jing Wai Ke,* 1997, 4(2): 89-93.
47. Yuen AP, Lam KY, Chan AC, *et al.* Clinicopathological analysis of elective neck dissection for N0 neck of early oral tongue carcinoma [J]. *Am J Surg,* 1999; 177(1): 90-92.
48. Mendenhall WM, Stringer SP, Amdur RJ, Hinerman RW, Moore-Higgs GJ, *et al.* Is radiation therapy a preferred alternative to surgery for squamous cell carcinoma of the base of tongue? *J Clin Oncol.* 2000; 18(1):35-42.
49. Harrison LB, Zelefsky MJ, Armstrong JG, Carper E, Gaynor JJ, *et al.* Performance status after treatment for squamous cell cancer of the base of tongue. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1994; 30(4):953-957.
50. S. Martínez Machuca, A. Alonso Barbaro, G. Aparicio Jabalquinto, N. Parga Soler, I. Prieto Checa. Cambios epidemiológicos en el cáncer epidermoide de lengua. Vol. 13 – Núm. 4– Abril 2003 *Medifam* 2003; 13:320-324

The effects of Chronic periodontitis and its treatment on the subsequent risk of Psoriasis.

J. Keller, HC Lin.

Br J Dermatol. 2012; 167(6):1338-1344.

Introducción: La periodontitis crónica (PC) afecta al 35% de los adultos mayores de 35 años y 50% sobre los 50 años. La inflamación crónica producida genera una disregulación de la respuesta inmune. Esta se ha asociado a enfermedad cardiovascular, accidentes cerebrovasculares y cáncer. Comparte con la psoriasis la cronicidad y la disregulación de la respuesta inmune. Solo un estudio sugiere el desarrollo de psoriasis posterior al diagnóstico de PC.

Objetivo: Investigar el riesgo de presentar psoriasis secundario al diagnóstico de PC.

Método: Estudio de cohorte, retrospectivo basado en la base de datos de Taiwán. Se consideraron 115.365 pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de PC por primera vez, mediante examen por odontólogo y radiografía; y sin diagnóstico inicial de psoriasis. Se compararon con otros 115.365 controles sin diagnóstico de PC. Seguimiento por cinco años.

Resultados: Un total de 1.788 pacientes fueron diagnosticados con psoriasis durante el seguimiento, con incidencia de 1,88/1.000 habitantes en grupo con PC, y 1,22/1.000 en grupo control ($p < 0,001$), con un riesgo de 1,52 veces mayor de desarrollar psoriasis si se tenía el diagnóstico de PC (IC 1,38 – 1,70 para grupo PC). El tratamiento de la PC disminuyó el riesgo de psoriasis subsecuente.

Discusión: Para los autores no parece que la disregulación del sistema inmune sea el único causal que permita el desarrollo de psoriasis. Los autores declaran las limitaciones del estudio (trabajo con base de datos, factores que pueden confundir como: antecedentes familiares, tabaco, etc.) (CP)

Adalimumab for the treatment of moderate to severe Hidradenitis Suppurativa.

Kimball AB, Kerdel F, Adams D, Mrowietz U, Gelfand JM, *et al.* Ann Intern Med. 2012; 157(12):846-855.

Introducción: La hidradenitis suppurativa (HS) cursa con niveles elevados de IL 1 β y TNF, los cuales se han propuesto como blancos terapéuticos. Adalimumab es un anticuerpo monoclonal Ig G específico contra TNF- α , y podría ser de utilidad.

Objetivo: Evaluar la eficacia y seguridad de adalimumab en pacientes con HS moderada a severa.

Método: Estudio randomizado, placebo controlado, que incluyó pacientes mayores de 18 años, con HS moderada o severa, en dos áreas anatómicas, que no respondieron o eran intolerantes a antibióticos. El estudio se realizó en dos etapas, la primera de 16 semanas, con pacientes que recibieron adalimumab semanal, otro grupo cada dos semanas, y el tercer grupo placebo. La segunda etapa fue abierta (semanas 16 a la 52), y los pacientes del grupo placebo recibieron adalimumab cada dos semanas; los tratados cada dos semanas mantuvieron su esquema. Los que recibieron el fármaco semanalmente, pasaron a recibirlo cada dos semanas. La respuesta se objetivó mediante el recuento de nódulos, abscesos y fístulas, los que se reflejaron en una escala (HS – PGA), y en un cuestionario de calidad de vida, salud y productividad.

Resultados: 154 pacientes de cuatro países fueron incluidos. Para la primera etapa, quienes recibieron adalimumab semanalmente respondieron mejor que los que lo recibieron cada dos semanas, y mejor que placebo, a la semana 16. No hubo diferencias estadísticas entre terapia cada dos semanas, y grupo placebo. En etapa 2, quienes cambiaron de semanal a cada dos semanas disminuyeron su respuesta; en general, a la semana 28 o 31, un 63% del total de pacientes tuvo una respuesta subóptima. No hubo complicaciones (cáncer o tuberculosis). Efectos adversos se vieron mayormente en terapia cada dos semanas, versus semanal.

Discusión: Se evidenció la eficacia y tolerabilidad de adalimumab, tanto en la reducción de la inflamación y dolor, como en la calidad de vida de los pacientes. La respuesta es mejor en quienes reciben semanalmente el fármaco. Adalimumab es bien tolerado, en cualquiera de los dos regímenes administrados. No obstante, hubo algunas limitaciones: la escala para objetivar respuesta fue poco confiable y precisa; y el estudio fue abierto desde la semana 17. Asimismo, el estudio adolece de tres grandes inconvenientes a considerar: el primero es que la dosis asignada correspondió a lo que se usa habitualmente en psoriasis, cuando las patologías son evidentemente distintas. El segundo es la gran pérdida de pacientes dentro del grupo que ingresa inicialmente a terapia semanal, y al grupo placebo. Y por último, el estudio podría haberse visto influenciado por la participación del laboratorio productor) (CP)

High-dose Isotretinoin in Acne Vulgaris: Improved treatment outcomes and Quality of life.

Cyrułnik AA, Viola KV, Gewirtzman AJ, Cohen SR. *Int J Dermatol* 2012; 51(9):1123-1130.

Introducción: El acné es la patología más prevalente en dermatología. La isotretinoína es recomendada en dosis de 0,5 a 1 mg/kg/día (dosis acumulada de 120 a 150 mg/kg), por 5 a 6 meses de tratamiento. Con esta pauta, un 20% de los pacientes sufre recaídas que requieren nuevo tratamiento farmacológico.

Objetivo: El principal objetivo de los autores fue analizar los resultados de la terapia con isotretinoína en altas dosis, como así medir el impacto en la calidad de vida.

Método: Estudio retrospectivo que incluyó 80 pacientes usuarios de isotretinoína en dosis mayores a 1,6 mg/kg/día, equivalente a dosis acumulada de 290,1 mg/kg. Se analizaron efectos adversos, alteraciones en exámenes de laboratorio y calidad de vida.

Resultados: Un 11,2% de los pacientes manifestó efectos adversos reportados como cefalea, malestar abdominal y síntomas musculoesqueléticos. Un 38,8% presentó alteraciones en exámenes de laboratorio (alteraciones hepáticas, seguidas de hipertrigliceridemia y dislipidemia), versus 61,2% que no presentó anomalías al laboratorio. En calidad de vida, mejoró autopercepción e inclusión social, y los signos y síntomas mejoraron significativamente. Sólo 10% sufrió recaídas en el seguimiento, que requirieron tratamiento farmacológico.

Discusión: Con la pauta aprobada por FDA, un 20% sufre recaída, y ésta es mayor al usar dosis más baja que las recomendadas. Con las dosis usadas en este estudio, la incidencia de cefalea y síntomas musculoesqueléticos (5% para cada uno) no fueron mayores que lo conocido (13,3%, y 5 a 50%, respectivamente). La magnitud de las alteraciones en exámenes de laboratorio es similar o más baja, versus otros estudios con las dosis oficiales. Los autores reconocen limitaciones tanto por lo retrospectivo del estudio, como por el tiempo de seguimiento. En nuestro medio, la propuesta entregada por este artículo es difícil de aplicar, dado los altos costos monetarios implicados, la composición étnica de nuestro país distinta a la del país de origen del estudio (EEUU), y la eventual mayor magnitud de efectos adversos y alteraciones en exámenes de laboratorio que podríamos observar (CP).

Prevalence and Impact of Past History of Food Allergy in Atopic Dermatitis

Kijima A, Murota H, Takahashi A, Arase N, Yang L, *et al.* *Allergol Int.* 2012 Dec 25. [Epub ahead of print]

Objetivo: estudiar la prevalencia de la comorbilidad de enfermedades alérgicas en estudiantes japoneses.

Métodos: Estudiantes de primer año (n = 3.321) de la Universidad de Osaka fueron encuestados para enfermedades alérgicas.

Resultados: La prevalencia de rinitis alérgica (RA), dermatitis atópica (DA) y asma bronquial (AB) y alergia alimentaria (AA) fue de 35,7%, 16,5%, 9,9%, y 7,0%, respectivamente. La comorbilidad con AA dio el mayor riesgo de marcha alérgica.

Conclusiones: DA asociada a AA acelera la progresión de la marcha alérgica.

El manejo apropiado para individuos de alto riesgo genético es importante en la prevención de la marcha alérgica (PC).

Sunscreen Use and Melanocytic Nevi in Children: A Systematic Review

De Maleissye MF, Beauchet A, Saiag P, Corrêa M, Godin-Beecmann S, *et al.* *Pediatr Dermatol.* 2013; 30(1):51-59.

Se realizó una revisión sistemática de la asociación entre Nevi Melanocíticos (NM) de la infancia y uso de fotoprotección (FP), mediante una búsqueda bibliográfica entre noviembre de 2008 y enero 2009.

Se seleccionaron para análisis estudios randomizados de cohorte y de sección transversal, que analizaban la relación entre el uso de FP y ocurrencia de NM en niños.

Se incluyeron 15 artículos con 20.743 niños. Hubo gran heterogeneidad en las características de los niños, por lo que no se logró hacer un meta-análisis. 12 estudios no reportaron que el uso de FP disminuyera la producción de NM.

Tres estudios reportaron menor número de NM con uso de FP.

La gran variabilidad entre los grupos y la imposibilidad de saber que tan correcta fue la aplicación del FP hacen imposible sacar mayores conclusiones de la literatura revisada. Aún no hay suficiente evidencia que permita sugerir un efecto protector de la FP en el desarrollo de NM. Se requerirá de estudios prospectivos, bien diseñados y controlados de larga data para aclarar estas interrogantes (PC).

Markers of circulating tumour cells in the peripheral blood of patients with melanoma correlate with disease recurrence and progression

Reid AL, Millward M, Pearce R, Lee M, Frank MH, *et al.*
Br J Dermatol. 2013; 168(1):85-92

Introducción: PCR cuantitativo en tiempo real de múltiples marcadores es un método efectivo para detectar células tumorales circulantes, en sangre periférica de pacientes con melanoma.

Objetivos: Estudiar si el fenotipo de células de melanoma circulantes serían un indicador útil de estadio de enfermedad, recurrencia y eficacia terapéutica.

Método: Se recolectó muestra de sangre periférica de 230 pacientes con melanoma y 152 sanos en un periodo de tres años y nueve meses. Se recolectó información clínica de pacientes con melanoma estadios 0-II, n=154 y melanoma metastásico en estadios III y IV, n=76. Cada espécimen se analizó por PCR para cinco marcadores:

MLANA, ABCB5, TGFb2, PAX3d y MCAM.

Resultados: 212 de los pacientes con MM (92%) expresaban marcadores en sangre periférica. MLANA y ABCB5 tenían el mayor valor pronóstico, y fueron estadísticamente significativos para pacientes que experimentaban recurrencia en nuestro estudio, siendo expresados por el 45% (MLANA) y 49% (ABCB5) de los pacientes con recurrencia.

Conclusiones: Células tumorales circulantes fueron detectadas en todos los estadios de la enfermedad, incluso mucho después de la extirpación quirúrgica y en pacientes considerados libre de enfermedad. La expresión de ABCB5 y MLANA tienen significativo valor pronóstico en sugerir recurrencia, en tanto MCAM se asoció a pobre pronóstico después del tratamiento, lo que confirmaría esta técnica como un instrumento para vigilancia de estado de la enfermedad.

Discusión: La validación prospectiva del valor de estos marcadores es el próximo paso a seguir para aclarar la utilidad de este estudio, que parece muy promisorio (PC)

The effect of combined calcipotriol and betamethasone dipropionate ointment in the treatment of vitiligo: an open, uncontrolled trial.

Xing C, Xu A.
J Drugs Dermatol. 2012; 11(10):e52-54.

Introducción: El vitiligo es una discromía que afecta al 1% de la población general.

Recientemente se ha utilizado calcipotriol solo o combinado con otras terapias para el tratamiento de esta dermatosis.

Objetivo: Evaluar la seguridad y eficacia del ungüento de calcipotriol al 0,005% y dipropionato de betametasona al 0,05% en el tratamiento del vitiligo.

Metodología: Se tratan 31 pacientes con vitiligo, de edad promedio de 32,6 años (18 -56 años). La duración de la enfermedad osciló entre 0,07 y 30 años. Se les indica aplicar la crema en las lesiones dos veces al día por 12 semanas. La medición de la evolución de la pigmentación se realizó mediante fotografías tomadas al inicio del tratamiento y a las semanas 4, 8 y 12. La respuesta fue evaluada como excelente (76% - 100%), moderada (51% -75%), débil (26% - 50%), mínima (0% - 25%) o nula. Efectos adversos también fueron evaluados.

Resultados: Respuesta excelente (9,7%), moderada (19,4%), leve (25,8%), mínima (22,6%) y nula (22,6%). La correlación entre el tipo de respuesta y la duración de la afección no fue significativa. Solo cuatro casos presentaron efectos adversos: dos con prurito y dos con acné.

Conclusiones: La asociación de calcipotriol al 0,005% y dipropionato de betametasona al 0,05% es efectiva y bien tolerada en el tratamiento del vitiligo. (JH).

Influence of dietary carotenoids on radical scavenging capacity of the skin and skin lipids.

Meinke MC, Friedrich A, Tscherch K, Haag SF, Darvin ME, *et al.* Eur J Pharm Biopharm. 2012 Dec 13.

Introducción: Los alimentos ricos en carotenos previenen del daño celular, envejecimiento prematuro de la piel y del cáncer cutáneo.

Objetivos: Se pueden aumentar los carotenos cutáneos con los alimentos y preparados antioxidantes tópicos.

Métodos: Un estudio con doble ciego empleando resonancia espectroscópica para medir los niveles de carotenos de la piel se realizó en 24 voluntarios sanos a los cuales se les administró carotenos.

Resultados: El aumento de los carotenos cutáneos incrementa la actividad antirradicales libres y proporciona una protección significativa contra el estrés inducido por la formación de radicales libres. Más aún los lípidos cutáneos aumentan en el grupo tratado comparado con el grupo control, lo cual es significativo con las ceramidas.

Conclusión: La administración de productos dietéticos que contienen carotenos en concentraciones fisiológicas puede proteger a la piel de las especies reactivas de oxígeno y evitar el envejecimiento precoz de la piel así como también de otras patologías cutáneas inducidas por los radicales libres. (JH)

The natural history of eczema from birth to adult life: a cohort study.

Burr ML, Dunstan FD, Hand S, Ingram JR, Jones KP. Br J Dermatol. 2013 Jan 10 (En prensa).

Introducción: El eczema atópico es común en la infancia pero existe poca información de lo ocurre en estos pacientes en la edad adulta.

Objetivos: Estudiar la historia natural del eczema atópico desde la infancia a la edad adulta.

Metodología: Se evaluaron niños con historia familiar de eczema atópico durante 23 años. Se midieron pruebas cutáneas de alergia y los niveles de IgE total a los 7 y 23 años de edad.

Resultados: Se obtuvo información de 497 sujetos al nacimiento, 482 al año de edad, 440 a los siete años de vida, 363 a los 15 años y 304 a los veintitrés años. El eczema remite entre el primer y séptimo año de edad, pero se hace más permanente desde los quince años especialmente en los atópicos. La prevalencia del eczema aumenta en mujeres entre los 15 y 23 años, pero disminuye en los varones.

Los adultos tienen niveles más altos de IgE que los niños. El eczema se asocia con niveles elevados de IgE en los adultos y niños mayores, lo cual no ocurre en la infancia.

Conclusiones: En los niños con predisposición al eczema, este desaparece frecuentemente con la edad. En cambio en la adolescencia tiende a persistir. En los adultos con eczema desde la edad de tres meses la enfermedad está ligada a atopia (JH).

Ocular findings in patients with psoriasis.

Kilic B, Dogan U, Parlak AH, Goksugur N, Polat M, Serin D, Ozmen S.

Int J Dermatol. 2013 Jan 20. (En prensa).

Introducción: Un 10% de los pacientes con psoriasis presentan manifestaciones oculares, lo cual ocurre especialmente en pacientes con artritis psoriásica.

Metodología: Se evalúan 100 pacientes con psoriasis y se comparan con 100 controles sanos. A todos ellos se les hace una historia clínica, examen oftalmológico, test de Schirmer y test de movilidad ocular. Estas mediciones se relacionaron con la edad de los pacientes, sexo, duración de la psoriasis, PASI, presencia de psoriasis en los párpados, compromiso de uñas y artritis.

Resultados: El compromiso ocular en psoriáticos es estadísticamente significativo mayor en los pacientes con la dermatosis que los controles sanos. Los exámenes y tests de función ocular practicados son significativamente más bajos que en los controles sanos.

Conclusiones: Es recomendable realizar exámenes oftalmológicos de rutina en los pacientes psoriáticos.

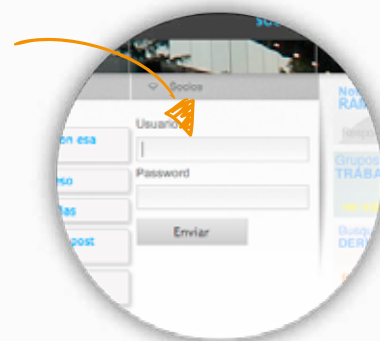
Se requieren estudios para definir la etiopatogenia del compromiso ocular en la psoriasis (JH).

Colaboradores: Perla Calderón (PC), Juan Honeyman (JH), Cristián Pizarro (CP).



¿Ya visitó las nuevas secciones de nuestro renovado sitio web www.sochiderm.org?

Visita la sección socios de nuestro renovado sitio web donde encontrarás nuevas herramientas accediendo con tu **usuario y contraseña**. En caso de no tenerla, ponte en contacto con nosotros.



Farmacopea

Nueva sección enfocada para buscar y mantener un listado actualizado sobre la disponibilidad y vigencia de los medicamentos y cosméticos en el mercado.

Noticias y Boletines

Esta sección se ha renovado para mantener a los socios al tanto sobre las noticias relacionadas con la sociedad, integrando las opciones de visualizar los boletines que llegan semana a semana a cada socio, de esta manera cualquier información que no hayas leído la podrás encontrar en este lugar.



1.- COMENTARIOS CIENTÍFICOS

A.- REVISIONES RECIENTES

1. Tratamiento del sarcoma de Kaposi clásico.

Elodie Régnier-Rosencher, Bernard Guillot, Nicolas Dupin
Treatments for classic Kaposi sarcoma: A systematic review of the literatura. *JAAD* 2013 (Feb); 68(2): 313-331,

2. Psoriasis en la infancia.

Busch AL, Landau JM, Moody MN, Goldberg LH. Pediatric psoriasis. *Skin Therapy Lett.* 2012 Jan;17(1):5-7.

3. Psoriasis en Chile.

Valenzuela F, Silva P, Valdés MP, Papp K. Epidemiology and quality of life of patients with psoriasis in Chile. *Actas Dermosifiliogr.* 2011 Dec; 102 (10):810-6.

4. Dermatitis de contacto alérgica a perfumes.

Arribas MP, Soro P, Silvestre JF. Allergic Contact Dermatitis to Fragrances: Part 2. *Actas Dermosifiliogr.* 2013 Jan 3. (En prensa).

5. Granulomatosis de Wegener.

Almouhawi HA, Leao JC, Fedele S, Porter SR. Wegener's granulomatosis: a review of clinical features and an update in diagnosis and treatment. *J Oral Pathol Med.* 2013. (En prensa).

6. Tratamiento de pacientes alérgicos a múltiples fármacos.

Khan DA. Treating patients with multiple drug allergies. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology.* 2013;110 (1): 2-6.

7. Urticaria crónica en la infancia.

- Zitelli KB, Cordoro KM. Evidence-based evaluation and management of chronic urticaria in children. *Pediatr Dermatol.* 2011 Nov-Dec;28(6):629-39.

- Pavić I, Hojsak I, Cepin-Bogovic J. Evidence-Based Management of Chronic Urticaria in Children. *Pediatric Allergy, Immunology, And Pulmonology.* 2012; 25(4). En prensa Mary Ann Liebert, Inc. DOI: 10.1089/ped.2012.0149.

8. Aspectos inmunológicos de la dermatitis atópica.

Lipozencić J, Pastar Z, Kulisić SM, Pavić I. Immunologic aspects of atopic dermatitis. *Acta Dermatovenerol Croat.* 2009;17(3):226-234.

B.- CONCLUSIONES DE PUBLICACIONES RECIENTES

1. La atopia disminuye el riesgo de desarrollar artritis psoriática y puede disminuir su severidad.

Hajdarbegovic, E, Nijsten T, Westgeest A, Habraken F, Hollestein L, MSc, Thio B. Atopy may protect against development of PSA and diminish its severity.

JAAD. 68,(2): 270-277, February 2013.

Hajdarbegovic E, Nijsten T, Westgeest A, Habraken F, Hollestein L, Thio B.

Decreased prevalence of atopic features in patients with psoriatic arthritis, but not in psoriasis vulgaris. *I Am Acad Dermatol.* 2013 Feb; 68(2):270-277.

2. El acitretin es eficaz en el tratamiento de los linfomas T cutáneos.

Cheeley J, Sahn RE, K. DeLong L, Parker SR. Acitretin for the treatment of cutaneous T-cell lymphoma. *JAAD.* 68(2): 247-254, February 2013.

3. Los niveles altos de vitamina D en el embarazo aumentan el riesgo de desarrollar alergia a los alimentos.

Weisse K, Winkler S, Hirche F, Herberth G, Hinz D, Bauer M, Röder S, Rolle-Kampczyk U, von Bergen M, Olek S, Sack U, Richter T, Diez U, Borte M, Stangl GI, Lehmann I. Maternal and newborn vitamin D status and its impact on food allergy development in the German LINA cohort study. *Allergy.* 2012 Dec 18. (En prensa).

C.- COMENTARIOS SOBRE PUBLICACIONES RECIENTES

1.- Protectores solares y vitamina D

Diversos estudios concluyen que no hay evidencias de que los protectores y filtros solares se asocien a mayor incidencia de melanoma ni tampoco de toxicidad sistémica. En relación con el uso de filtros y la posible inducción de deficiencia de vitamina D tampoco existe una asociación.

Quatrano NA, Dinulos JG. Current principles of sunscreen use in children. *Curr Opin Pediatr*. 2013 Feb;25(1):122-129.

2.- SIDA. Mecanismo de infección

El virus de la inmunodeficiencia humana penetra en las células dendríticas, las cuales son las encargadas de activar la respuesta inmunitaria, cuando lo hacen, infectan los linfocitos T CD4, lo que da lugar a que el virus se propague de forma eficaz.

Científicos catalanes del Instituto de Investigación del SIDA Irsi-Caixa han identificado la puerta de entrada del VIH a las células dendríticas. Los investigadores identificaron una molécula llamada gangliósido que se encuentra en la superficie del VIH y que es responsable de su entrada a las células dendríticas.

Para identificar la molécula de la membrana de las células dendríticas que captura el VIH, los investigadores centraron su investigación en estudiar una familia de proteínas presentes en la superficie de las células dendríticas llamadas Siglecs, las cuales se unen a los gangliósidos. Los científicos hicieron pruebas *in vitro* mezclando virus con células dendríticas que presentaban diferentes cantidades de Siglec-1 y concluyeron que cuando aumentaba la cantidad de Siglec-1 en la superficie de las células dendríticas, éstas incrementaban la captación de VIH, lo que desencadenaba un incremento del número de linfocitos T CD4 infectados.

Al inhibir la proteína acoplándola a anticuerpos y bloqueando la expresión del gen correspondiente, comprobaron que las células dendríticas perdían su capacidad de capturar los VIH y de transmitirlos a los linfocitos T CD4. Así, dedujeron que la Siglec-1 es responsable de la entrada del virus a las células dendríticas y que permite la transmisión a los linfocitos T CD4, y representa una potencial diana terapéutica. Se está trabajando en el desarrollo de un fármaco que bloquee este proceso y que permita mejorar la eficacia de los tratamientos actuales contra el SIDA.

Esta misma proteína que permite la entrada del virus VIH también puede facilitar la entrada de otros virus y, por lo tanto, el hallazgo también podría llevar al desarrollo de tratamientos para otras infecciones que utilizan esta vía de propagación.

Izquierdo-Useros N, Lorizate M, Puertas MC, Rodríguez-Plata MT, Zangger N, Erikson E, Pino M, Erkizia I, Glass B, Clotet B, Keppler OT, Telenti A, Kräusslich HG, Martínez-Picado J. (2012) Siglec-1 Is a Novel Dendritic Cell Receptor That Mediates HIV-1. *PLoS Biol*. 2012 Dec;10(12):e1001448. doi: 10.1371/journal.pbio.1001448. Epub 2012 Dec 18.

D. - TEMA DE REVISIÓN.

SISTEMA NERVIOSO CUTÁNEO

Inervación de la piel.¹

La piel es un órgano con una inervación importante en la cual se encuentra el sentido del tacto. Está inervada por fibras nerviosas sensitivas y autónomas, las cuales se distribuyen en toda la dermis a través de numerosas ramificaciones.

Existen dos tipos de nervios, los eferentes y los aferentes. Los eferentes transmiten la información del SNC a la piel y los aferentes lo hacen desde la piel al SNC.

Los nervios eferentes transmiten a la piel la información del sistema nervioso central o autónomo. Como por ejemplo la información del sistema nervioso autónomo para controlar la secreción de sudor.

Un 45% de los nervios cutáneos aferentes son fibras sensoriales tipo C (C-m⁺h⁺). Un 13% de ellas son sensibles a estímulos mecánicos de calor (C-m⁺), un 6% son sensibles al calor (C-h⁺) y un 24% son (C-m⁻h⁻) y no responden a ninguno de estos dos estímulos. Menos del 12% son de origen simpático. Finalmente al estimularlos con aceite de mostaza responden un 50% de los C-m⁺h⁺ y un 30% de los C-m⁺ o C-m⁻h⁻.²

La piel es inervada por nervios sensitivos periféricos aferentes primarios, los nervios colinérgicos parasimpáticos post-ganglionares y los nervios adrenérgicos post-ganglionares o simpaticomiméticos. Los nervios sensoriales terminan en la piel en filetes de fibras tipo C que se disponen en manojos en la dermis profunda y alrededor de los vasos y anexos cutáneos.³

En la piel los nervios son principalmente sensitivos e inervan epidermis, dermis y tejido subcutáneo en una red tridimensional. Se pueden acompañar con algunas fibras nerviosas autónomas, ya que los nervios del sistema nervioso autónomo nunca inervan la epidermis.^{4,5}

La mayoría de las fibras nerviosas se ubican en la dermis papilar y media. La epidermis, vasos sanguíneos y los anexos cutáneos como los folículos pilosos, glándulas sebáceas, glándulas sudoríparas ecrinas y apocrinas son inervadas por diversos subtipos de nervios sensitivos.⁶

Los nervios sensitivos se distribuyen en la piel en segmentos geométricos conocidos como dermatomas, y terminan en la dermis en abundantes terminaciones libres y receptores corpusculares especializados, todos involucrados en la percepción del tacto, temperatura, dolor y prurito.

La información recogida por los nervios aferentes es recibida por los receptores nerviosos corpusculares cutáneos, los cuales son más abundantes en las papilas. Existen receptores asociados a los pelos y a zonas mucocutáneas como el glande, prepucio, clítoris, labios menores, región perianal y borde libre de labios.

Estos receptores captan diferentes tipos de estímulos y sensaciones tales como presión, acción mecánica (mecano receptor), térmica (termo receptor) o de dolor (nociceptores).

Se pueden diferenciar dos tipos de receptores sensoriales:

a) Receptores libres o estructuras nerviosas no especializadas, que participan en la captación de estímulos. Son neuronas acompañadas de células de Schwann (glíares). Un ejemplo son las células de Merkel. También hay terminaciones nerviosas libres que son las responsables de captar la sensación de dolor.

b) Receptores especializados o corpúsculos, de estructura más compleja, que realizan funciones más específicas.

Los corpúsculos de Meissner y discos de Merkel son los encargados del sentido del tacto o la presión ligera y se localizan en palmas y plantas. Los corpúsculos de Vater Pacini captan la sensación de presión profunda y también están distribuidos principalmente en palmas y plantas y algunos en pezón y región anogenital. Los corpúsculos de Krause que son estimulados por el frío y los de Ruffini por el calor.¹

El estímulo captado por los receptores es conducido por los axones de las células ganglionares mielinizadas, que transmiten la información y alcanzan las neuronas del asta posterior de la médula espinal. Aquí se entrega la información a una segunda neurona, cuyo axón viaja por el tracto espinotalámico lateral hasta el tálamo; las neuronas del tálamo proyectan sus neuronas hacia la corteza sensorial⁷.

La respuesta eferente al estímulo es transmitida por un nervio eferente que termina en la piel en fibras nerviosas eferentes. Estas fibras son amielínicas y presentan en su trayecto nudosidades secretoras de neuropéptidos o neuromediadores. Entre los más importantes neuromediadores destacan: sustancia P, péptido del gene relacionado con la calcitonina, (CGRP), somatostatina, neuroquininas A y B, péptido intestinal vasoactivo (VIP), neurotensina, colecistoquinina, neurotensina, etc. Todos estos péptidos son vasodilatadores y parecen estar involucrados en la inflamación neurogénica. Los filetes terminales pueden secretar uno o varios neuropéptidos simultáneamente. La

SP participa induciendo vasodilatación arteriolar y venular, con aumento de la permeabilidad venular. El CGRP provoca una intensa reacción de vasodilatación, secreción sudoral y dolor. Es potenciador de otros factores.⁸

b) Interacciones del sistema nervioso cutáneo.

1.- Sistema somatosensorial

El sistema somatosensorial comprende un complejo organismo consistente en centros de recepción y proceso, cuya función es producir modalidades de estímulo tales como el tacto, la temperatura, la propiocepción (posición del cuerpo) y la nocicepción (dolor). Los receptores sensoriales actúan en la piel, el epitelio, el músculo esquelético, los huesos y articulaciones, órganos internos y el sistema cardiovascular. El tacto es considerado uno de los cinco sentidos tradicionales.

El sistema reacciona a los estímulos usando diferentes receptores: termorreceptores, mecanorreceptores y quimiorreceptores. La transmisión de información desde los receptores pasa por vía de los nervios sensoriales a través de tractos en la médula espinal y en el cerebro.

El proceso tiene lugar principalmente en el área somatosensorial primaria ubicada en el lóbulo parietal de la corteza cerebral.

La piel tiene sensores nerviosos que captan los estímulos del medio ambiente. En ellas existen centros de recepción y proceso, cuya función es reaccionar frente a estímulos tales como el tacto, la temperatura, la posición del cuerpo o propiocepción y el dolor o nocicepción. Como ha sido mencionado anteriormente, en la piel existen diversos tipos de receptores tales como los termorreceptores, mecanorreceptores y quimiorreceptores. La densidad y la estructura de estos receptores dependen de la región de la piel. Por ejemplo, las fibras sensitivas de los pelos hacen de ellos un órgano sensitivo táctil⁹.

El proceso se inicia con la activación de un receptor cutáneo somatosensorial que pueden ser terminaciones nerviosas libres o un receptor específico. Estos receptores pueden ser activados por movimientos (mecanorreceptor) presión (mecanorreceptor), estímulos químicos (quimiorreceptor), y/o temperatura. Las vibraciones generadas por roces son generalmente captadas por los corpúsculos de Pacini.

Los receptores captan la información y la transmiten vía los nervios sensitivos a la médula espinal, llegando finalmente al área somatosensorial primaria ubicada en el lóbulo parietal de la corteza cerebral. En el cerebro existe un mapa de la superficie corporal denominado homúnculo que es esencial en la creación de la imagen corporal. El sistema se activa cuando una neurona sensitiva localizada en una determinada área específica del cerebro, capta un estímulo específico, como el calor.

Un traumatismo menor como el roce estimula a estos filetes llegando el mensaje a la médula espinal y a los filetes vecinos. Esto se traduce en lo que se conoce como triple respuesta de Lewis caracterizada por un eritema por vasodilatación arteriolar observado a los pocos segundos del roce. En pocos minutos aparece edema por extravasación debido a que se origina un aumento de la permeabilidad vascular a lo cual se asocia prurito e hiperalgesia (aumento de la sensibilidad al dolor); todo lo cual se debe a la liberación de neuromediadores sensitivos por los filetes nerviosos.^{10, 11}

En la respuesta eferente generalmente participa el sistema nervioso autónomo cuyos nervios salen del asta anterior de la médula espinal y cuyos filetes terminales en la piel se distribuyen alrededor de los vasos sanguíneos y linfáticos, folículos pilosos, músculo erector del pelo, glándulas sebáceas y glándulas sudoríparas apocrinas y ecrinas. Las fibras parasimpáticas liberan acetilcolina y los neuropéptidos VIP y PHM (polipéptido con Histidina y Metionina) que tienen propiedades vasodilatadoras, broncodilatadoras y secretoras. El VIP es el más potente. Las fibras simpáticas secretan norepinefrina o una mezcla de neuropéptido Y (NPY) con norepinefrina. El NPY es un poderoso vasoconstrictor que potencia los efectos de la norepinefrina en el corazón y el cerebro, pero actúa como vasodilatador cuando actúa en la piel.^{9, 10}

Los queratinocitos también pueden participar regulando la respuesta neurogénica al estímulo sensorial, ya que son capaces de sintetizar y degradar catecolaminas y tienen receptores para epinefrina y norepinefrina del tipo adrenorreceptores beta (queratinocito) y alfa (melanocitos). Poseen enzimas colinérgicas capaces de sintetizar y degradar acetilcolina, expresando receptores nicotínicos y muscarínicos en su superficie. La acetilcolina no atraviesa la capa lipídica de la membrana celular, por lo cual requiere de estos dos tipos de receptores para iniciar sus efectos biológicos.^{11, 12}

El óxido nítrico, un radical libre que actúa como neurotransmisor del sistema nervioso central y periférico es un importante mediador de la vasodilatación y puede ser producido por macrófagos, endotelios, queratinocitos y células de Langerhans¹³.

2.- Interacción entre los nervios cutáneos, el eje neuroendocrino y el sistema inmune.

Existe una interacción. Las interacciones neurocutáneas participan en una gran variedad de funciones fisiológicas y fisiopatológicas tales como el crecimiento celular, la inflamación inmunológica, el prurito y la cicatrización. Existe una importante interacción entre el sistema nervioso cutáneo, el sistema inmune y el sistema hormonal.¹

Esta interacción es mediada tanto por los nervios aferentes y los autonómicos, los cuales liberan neuromediadores y activan receptores específicos en diversas células cutáneas. Una red densa de nervios sensitivos libera neuropéptidos y modulan la inflamación, el crecimiento celular y las respuestas inmunes de la piel. Los factores neurotróficos, además de regular el crecimiento del nervio participan en varias funciones de la piel.

La piel expresa varios receptores neurohormonales que se acoplan a proteínas G heterotriméricas que están fuertemente involucradas en la homeostasis cutánea y la inflamación. La interacción de estos receptores es modulada por endopeptidasas, las cuales son capaces de finiquitar las respuestas inflamatorias o inmunes inducidas por los neuropéptidos. Recientemente se ha descrito que los receptores neuronales activados por proteinasa o los receptores transitorios de canales de potencial iónico cumplen un papel importante en la regulación de la inflamación neurogénica, el dolor y el prurito. También existe una muy cercana interacción multidireccional entre los neuromediadores, los receptores de alta afinidad y las proteasas reguladoras, para mantener la integridad tisular y regular las respuestas inflamatorias de la piel.

Los receptores muscarínicos facilitan la salida del calcio intracelular y promueven el crecimiento celular; en cambio, los receptores nicotínicos aumentan la captación de calcio para facilitar la diferenciación celular. Al igual que las células nerviosas tanto los receptores colinérgicos como adrenérgicos actúan en forma sinérgica. Para mantener la homeostasis del calcio.^{11, 14}

En dermatitis atópica existe un defecto metabólico del receptor beta adrenérgico por mutación del gene que codifica al receptor beta y que se localiza en el cromosoma 5. Este mismo defecto se observa en pacientes asmáticos atópicos. Los queratinocitos atópicos tienen menos receptores, lo cual afecta la unión de estos receptores a los linfocitos con la consecuente alteración de la respuesta vasomotora.¹⁴

Actualmente es posible visualizar y cuantificar los neuropéptidos en los nervios. En dermatitis atópica se han detectado diversas alteraciones:¹⁵

- a) Los nervios inmunorreactivos a la somatostatina están ausentes en la enfermedad.
- b) El neuropéptido Y solo se encuentra en las células epidérmicas dendríticas de la dermatitis atópica.
- c) Las fibras nerviosas están aumentadas.
- d) Reducción de las fibras adrenérgicas (neuropéptido Y y tirosin hidrolazas).
- e) Aumento de fibras sensoriales y aumento de calcitonina (CGRP).

f) En lesiones aumenta el polipéptido intestinal vasoactivo (VIP). Se asocia a una disminución de la sustancia P.

Las alteraciones de la inervación neurocutánea estarían relacionadas con las alteraciones vasculares y exacerbación del prurito. La capsaicina (trans-8-metil-nvanillil-6-nonenamida), un derivado de la pimienta roja, es capaz de bloquear los neuropéptidos de los filetes sensoriales inhibiendo la vasodilatación, pero no la formación de edema cuando se irrita la piel¹⁵. La endorfina beta sérica se eleva en forma significativa en dermatitis atópica activa, especialmente en pacientes con prurito, y que tienen más del 20% de compromiso de superficie corporal. Esta elevación puede deberse a una mayor producción de la endorfina por las células inflamatorias de la piel enferma, o bien a una activación del eje pituitario-adrenal, por factores psiconeurogénicos como en el mecanismo de estrés crónico. La desaparición de lesiones dermatíticas en áreas de paraplejía post traumática confirman el papel patogénico de los neuropéptidos en la dermatitis atópica.^{15, 16}

Los mastocitos activados por la unión con el antígeno son capaces de provocar diversos efectos en el sistema nervioso. La histamina producida por los mastocitos no solo participa en la reacción alérgica, sino que también actúa excitando la fibra nerviosa, lo cual es mediado por los receptores tipo 3 de la histamina. La supresión de la actividad sináptica es regulada por los receptores H3 de la histamina. Los diferentes mediadores liberados por el mastocito, tales como aminas activas del tipo de la histamina y citoquinas, pueden modificar el sistema neurológico digestivo facilitando una reacción colinérgica.¹⁷

La interacción mastocito-nervio cutáneo es bidireccional. Los neuropéptidos tales como neurotensina, somatostatina, sustancia P (SP) y VIP son capaces de estimular la liberación de histamina por el mastocito; la IL-1 estimula el metabolismo de la adrenalina. Un neuropéptido de gran importancia en la regulación inmunológica del factor de crecimiento del nervio (NGF), el cual estimula la fagocitosis, activa macrófagos, sinergiza con los GM-CSF y la IL-5 y es un potente degranulador de mastocitos (que tienen receptores para este neuropéptido). Respecto de esta última propiedad, el NGF es capaz por sí solo de activar a los mastocitos sin participación de mecanismo inmunológico alguno. Las sensaciones de estrés son capaces de provocar liberación de proteasas por los mastocitos. La proteasa RMCP II es capaz además de degradar el colágeno IV. Se ha sugerido que los mastocitos no solo actuarían en los nervios periféricos, sino que también en el sistema nervioso central.¹⁸

El VIP también es producido por los neutrófilos y especialmente los mastocitos y actúa como inhibidor de la proliferación T y de las células asesinas naturales (NK). La sustancia P estimula la proliferación de linfocitos y la producción de citoquinas por los monocitos.¹⁰

En psoriasis se ha encontrado una elevación de la betaendorfina que es mayor en psoriasis extensas. En esclerosis sistémica también se eleva la beta endorfina.¹⁹ El aumento en psoriasis es a expensas de los linfocitos T que infiltran las lesiones y no depende del eje pituitario-adrenal. El estrés y el prurito no se correlacionan con los niveles de endorfinas en psoriasis.²⁰ La generación del neuropéptido en las lesiones psoriásicas y su efecto antinociceptivo en los nervios sensoriales periféricos, podrían explicar la menor incidencia de prurito en psoriasis aunque no en dermatitis atópica, donde por el contrario hay prurito y la endorfina aumenta proporcionalmente al prurito. Es probable que exista en este caso una mayor participación del sistema opioide. El empleo de antagonistas de este sistema puede bloquear el prurito que es el síntoma fundamental de la enfermedad.

3.- Prurito.

Un importante síntoma en el cual existe una interacción entre diversos sistemas del organismo, es el prurito. Mecanismos inmunológicos pueden gatillar un complejo mecanismo neurológico que finalmente se manifiesta con el síntoma de prurito. El prurito es una sensación desagradable compleja con mucha similitud a la sensación de dolor. En ambos existen componentes sensoriales, cognitivos y motivacionales. Al igual que el dolor, el prurito puede ser aminorado por el calor o el frío intenso. Los pacientes que sufren de prurito crónico desarrollan diversos tipos de técnicas para aliviar el síntoma. El rascado, aplicarse frío o calor hasta que les origine dolor, duchas frías, etc.²²

Experimentalmente, el calor intenso así como el rascado inhiben el prurito inducido por histamina. La histamina no produce prurito o aloquinesia cuando se aplica a 10 cm de distancia de una zona tratada con calor intenso. Por el contrario induce un prurito moderado cuando el estímulo se aplica a más de 10 cm de distancia.²³ Estudios de inducción de prurito aplicando histamina localmente empleando la iontoforesis y aplicando posteriormente diversas temperaturas en la zona de introducción de la histamina, confirman que el prurito disminuye al aplicar calor (49 °C) o frío intenso (2 °C). Lo mismo ocurre con el rascado reiterado. Este efecto no se observa cuando se aplica calor o frío moderado.²⁴

El rascado reduce el prurito en la zona del dermatoma donde se realiza el rascado. El prurito puede ser abolido con el rascado en el mismo dermatoma a una distancia de 24 cm en las piernas y en el pecho.²⁵ También el prurito experimental inducido por histamina se puede inhibir por horas, con estimulación eléctrica aplicada a 10 cm de distancia de la zona tratada. Lo cual sugiere que hay un mecanismo de inhibición central del síntoma.²⁶

Varios estudios sugieren que la modulación térmica del prurito es un efecto mediado en forma central. Estudios empleando resonancia magnética muestran una activación inducida por el prurito en zonas del cerebro donde se localiza la atención tales como la corteza prefrontal.²⁷ Al parecer hay diferencias en el procesamiento central del prurito y el dolor en pacientes con prurito crónico como ocurre en los pacientes con atopia cutánea.²⁸

La sensación de prurito es transmitida por las fibras amielínicas tipo C y en la médula se ha identificado un posible receptor del mediador específico del prurito. En las ratas existe un péptido liberador de gastrina (GRP) localizado en el asta dorsal

de la médula espinal), el cual media la sensación de prurito a través de su receptor (r-GRP). La inyección del antagonista del rGRP, inhibe el rascado, pero no la percepción del dolor. Este péptido receptor del sistema nervioso central puede ser un interesante blanco para desarrollar nuevas terapias para el prurito.²⁹

Tanto el dolor como el prurito son fenómenos afectivos negativos con componentes atencionales. Se requieren mayores estudios que permitan evaluar si algunos rasgos de personalidad pueden ser predictores de la intensidad del prurito tanto en personas sanas como en pacientes con prurito crónico.³⁰

Referencias bibliográficas

- Roosterman D, Tobias George T, Schneider SW, Bunnett NW, Steinhoff M. Neuronal Control of Skin Function: The Skin as a Neuroimmunoendocrine Organ. *Physiol Rev* October 2006 vol. 86 no. 4, 1309-1379
- Schmidt R, Schmelz M, Forster C, Ringkamp M, Torebjork E, and Handwerker H. Novel classes of responsive and unresponsive C nociceptors in human skin. *J Neurosci* 15: 333-341, 1995.
- Sternini C. Organization of the peripheral nervous system : Autonomic and sensory ganglia. *J Invest Dermatol Symp Proc* 1997; 2:1-7.
- Kelly EJ, Terenghi G, Hazari A, and Wiberg M. Nerve fibre and sensory end organ density in the epidermis and papillary dermis of the human hand. *Br J Plast Surg* 58: 774-779, 2005.
- Tschachler E, Reinisch CM, Mayer C, Paiha K, Lassmann H, and Weninger W. Sheet preparations expose the dermal nerve plexus of human skin and render the dermal nerve end organ accessible to extensive analysis. *J Invest Dermatol* 122: 177-182, 2004.
- Paus R, Theoharides TC, and Arck PC. Neuroimmunoendocrine circuitry of the "brain-skin connection." *Trends Immunol* 27: 32-39, 2006.
- Bernhard, J. D. Cutaneous sensation and the pathophysiology of pruritus. En: Soter N. , Baden H eds. *Pathophysiology of dermatologic diseases*. 2d ed. McGraw-Hill Inc. New York. 1991; 6:91-100.
- Baluk P. Neurogenic inflammation in skin and airways. *J Invest Dermatol Symp Proc* 1997; 2:76-81.
- Shuster, S. Comprensión de las enfermedades de la piel. Triángulo, 1992; 30:116.
- Gajewski TF, Schell SR, Nau G, Fitch FW. Regulation of T-cell activation: Differences among T-cell subsets. *Immunol Rev* 1989; 111:79-110.
- Grando S. Biological functions of keratinocyte cholinergic receptors. *J Invest Dermatol Symp Proc* 1997; 2: 41-48.
- Wallengren J. Vasoactive peptides in the skin. *J Invest Dermatol Symp Proc* 1997; 2 : 49 – 55.
- Qureshi AA, Hosoi J, Xu S y cols. Langerhans cells express inducible nitric Oxide synthase and nitric oxide. *J Invest Dermatol*. 1996; 107 : 815-821.
- Schallreuter KU. Epidermal adrenergic signal transduction as part of the neuronal network in the human epidermis. *J Invest Dermatol Symp Proc* 1997; 2:37-40.
- Pincelli C, Fantini F, Massimi P y cols. Neuropeptides in skin from patients With atopic dermatitis: immunohistochemical study. *Br. J Dermatol* 1990; 122:745-750.
- Gliniski W, Brodecka H, Gliniska-Ferenz M, Kowalski D. Increased Concentration of beta-endorphin in the sera of patients with severe atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol*. 1995 Jan; 75(1): 9-11.
- McKay DM, Bienenstock J. The interaction between mast cells and nerves in The gastrointestinal tract. *Immunol Today* 1994; 15: 533-538.
- Baraniuk JN, Kowalski ML, Kaliner MA. Neuropeptides in the skin. En Bos JD. *Skin Immune system (SIS)*. CRC Press Inc. Florida USA. 1990; 307- 326.
- Gliniski W, Brodecka H, Gliniska-Ferenz M, Kowalski D. Increased Concentration of beta-endorphin in sera of patients with psoriasis and other inflammatory dermatoses. *Br J Dermatol*. 1994 Aug; 131(2): 260-264.
- Georgala S, Schulpis KH, Papaconstantinou DE, Stratigos J Raised Betaendorphin serum levels in children with atopic dermatitis and pruritus. *J Dermatol Sci*. 1994 Oct; 8(2): 125-128.
- Rupprecht M, Hornstein OP, Schlüter D, Schäfers HJ, Koch HU, Beck G, Rupprecht R. Cortisol, corticotropin, and beta-endorphin responses to corticotropin-releasing hormone in patients with atopic eczema. *Psychoneuroendocrinology*. 1995; 20 (5):543-551.
- Yosipovitch G. Pruritus: an update. *Curr Probl Dermatol* 2003; 15:137-164.
- Bickford RG. Experiments in relation to the itch sensation - its peripheral Mechanism and central pathways. *Clin Sci* 1938; 3: 377-386.
- Yosipovitch G; Duque MI; Fast K; Dawn AG; Coghill RC. Scratching and Noxious Heat Stimuli Inhibit Itch in Humans: A Psychophysical Study. *Br J Dermatol*. 2007; 156(4) :629-634.
- Graham DT, Goodell H, Wolff HG. Neural mechanisms involved in itch, 'itchy skin', and tickle sensations. *J Clin Invest* 1951; 30:37-49.
- Nilsson HJ, Psouni E, Schouenborg J. Long term depression of human nociceptive skin senses induced by thin fibre stimulation. *Eur J Pain* 2003; 7:225-233.
- Walter B, Sadlo MN, Kupfer J, Niemeier V, Brosig B, Stark R, Vaitl D, Gieler U. Brain activation by histamine prick test-induced itch. *J Invest Dermatol* 2005; 125:380-382.
- Ikoma A, Fartasch M, Heyer G et al. Painful stimuli evoke itch in patients with chronic pruritus: central sensitization for itch. *Neurology* 2004; 62:212-217.
- Sun Y, Chen Z . A Distinct "Itch" Receptor in the Central Nervous System *Nature* 2007; 448:700-703.
- Carstens E. Scratching the brain to understand neuropathic itch. *J Pain*. 2008 Nov; 9(11):973-974.

CALENDARIO ACTIVIDADES CIENTÍFICAS SOCHIDERM

MES DE MAYO

Jueves 30

2ª REUNIÓN CIENTÍFICA

19.00 hrs.

Coordina: Servicio de Dermatología – Hospital Clínico Universidad de Chile

Lugar: Hotel Plaza El Bosque

Patrocina: Laboratorio GSK

MES DE JULIO

Sábado 6

2ª SESIÓN DE EDUCACIÓN CONTINUA

Coordina: Grupo de Trabajo de Dermatoscopia

10.00 hrs.

Lugar: Hotel Plaza El Bosque

Patrocina: Laboratorio Galderma

MES DE AGOSTO

Jueves 22

3ª REUNIÓN CIENTÍFICA

19.00 hrs.

Coordina: Servicio de Dermatología – CRS Cordillera

Lugar: Hospital Plaza El Bosque

Patrocina: Laboratorio La Roche Posay

MES DE SEPTIEMBRE

Jueves 12

4ª REUNIÓN CIENTÍFICA

19.00 hrs.

Coordina: Unidad de Dermatología – Hospital Clínico Pontificia Universidad Católica

Lugar: Hotel Plaza El Bosque

Patrocina: Laboratorio Allergan

MES DE NOVIEMBRE

Viernes 22 y Sábado 23

JORNADAS ANUALES PROF. DR. HERNÁN HEVIA P.

Lugar: Hotel Enjoy Coquimbo – IV Región

CALENDARIO ACTIVIDADES AUSPICIADAS POR SOCHIDERM

AÑO – 2013

MES DE JUNIO

Viernes 14 y Sábado 15

XXVI SIMPOSIUM PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA

Organiza: Unidad de Dermatología Pontificia Universidad Católica

Director: Dr. Sergio Silva

Coordinadora: Dra. Mirtha Cifuentes

Lugar: Hotel Sheraton & Convenciones

MES DE AGOSTO

Jueves 1, Viernes 2 y Sábado 3

XXVI CURSO INTERNACIONAL “TERAPÉUTICA DERMATOLÓGICA”

Organiza: Departamento de Dermatología – Hospital Clínico Universidad de Chile

Director: Dr. Iván Jara

Lugar: Hotel Sheraton & Convenciones

MES DE SEPTIEMBRE

Viernes 27 y Sábado 28

III SIMPOSIUM INTERNACIONAL DE DERMATOLOGÍA – CLÍNICA LAS CONDES

Director: Dr. Pedro Lobos

Coordinadores: Dra. María Luisa Pérez-Cotapos

Dr. Rodrigo Schwartz

Lugar: Auditorio Mauricio Wainer – Clínica Las Condes

MES DE OCTUBRE

Jueves 17 y Viernes 18

XIX JORNADAS DERMATOLÓGICAS DE CLÍNICA ALEMANA

Organiza: Departamento de Dermatología – Clínica Alemana

Director: Dr. Raúl Cabrera

Lugar: Centro de Eventos Manquehue

Año 2013

- **XXXI RADLA**
27 – 30 de Abril, 2013
Punta del Este, Uruguay
www.radla.org
- **10 th EADV**
Spring Symposium
23-26 de Mayo, 2013
Cracow – Polonia
<http://cracow2013.eadv.org/>
- **SIT & AIDS 2013**
14-17 de Julio, 2013
Viena – Austria
- **12th World Congress of Pediatric of Dermatology**
25-27 de Septiembre, 2013
Madrid – España
<http://www.wcpd2013.com/>
- **22nd EADV Congress**
2-6 de Octubre, 2013
Estambul- Turquía
<http://www.eadvistanbul2013.org/>
- **XX CILAD**
15 – 16 de Noviembre, 2013
Río de Janeiro – Brasil.
www.cilad.org

Año 2014

- **XXXII RADLA**
2-5 DE Mayo, 2014
Espacio Riesco
Santiago, Chile.
- **11th EADV Spring Symposium**
Mayo 2014
Belgrado – Serbia.
- **XV World Congress of Cancers of the Skin**
3-6 de Septiembre, 2014
Edinburgo – Escocia
<http://www.wccs2014.org/>

CHILENOS EN LITERATURA MUNDIAL

■ **Urbina F.**

Giant Basal Cell Carcinoma. Improvement and Vitiligo-like hypopigmentation.
Acta Dermatovenerol Croa.t 2012; 2 (4):272-283

■ **Wortsman X.**

Sonography of cutaneous and ungal lumps and bumps.
Ultrasound Clin. 2012; 7:505-23

CUPÓN DE SUSCRIPCIÓN



Revista Chilena de
DERMATOLOGÍA



Deseo suscribirme a la Revista de la SOCIEDAD CHILENA DE DERMATOLOGÍA Y VENEREOLOGÍA por un año.

Nombre Completo _____

Fecha _____

Dirección _____

Comuna _____ Ciudad _____

Fono _____

Firma

Valor de la suscripción anual (cuatro ediciones)

Nacional \$19.000

Internacional US \$38

Enviar el cupón a:

Soc. Chilena de Dermatología y Venereología
Av. Vitacura 5250, Of. 202, Vitacura, Santiago, Chile
Cheque cruzado y nominativo a nombre de; SOCHIDERM

Información a nuestros colaboradores para el envío de trabajos.

La Revista Chilena de Dermatología acepta trabajos para su publicación en idioma castellano, siempre y cuando reúnan los requisitos que se mencionan a continuación y sean aprobados por el Comité Editorial. El contenido del artículo será de exclusiva responsabilidad del autor.

Las contribuciones deben referirse a alguna de las áreas de la Dermatología y salud pública en Dermatología, con referencia a aspectos de investigación básica, investigación clínica, experiencia clínica, revisiones y actualizaciones diagnósticas y terapéuticas, comentarios bibliográficos, entre otros.

Los trabajos deben enviarse directamente a Sociedad Chilena de Dermatología y Venereología, Av. Vitacura 5250, Of. 202, Vitacura, Santiago o vía e-mail a revista@sochiderm.cl

Instrucciones Generales

1. Los trabajos enviados deberán ser originales e inéditos y no podrán ser sometidos a consideración de otras publicaciones hasta que el Comité Editorial haga saber al autor que el artículo no ha sido aceptado. Todos los artículos deberán acompañarse de una declaración simple, firmada por el autor responsable, que indique que el trabajo es inédito y original.

2. El Comité Editorial se reserva el derecho de rechazar total o parcialmente los artículos o de sugerir al autor las correcciones pertinentes antes de su publicación.

3. Los artículos deben estar escritos en procesador de texto Windows 2003 o superior.

4. En la primera página deben anotarse: El título del trabajo, que debe ser breve y representativo del contenido del artículo; Nombre y título del autor(es), identificándolo con su nombre de pila, apellido paterno e inicial del materno, al término de cada nombre de autor debe identificarse con número de "superíndice"; Nombre de la(s) Secciones, Departamentos, Servicios e Instituciones a las que perteneció dicho autor durante la ejecución del trabajo; Nombre, dirección, correo electrónico y número de fax del autor principal con quien establecer correspondencia; Fuente de apoyo financiero si lo hubo; Señale con letras minúsculas en "superíndice" a los autores que no sean médicos y use dicho superíndice para identificar su título profesional o su calidad de alumno de una determinada escuela universitaria.

5. En la segunda página repita el título y comience con el texto que no debe exceder de 10 páginas o 5.000 palabras. Debe incluirse un resumen en castellano e inglés con un máximo de 150 palabras cada uno y tres palabras claves en castellano e inglés que orienten sobre el contenido del artículo.

6. Las referencias bibliográficas deben escribirse al final del artículo, ordenándolas numéricamente de acuerdo con la secuencia en que aparecen en el texto, en el cual han de señalarse solamente con el número arábigo progresivo correspondiente, entre paréntesis y a nivel de la línea. Su formato debe ser el siguiente: A) Para artículos en revistas: Apellido e inicial del nombre del o los autores. Limite la puntuación a comas que separen los autores entre sí. Sigue el título completo del artículo, en su idioma original. Luego, el nombre de la revista en que apareció, abreviado según el estilo usado por el Index Medicus, año de publicación; volumen de la revista: página inicial y final del artículo. B) Para capítulos en libros. Ejemplo: I Anderson L. Human Parvovirus B19. Richman D, Whitley R, Hayden F. Clinical Virology. Ed. Churchill Livington Inc. 1997, Chapter 28, pgs. 613-631. C) Para artículos en formato electrónico: citar autores, título del artículo y Revista de origen tal como para su publicación en papel indicando a continuación el sitio electrónico donde se obtuvo la cita y la fecha en que se hizo la consulta. Ej: Rev Méd Chile 2003; 131:473-782. Disponible en: www.scielo.cl (consultado el 14 de julio de 2003).

Los autores son responsables de la exactitud de sus referencias.

7. Los cuadros y tablas se deben entregar por separado, acompañados de su título y explicación.

8. Las fotografías, ilustraciones, gráficos, dibujos y reproducciones fotográficas deben entregarse en imágenes digitales indicando posición correcta de publicación. Las ilustraciones, gráficos y dibujos deben ser claros y legibles e indicar la referencia cuando corresponda. Las fotografías digitales deben enviarse de preferencia no pegadas no en el texto, deben tener una resolución de 8 x 5,5 cm o bien 72 dpi si el tamaño es sobre 50 x 34,5 cm.

Toda foto clínica que incluya la cara de un paciente deberá ser alterada o modificada con la finalidad de que la persona no sea reconocida y se resguarde su prioridad y deberá ir acompañada de una autorización escrita del paciente para su publicación ya sea en revista, formato papel o revista electrónica.

Las fotos deberán ser de primera fuente, sin haber sido trucadas ni retocadas; si necesita hacer cualquier modificación, agregar flechas o tapar ojos, envíe una copia modificada que acompañe a la foto original. Los trabajos deben acompañarse de una declaración simple afirmando la autoría de las fotos y que éstas no han sido alteradas ni modificadas, salvo en el caso de las fotos en que aparezca la cara del paciente, en cuyo caso ésta debe ser alterada o modificada en original a efectos de que no sea reconocida su identidad, resguardar su privacidad y dar cumplimiento a la autorización escrita del paciente. Si las fotos han sido tomadas de otra fuente, deben acompañarse de una autorización para su publicación del autor original. La publicación de figuras en colores debe ser consultada con la revista; su costo es fijado por los impresores y deberá ser financiada por los autores, excepto secciones: Sección Educación Médica Continua, Casos clínicos, Cuál es su diagnóstico y Sección Quirúrgica.

9. Los editores de la Revista Chilena de Dermatología se reservan el derecho a realizar en todos los trabajos sometidos a su consideración y aprobados para su publicación, las correcciones ortográficas y gramaticales que pudiesen resultar necesarias y las adecuadas requeridas para uniformar el estilo y forma de la revista, siempre que estos cambios no signifiquen una modificación de la materia expuesta.

10. La autorización de reimpresos debe ser solicitada directamente a los autores, quienes informarán a la Sociedad Chilena de Dermatología para que ésta resuelva las condiciones de comercialización.

11. Todos los aspectos no previstos en esta información deberán ser consultados directamente con el editor de la Revista.

Condiciones especiales para la Sección ¿Cuál es su diagnóstico?

1. Las contribuciones deben referirse a casos clínicos de interés.

2. No debe mencionarse hospital o clínica o lugar de trabajo del autor donde fue visto el paciente ni datos que permitan su localización.

3. En la primera página debe anotarse:

a. ¿Cuál es su diagnóstico?

b. Nombre y título del(os) autor(es), especialidad, lugar de trabajo, mail de contacto, teléfono y fax del autor responsable.

La primera parte, donde se expone el cuadro clínico, debe tener un máximo de 370 palabras y las páginas siguientes deben tener una extensión máxima de 1.500 palabras.

4. Deben incluirse dos fotos a color; una de tipo clínica y otra del estudio histopatológico; las fotos deben cumplir los requisitos indicados en el punto 8.

5. Con la discusión del caso, debe hacerse una revisión del cuadro clínico, que incluya diagnóstico diferencial, tratamientos, etc. Debe incluirse también un comentario final.

6. Las referencias bibliográficas (mínimo 10) deben cumplir con los requisitos generales indicados en el punto 6.

Condiciones especiales para la Sección Casos Clínicos

1. Se publicarán casos clínicos de interés particular para la especialidad, ya sea por su baja incidencia en nuestro medio o por su forma clínica poco habitual.

2. No debe mencionarse hospital o clínica o lugar de trabajo del autor donde fue visto el paciente ni datos que permitan su localización.

3. Los casos enviados no deben contener más de 350 palabras en total. Los nombres de los autores y sus lugares de trabajo no se consideran para esta cifra.

4. El título debe ser claro, breve y debe incluir el nombre del autor o autores (no más de cuatro) y su(s) lugar(es) de trabajo. También agregar dirección de E-mail y número de fax del autor responsable.

5. Se debe incluir una sola foto que ilustre el caso clínico o la histología del mismo, que cumpla con las condiciones indicadas en el punto 8.

6. En la redacción del caso clínico debe agregarse un breve comentario sobre el mismo.

7. Deben incluirse dos referencias bibliográficas.

8. Los autores se comprometen, por el solo acto de enviarlo para su publicación, a referir siempre cada publicación, agregando a su título la palabra "Caso clínico" encerrada entre paréntesis.

Revista Chilena de
DERMATOLOGÍA

Revista Chilena de
DERMATOLOGÍA

Revista Chilena de
DERMATOLOGÍA

Revista Chilena de
DERMATOLOGÍA

Revista Chilena de
DERMATOLOGÍA

Revista Chilena de
DERMATOLOGÍA

Revista Chilena de
DERMATOLOGÍA

Revista Chilena de
DERMATOLOGÍA

Revista Chilena de
DERMATOLOGÍA

Revista Chilena de
DERMATOLOGÍA

Revista Chilena de
DERMATOLOGÍA

Revista Chilena de
DERMATOLOGÍA

Revista Chilena de
DERMATOLOGÍA

Revista Chilena de
DERMATOLOGÍA

Revista Chilena de
DERMATOLOGÍA

Revista Chilena de
DERMATOLOGÍA

Revista Chilena de
DERMATOLOGÍA

Revista Chilena de
DERMATOLOGÍA

Revista Chilena de
DERMATOLOGÍA

Revista Chilena de
DERMATOLOGÍA

Revista Chilena de
DERMATOLOGÍA

Revista Chilena de
DERMATOLOGÍA

Revista Chilena de
DERMATOLOGÍA

Revista Chilena de
DERMATOLOGÍA

Revista Chilena de
DERMATOLOGÍA

Revista Chilena de
DERMATOLOGÍA

Revista Chilena de
DERMATOLOGÍA

Revista Chilena de
DERMATOLOGÍA

Revista Chilena de
DERMATOLOGÍA

Revista Chilena de
DERMATOLOGÍA

Revista Chilena de
DERMATOLOGÍA

Revista Chilena de
DERMATOLOGÍA

Revista Chilena de
DERMATOLOGÍA

Revista Chilena de
DERMATOLOGÍA

Innovación en tratamiento Anti-Arrugas

LIFTACTIV SERUM 10

Arrugas - Firmeza - Luminosidad

Serum Nº1 en Farmacias*

**Concentrado. Poderoso.
Ácido Hialurónico + Ramnosa 10%**

para estimular la Dermis, motor de la
juventud de la piel. Test in Vitro.

Incluso para pieles sensibles.

EXCLUSIVAMENTE EN FARMACIAS

NUEVO
EDICIÓN LIMITADA
FORMATO 50ML**



VICHY
LABORATOIRES

**PIELES SENSIBLES
SIN PARABENOS**
CON AGUA TERMAL DE VICHY

* Nielsen Scantrack Unidades Base
Dermocosmética Farmacias Cierre 2012.
**Exclusivo en locales adheridos hasta agotar stock.

Encuentra toda la línea Liftactiv en **Vichy.cl**
Síguenos en Facebook:
www.facebook.com/VichyChile



Neolucid[®]

ÁCIDO HIALURÓNICO **ULTRA HR**

Combina la acción del ácido hialurónico con el alto poder hidratante de innovadores componentes que favorecen la hidratación profunda intensa y prolongada de la piel además de devolver el aspecto joven de la piel disminuyendo la densidad y volumen de las líneas de expresión.

**Acción
hidratante
y humectante**



**Acción
Anti - Edad**

Hidrata y Repara

