

GLORIA M. CÓNSOLE-AVEGLIANO

# Enfermedades de la piel

## **ENFERMEDADES DE LA PIEL**

# ENFERMEDADES DE LA PIEL

GLORIA M. CÓNSOLE-AVEGLIANO



Cónsole Avegliano, Gloria Miriam  
Enfermedades de la piel / Gloria Miriam Cónsole Avegliano. - 1a ed. - La Plata:  
EDULP, 2025.  
Libro digital, PDF/A

Archivo Digital: descarga y online  
ISBN 978-631-6568-56-4

1. Enfermedades de la Piel. 2. Medicina. I. Título.  
CDD 616.5075

## ENFERMEDADES DE LA PIEL

GLORIA M. CÓNSOLE-AVEGLIANO



Editorial de la Universidad Nacional de La Plata (Edulp)  
48 N.º 551-599 / La Plata B1900AMX / Buenos Aires, Argentina  
+54 221 644 7150  
[edulp.editorial@gmail.com](mailto:edulp.editorial@gmail.com)  
[www.editorial.unlp.edu.ar](http://www.editorial.unlp.edu.ar)

Edulp integra la Red de Editoriales de las Universidades Nacionales (REUN)

Primera edición, 2025

Queda hecho el depósito que marca la Ley 11723  
© 2025 - Edulp  
Impreso en Argentina

## **Dedicatoria**

A mi esposo Dr. Hugo Avegliano, a mis hijos Gustavo y Guillermo y a mis queridos nietos Bianca y Lorenzo.

A Dios: generador de las fuerzas para desarrollar mi vocación Docente-Investigadora y para vencer los numerosos obstáculos que me permitieron llegar a los logros obtenidos.

# ÍNDICE

---

## CAPÍTULO 1

ASPECTOS EMBRIOLÓGICOS, HISTOLÓGICOS Y FISIOLÓGICOS DE LA PIEL	10
I. Embriología del sistema tegumentario.	10
A. Epidermis.	10
B. Dermis.	13
II. Anatomía de la piel (figs. 1.7-1.11)	17
III. Histología de la piel.	20
1. Epidermis:	20
2. Dermis (figs. 1.14-1.15).	22
3. Unión dermo-epidérmica (fig. 1.16).	22
4. Hipodermis o tejido celular subcutáno (TCS) (figs. 1.17-1.18).	23
5. Faneras o anexos cutáneos: <i>glándulas sudoríparas, sebáceas, pelos y uñas</i> (figs. 1.19-1.22).	24
6. Órgano del tacto (1.23).	26
IV. Fisiología de la piel (fig. 1.45).	36
Referencias	36

## CAPÍTULO 2

LESIONES DERMATOLÓGICAS ELEMENTALES	37
I. Primarias.	37
1. Mácula	37
2. Pápula	44
3. Placa	46
4. Nódulo	47
5. Goma	47
6. Tumor	48
7. Roncha	49
8. Vesícula	50
9. Ampolla	51
10. Pústula	52
11. Quiste	53
II. Lesiones elementales secundarias.	54
1. Excoriación	54
2. Erosión	55
3. Úlcera	56
4. Fisura	57
5. Fístula	58
6. Escama	59
7. Costra	59
8. Escara	60
9. Atrofia	61
10. Esclerosis	63
11. Cicatriz	63
12. Liquenificación	65
Referencias	65

<b>CAPÍTULO 3</b>	
DERMATOSIS PAPULOSAS	66
A. Máculas pigmentarias.	66
a. Máculas hipopigmentarias:	66
1. Vitílico.	66
2. Eccemátila acromiante o pitiriasis alba.	76
3. Nevo halo (NH) o nevo de Sutton.	76
4. Albinismo oculocutáneo.	77
5. Piebaldismo o albinismo parcial.	77
6. Leucopatía guttata idiopática.	78
b. Máculas hiperpigmentarias.	78
7. Melasma.	78
8. Melanosis de Riehl.	80
9. Lentigo simple.	80
10. Lentigos solares o seniles.	81
11. Lentigos puva.	82
12. Efélides.	82
13. Máculas melanóticas labiales y genitales.	82
14. Máculas café con leche.	82
15. Mancha mongólica.	83
16. Mácula fija medicamentosa.	83
17. Enfermedad de Addison.	84
c. Alteraciones por pigmentos endógenos no melánicos.	84
d. Alteraciones por pigmentos exógenos no melánicos.	85
B. Máculas vasculares.	86
1. Eritemas.	87
2. Púrpuras.	89
3. Malformaciones vasculares.	92
Referencias	92
<b>CAPÍTULO 4</b>	
DERMATOSIS ERITEMATO-ESCAMOSAS	95
1. Psoriasis.	95
a. Psoriasis en placas o vulgar (fig. 4.5):	98
b. Psoriasis en gotas o guttata (fig. 4.8).	101
c. Psoriasis inversa (figs. 4.9-4.10).	101
d. Psoriasis pustulosa (figs. 4.11-4.12).	102
e. Psoriasis eritrodérmica (figs. 4.13-4.14).	104
f. Psoriasis ungueal (figs. 4.15-4.16).	105
g. Psoriasis artropática (artritis psoriásica) (figs. 4.17-4.18).	106
2. Dermatitis seborreica (4.29).	116
1. Dermatitis seborreica del lactante (figs. 4.31 a 4.33).	117
2. Dermatitis seborreica del adulto (figs. 4.34 a 4.37).	118
3. Pitiriasis rosada de Gibert (fig. 4.41).	122
Referencias	127

<b>CAPÍTULO 5</b>	
DERMATOSIS AMPOLLARES AUTOINMUNES	129
A. Pénfigo.	130
1. Pénfigo vulgar (PV).	132
2. Pénfigo vegetante (PVe) (fig. 5.10).	137
3. Pénfigo foliáceo eritrodémico (síndrome de Senechal-Usher) (fig. 5.11).	138
4. Pénfigo foliáceo endémico (fogo selvagem) (fig. 5.20).	142
5. Pénfigo herpetiforme (fig. 5.21).	142
6. Pénfigo paraneoplásico (fig. 5.22).	143
7. Pénfigo IgA (fig. 5.23).	143
8. Pénfigo medicamentoso (fig. 5.24).	144
B. Penfigoides.	148
1. Penfigoide ampollar (PA) (fig. 5.31).	148
2. Dermatitis herpetiforme (DH) (fig. 5.36).	152
3. Epidermólisis ampollar: congénita y adquirida.	160
4. Penfigoide de mucosas.	170
5. Penfigoide gestacional (fig. 5.69) (PG).	173
6. Dermatosis IgA lineal.	177
7. Penfigoide anti-laminina gamma (anti-p200).	179
8. Lupus bulloso o ampollar.	181
Referencias.	183
<b>CAPÍTULO 6</b>	
INFECCIONES CUTÁNEAS	185
1. Impétigo (fig. 6.1).	185
2. Ectima.	193
3. Celulitis.	195
4. Erisipela (fig. 6.32).	204
5. Foliculitis (figs. 6.39-6.40).	208
6. Absceso, forúnculo y ántrax.	212
Referencias	218
<b>CAPÍTULO 7</b>	
NEOPLASIAS CUTÁNEAS BENIGNAS	219
1. Nevos (lunares) (fig. 7.1).	219
A. Nevos congénitos.	220
B. Nevos adquiridos:	224
1. Nevo de unión (juntural) (figs. 7.11-7.12).	224
2. Nevo intradérmico (figs. 7.13-7.14).	225
3. Nevo compuesto (mixto) (figs. 7.15-7.16).	226
4. Nevo displásico o atípico (Nevo de Clark) (figs. 7.17-7.18).	226
5. Lentigo simple o juvenil (fig. 7.19).	228
6. Lentigos actínicos o solares (fig. 7.20).	228
7. Nevo de Spitz (figs. 7.21-7.22).	229
8. Queratosis seborreica (figs. 7.23-7.24).	230
9. Nevo halo o nevo de Sutton (fig. 7.25).	232
10. Nevo azul (figs. 7.26-7.27).	232
11. Nevo rubí (angioma en cereza) (fig. 7.28).	233
12. Lago venoso (fig. 7.29).	234

13. Acrocordones (fig. 7.35).	237
14. Dermatofibroma (fibrohistiocitoma) (figs. 7.36-7.37).	238
15. Quistes cutáneos.	240
16. Pilomatrixoma (figs. 7.41-7.42).	242
17. Mucocele (figs. 7.43-7.44).	243
18. Quiste mixoide o quiste mucoso digital (fig. 7.45).	245
19. Ganglión o quiste sinovial (fig. 7.46).	246
20. Siringoma (figs. 7.47-7.48).	247
21. Neurofibroma (figs. 7.49-7.50).	248
22. Lipoma (figs. 7.51-7.52).	250
23. Angiomas o hemangiomas cutáneos (fig. 7.53).	251
24. Proliferaciones en infecciones virales más frecuentes: papilomas y verrugas.	255
Referencias	260
<b>CAPÍTULO 8</b>	
NEOPLASIAS CUTÁNEAS MALIGNAS	262
I. Carcinoma basocelular (CBC) (epitelioma basocelular).	262
II. Carcinoma espinocelular o epidermoide (CEC) (figs. 8.24-8.25).	274
III. Melanoma.	286
IV. Linfomas cutáneos primarios (LCP) (fig. 8.52).	305
Referencias	327
<b>CAPÍTULO 9</b>	
LESIONES CUTÁNEAS ASOCIADAS A DIABETES	331
1. Necrobiosis lipoídica.	331
2. Granuloma anular (GA).	335
3. Dermopatía diabética.	340
4. Ampolla diabética.	342
5. Acantosis nigricans (AN).	343
6. Dermatosis perforantes.	345
7. Engrosamiento de la piel.	356
8. Xantomas-xantelasmas (figs. 9.53-9.54).	357
9. Rubeosis facei.	358
10. Infecciones cutáneas.	358
11. Pie diabético.	374
<b>CAPÍTULO 10</b>	
FARMACODERMIAS	393
Epidemiología.	393
Etiopatogenia.	395
A. Mecanismos inmunitarios (fig. 10.1).	395
B. Mecanismos no inmunitarios: reacciones cutáneas no inmunitarias (fig. 10.1).	395
C. Reacciones medicamentosas inmunitarias (fig. 10.2).	395
D. Reacciones inmediatas (fig. 10.3).	396
E. Reacciones dependientes del complejo inmune (fig. 10.4).	397
F. Hipersensibilidad tardía (fig. 10.5).	397
G. Factores genéticos (fig. 10.6).	398
Medicamentos de interés (fig. 10.21).	416
Referencias	419

# CAPÍTULO 1

---

## ASPECTOS EMBRIOLÓGICOS, HISTOLÓGICOS Y FISIOLÓGICOS DE LA PIEL

### I. Embriología del sistema tegumentario.

- *Epidermis o capa superficial: ectodermo somático.*
- *Dermis o capa profunda:*
  - *Zona dorsal: dermatomo de los somitas.*
  - *Zonas ventral, lateral y miembros: mesodermo de la placa lateral.*

#### A. Epidermis.

Durante el primer mes, la piel se desarrolla a partir de una *capa única de células ectodérmicas* que cubren al embrión y a los 2 meses, se forma por fuera una fina capa de células aplanadas conocida como *peridermo*, implicadas en el intercambio de electrolitos-agua entre la misma y el líquido amniótico. Por debajo se halla el *mesénquima* que origina *células mesenquimatosas*. A los 3 meses: el ectodermo forma una capa intermedia. En el sexto mes la epidermis se diferencia en sus 3 capas definitivas: *basal o germinativa* dotada de una marcada actividad mitótica, *intermedia* y *peridérmica* que sufre apoptosis cuyas células se desprenden al líquido amniótico (**fig. 1.1**).

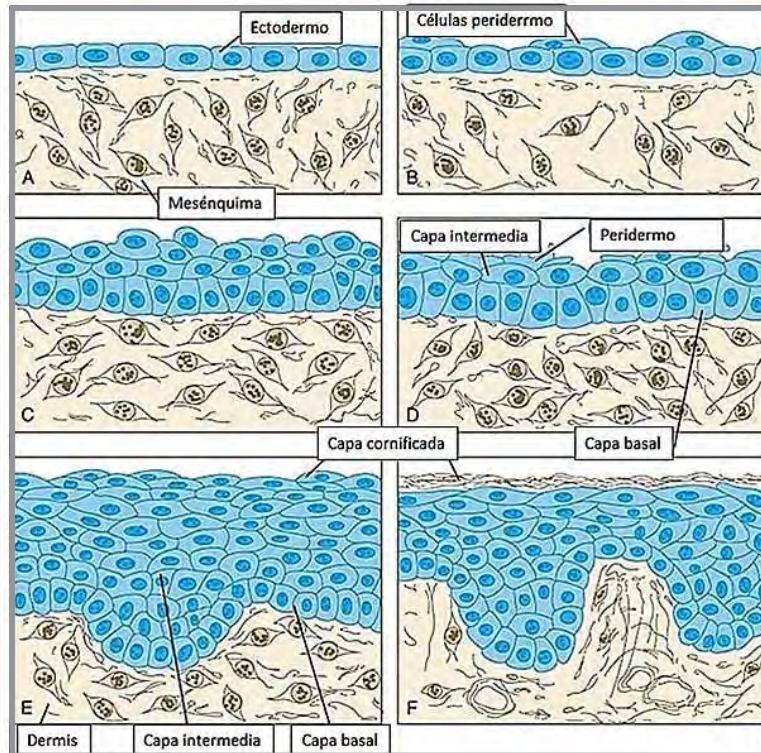


Fig. 1.1 Histogénesis de la piel (Carlson).

A. Primer mes. B. Dos meses. C. Tres meses. D. Cuatro meses. E. Seis meses. F. Al nacimiento.

A los 3 meses se observa la aparición de una *capa intermedia* de células, que surge por proliferación de la capa basal, la que se diferencia a medida que sus células progresan hacia la superficie. Esta proliferación está regida por factores de crecimiento, aunque también existe expresión del **gen Box 8-1**, que es inhibidor. Superficialmente se disponen las células planas del *peridermo*, destinadas a desprenderse en períodos fetales avanzados. Cuando se pierde el peridermo, la epidermis representa una barrera entre el feto y su medio externo, período que coincide con el comienzo de la acumulación de catabolitos en el líquido amniótico que son eliminados por el aparato urinario.

En el *sexto mes de vida intrauterina* se pueden distinguir las capas definitivas de la piel:

#### Epidermis:

- **Estrato germinativo o basal:** capa de células cuboideas basales.
- **Estrato espinoso:** varias capas de células poliédricas vinculadas estrechamente por medio de *desmosomas*.
- **Estrato granuloso:** capa de células aplanadas que contienen *gránulos de queratohialina*.
- **Estrato lúcido:** capa de células planas que contienen *eleidina* por transformación de la queratohialina.
- **Estrato córneo:** varias capas de queratinocitos, que consisten en células planas, muertas, que contienen casi exclusivamente *queratina*. Esta sustancia le da la suficiente resistencia a la su-

perficie de la epidermis. El estrato córneo sufre descamación continua, y sus células son reemplazadas gracias a la proliferación constante del estrato germinativo. El proceso de diferenciación, desde las células basales hasta la descamación de los queratinocitos, tarda unas 4 semanas.

Las *células mesenquimatosas* subyacentes a la epidermis forman la *dermis*. Esta capa surge de células mesodérmicas derivadas del dermatomo de los somitos, en la región dorsal.

### **Células inmigrantes que llegan a la epidermis:**

Al final del tercer mes de vida intrauterina, la epidermis es invadida por las *células de Langerhans*, que nacen de precursores presentes en la médula ósea. Pertenecen al sistema inmune y son presentadoras de antígenos y cooperadoras de LT de la piel. Crecen en número después del sexto mes.

Por otra parte, las *células de Merkel* de la epidermis, que funcionan como *mecanorreceptores*. Aparecen tempranamente, entre la octava y duodécima semana, en las palmas de las manos y planta de los pies. Los melanoblastos se ubican en la profundidad de la epidermis y poseen ramificaciones. Estas células elaboran *melanina*, pigmento que contribuye a dar la coloración de la piel.

- **Melanoblastos:** provienen de la cresta neural, emigran a la epidermis y luego a la dermis. Producen *melanina* en la mitad del embarazo. Cuando se diferencian a *melanocitos* forman *melanosomas*.
- **Células de Langerhans:** proceden de la médula ósea e invaden la epidermis al final del primer trimestre. Estas células cooperan con los LT e inician respuesta frente a los antígenos extraños.
- **Células de Merkel:** aparecen en la epidermis palmar y plantar entre 8-12 semanas de gestación. Funcionan como mecanorreceptores y se asocian a las terminaciones nerviosas libres.

### **Aspectos moleculares.**

La diferenciación de una simple capa de ectodermo a un epitelio estratificado requiere la activación del factor de transcripción **p63** en respuesta a señales que proceden del mesénquima. Las células madre de la capa basal originan *células del estrato espinoso*. Se produce la pérdida de adhesión a la membrana basal donde hay fibronectina, laminina, colágenos I/IV y desaparecen algunas integrinas. Las células del estrato intermedio o espinoso producen *filamentos de queratina* que convergen en los desmosomas.

Los *gránulos de queratohialina* aparecen en el *estrato granuloso* y son ricos en histidina y sulfuros. Las células epidérmicas son denominadas *queratinocitos* debido a su alto contenido de *queratina*. En el *estrato córneo* constituyen láminas aplanadas con filamentos de queratina. Estas células están interconectadas con **filagrina**. Se forman 15 a 20 capas de células muertas.

### **- Factores peptídicos reguladores de la proliferación de los queratinocitos:**

#### **a. Estimuladores:**

- Factor de crecimiento epidérmico.
- Factor de crecimiento transformante  $\alpha$ .

- Insulina.
- Factores insulino-símiles I y II.
- Factor de crecimiento fibroblástico 1 y 2.
- Interleuquina 1.

#### **b. Inhibidores:**

- Factor de crecimiento transformante  $\beta 1$  y  $\beta 2$ .
- Interferón.
- Factor de necrosis tumoral.

Los queratinocitos pasan de la capa basal a la descamación en 4 semanas.

#### **- Unión dermo-epidérmica.**

En el desarrollo de la piel existe una importante interacción entre epidermis y dermis. La dermis está constituida por tejido conectivo con numerosas fibras colágenas y elásticas, y emite proyecciones hacia la epidermis denominadas *papilas dérmicas*. En la palma de las manos, planta de los pies y pulpejo de los dedos, existen almohadillas que establecen las condiciones para que se formen en la piel *crestas* o *arrugas*, separadas por *surcos*. Estas formaciones constituyen los llamados *dermatoglifos*, que dan lugar a las *huellas* o *impresiones digitales*. Las mismas son improntas únicas que identifican a los individuos. Los dermatoglifos comienzan a tomar forma por debajo del *peridermo* que cubre al principio la superficie del feto. Las mencionadas crestas de la piel, son el resultado de pliegues de la epidermis, acompañados por componentes de la dermis, y se forman entre la 11<sup>a</sup> y 17<sup>a</sup> semanas en las manos, y con una semana de atraso también en los pies. Las características de las almohadillas se relacionan con el tipo de dibujo de los dermatoglifos. Así, si dichas almohadillas son abultadas, cosa que ocurre tempranamente, se forman verticilos: crestas circulares concéntricas. Si son bajas, se forman *arcos* y si son de tipo intermedio, se originan crestas en forma de *asas*.

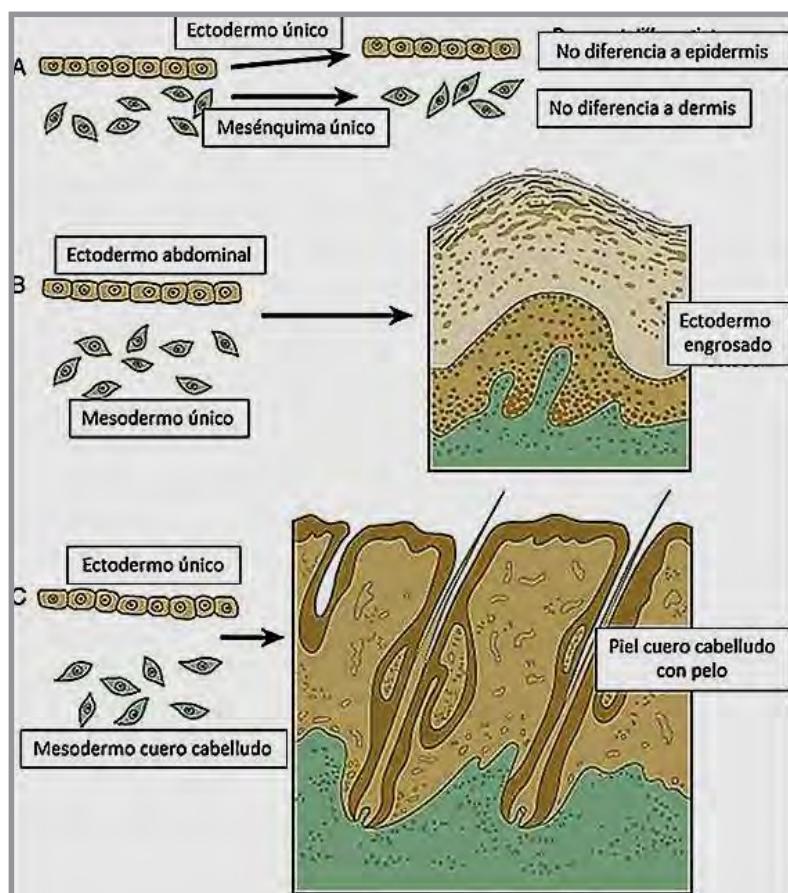
## **B. Dermis.**

En el tronco la dermis, la dermis dorsal se origina en el *dermatomo de los somitas* y en las zonas ventral, lateral y miembros se originan en el *mesodermo de la placa lateral*. Las células dérmicas de la cara, cuero cabelludo y región anterior del cuello provienen del *ectodermo de la cresta neural craneal*.

La molécula de señal **Wnt** actúa a través de la *vía  $\beta$  catenina* y da especificidad a las células del dermomiotomo para que se acerquen al ectodermo para transformarse en células dérmicas que expresan **Dermo 1**. Los precursores dérmicos secretan una matriz intercelular acuosa rica en glucógeno y ácido hialurónico. Al tercer mes, la dermis va tomando forma mesenquimatosa y aparecen *fibroblastos* con matriz intercelular fibrosa con colágenos I/III y *fibras elásticas*. La dermis hace una rica red capilar. Luego de la octava semana, crecen los nervios sensitivos que permiten al feto responder a presiones y golpes.

Las interacciones dermo-epidérmicas son la base de las variaciones regionales de la epidermis. Al comienzo del desarrollo, la epidermis que cubre palmas y plantas se hace más gruesa y no forma pelos. Los *experimentos de recombinación tisular* en vertebrados han demostrado

que la dermis subyacente determina el curso de la epidermis y sus derivados. La morfogénesis regional de la piel y anexos se modela mediante factores de transcripción. En la **fig. 1.2** se ve en A que el ectodermo aislado no se diferencia en epidermis y que el mesénquima aislado no se diferencia en dermis. En B se observa que el ectodermo abdominal y el mesodermo de la planta del pie dan ectodermo engrosado tipo planta. En C se ve que el ectodermo de la planta del pie con el mesodermo del cuero cabelludo da piel del cuero cabelludo con pelo.



**Fig. 1.2 Experimentos de recombinación tisular (Carlson).**

### Derivados epidérmicos (figs. 1.3-1.4).

Las influencias inductoras de la dermis determina una variedad de derivados epidérmicos: *pelos, uñas, glándulas sudoríparas y sebáceas, glándulas mamarias y esmalte de los dientes*.

**a. Pelos:** existen varios tipos de pelos: de pestañas, cejas, vello apenas visible en abdomen y espalda. Los pelos aparecen a partir de la 12<sup>va</sup> semana en forma de *placodas epidérmicas* que son los gérmenes de los folículos pilosos y se relacionan con las *papilas dérmicas*. De esta manera se crea el *bulbo piloso* y se configura el *folículo piloso* donde se originan 2 protuberancias que presagian la formación de: *a. glándulas sebáceas y b. músculo piloerector*.

*Etapas de formación del pelo:* A. Se produce una *concentración dérmica* y aparecen *placodas epidérmicas* en el espesor del ectodermo. B. El factor de crecimiento fibroblástico (FGF) y el Wnt 11 actúan como moléculas de señal y se inactiva la proteína morfogénica ósea (BMP). C. El ectoder-

mo produce otras **Wnt** a través de **β-catenina** y **Edar** que es el receptor para el factor de señalización **ectodisplasina**. Las *placodas epidérmicas* son agentes inductores en la formación de la *papila dérmica*. El sonic hedgehog (**Shh**) producido por la papila dérmica actúa como inductor. **D**. Luego se produce la *segunda inducción dérmica* y se estimula la invaginación de la placoda epidérmica por acción de **Shh** y posterior expresión de **ciclina D1**. Los primeros pelos aparecen en las cejas (16 semanas), luego se forman en el cuero cabelludo y se produce la infiltración de melanocitos que le dan color. En el quinto mes se agrega *tricohialina* que le da fuerza al pelo (fig. 1.3).

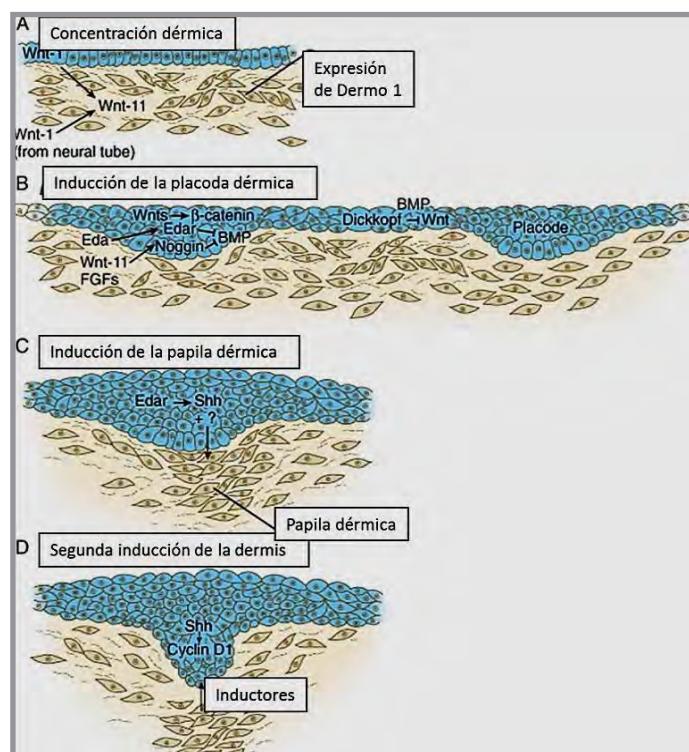
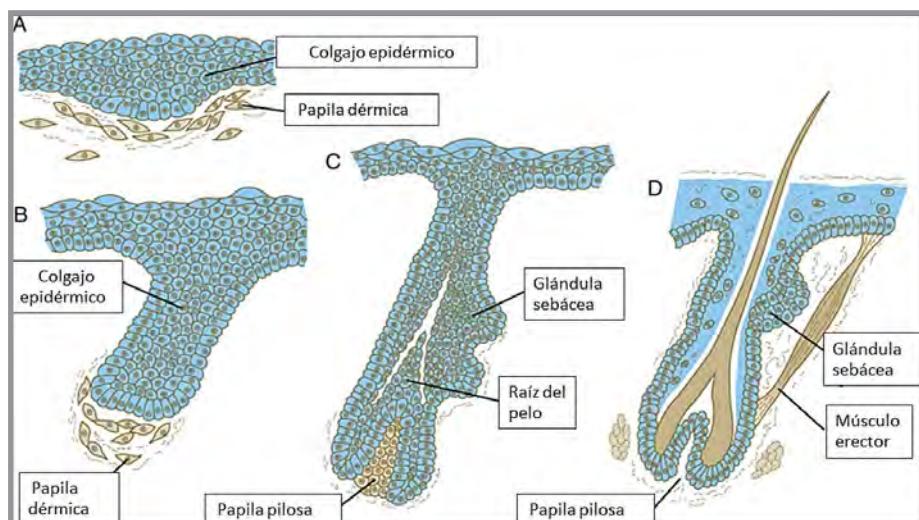


Fig. 1.4 Etapas en la formación del folículo piloso (Carlson).

En el *cuarto mes de vida intrauterina*, la epidermis emite prolongaciones macizas que se introducen en el mesénquima subyacente, y que representan los primeros *esbozos del pelo*. En el *sexto mes de vida intrauterina*, el extremo profundo de los esbozos está ensanchado, constituyendo el *bulbo piloso*, sufriendo una invaginación que forma la *papila*. Las células centrales del pelo en desarrollo originan el *tallo piloso*, mientras que las periféricas forman la *vaina externa*. Proliferaciones laterales marcan los *esbozos de las glándulas sebáceas*. El bulbo piloso contiene la papila, con vasos sanguíneos y terminaciones nerviosas. El pelo propiamente dicho crece por proliferación de células del bulbo (matriz del pelo) y emerge sobre la superficie de la epidermis. El pelo está cubierto por una *vaina epitelial radicular* y una *vaina conectiva o dérmica*. Se desarrollan las *glándulas sebáceas* y los *músculos erectores de los pelos*. En el feto aparecen primero pelos finos en las cejas, barbilla y labio superior, que se denominan *lanugo* que se desprende en el período perinatal y es reemplazado por el vello definitivo. El feto está cubierto por una sustancia denominada *vernix caseosa*, compuesta por secreción sebácea, pelos y descamaciones epidérmicas y del amnios.

#### - Desarrollo de la glándula mamaria (figs. 1.5-1.6).

Occurre durante la *sexta semana* y consiste en un engrosamiento epidérmico en forma de *banda*. En la región pectoral, a ambos lados, se producen proliferaciones macizas desde la mencionada banda epidérmica, denominadas *yemas primarias*. En un feto a término, se observa que la yema epitelial primaria ha originado varias ramificaciones que se canalizan: son los primeros *conductos galactóforos*, que a su vez reciben tubos de menor calibre. Los conductos galactóforos desembocan en una depresión epitelial. El mesénquima prolifera por debajo de la epidermis que rodea esa depresión y origina el *pezón*. El tejido fibroconectivo y el adiposo propios de la mama, también provienen del mesénquima local. En determinada etapa del desarrollo, existen engrosamientos epiteliales denominados *líneas o pliegues mamarios*. La mayor parte de los mismos desaparece, continuando su desarrollo solo en el lugar donde se formarán las glándulas mamarias. Pueden presentarse *pezones supernumerarios* situados a lo largo de la línea del pliegue mamario. En el desarrollo de la mama se produce primero una acción de inducción local sobre el epitelio en crecimiento, mientras que luego juega un rol preponderante el efecto hormonal. Las invaginaciones epiteliales secretan hormona relacionada con la hormona paratiroides (PTHrP) que aumenta la sensibilidad de la **BMP4**, estimulando la formación de invaginaciones y la expresión de **Msx-2** que inhibe la formación de folículos pilosos en el pezón.

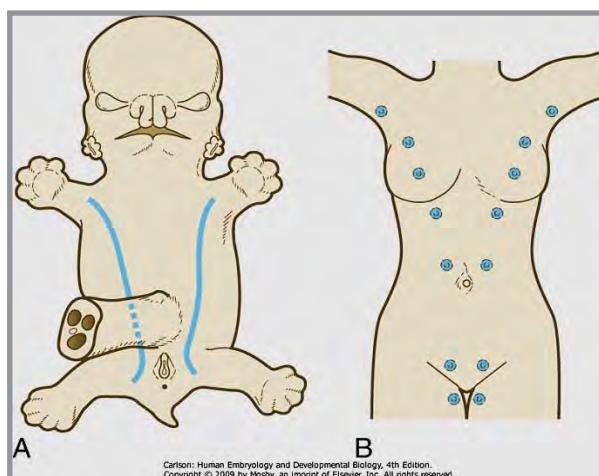


Fig. 1.5 A. Crestas mamarias. B. Glándulas mamarias supernumerarias (Carlson).

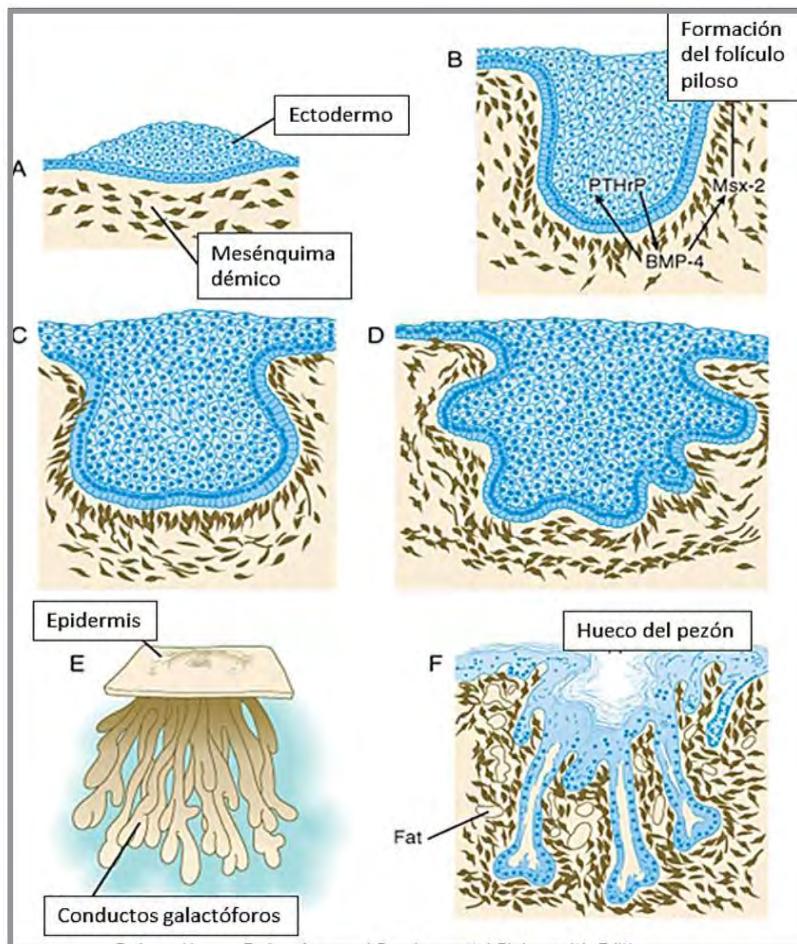


Fig. 1.6 Desarrollo embrionario de las glándulas mamarias (Carlson).

## II. Anatomía de la piel (figs. 1.7-1.11)

La piel es el órgano más extenso del cuerpo con una superficie de  $2\text{ m}^2$  y representa el 16 % del peso corporal. Hay piel gruesa (plantas y palmas) y fina (resto del cuerpo).

- **Eminencias:** transitorias y permanentes.
- **Pliegues losángicos** (surcos, dermatoglifos).
- **Orificios:** desembocadura de folículos pilo-sebáceos.



Fig. 1.7 Piel: eminencias, pliegues y orificios (slideshare).

- **Faneras o anexos de la piel.**

- Complejo pilo-sebáceo: folículo piloso, pelo, músculo erector del pelo, glándula sebácea.
- Glándulas ecrinas y apocrinas.
- Uñas.

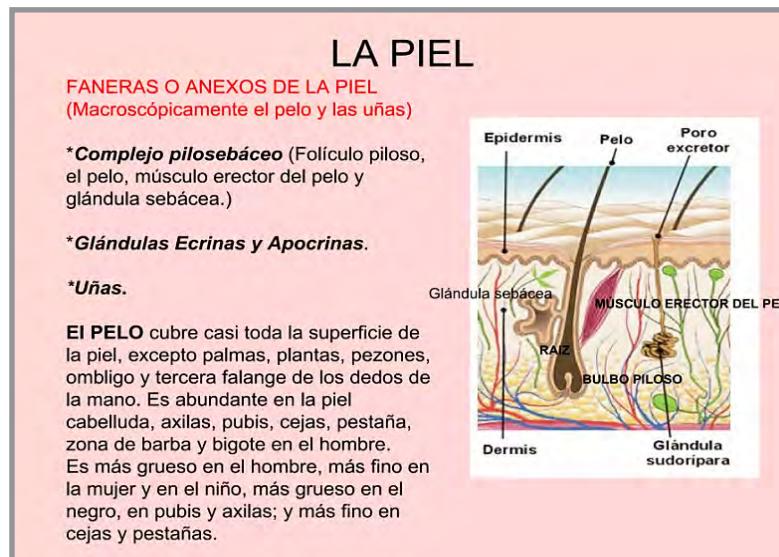


Fig. 1.8 Faneras (slideshare).

## - Pelos.

Presenta *raíz*, *tallo piloso*, *bulbo piloso* que penetra en la papila y *músculo erector del pelo*.

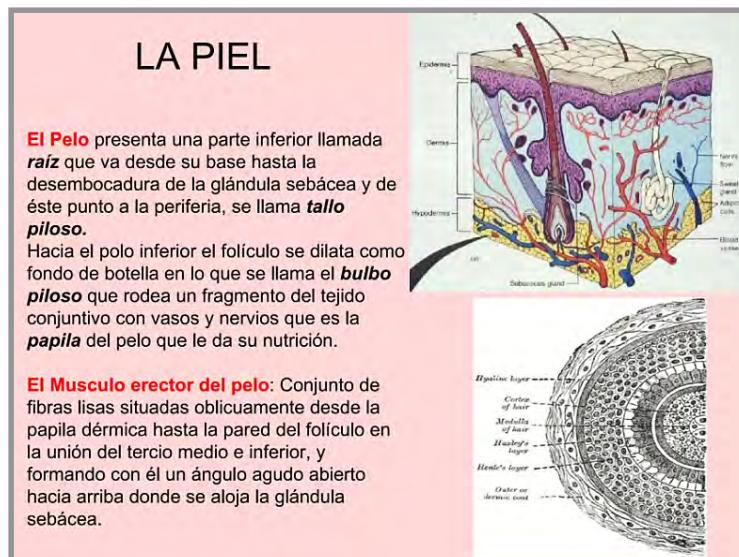


Fig. 1.10 Pelo (slideshare).

*Fases del crecimiento del pelo:* anágena, catágena y telógena.

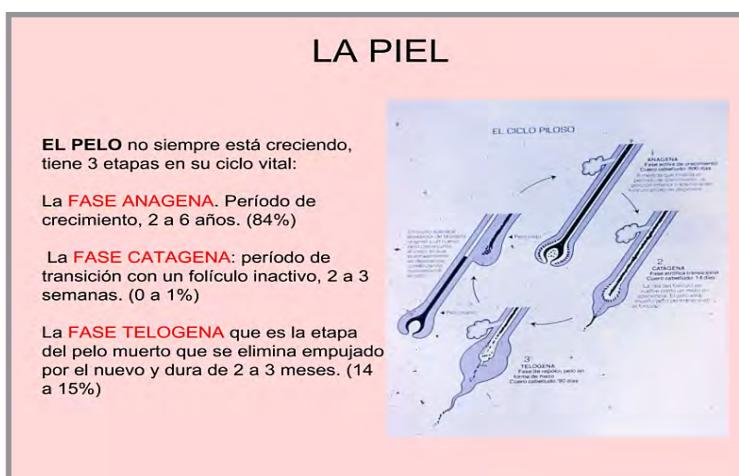


Fig. 1.11 Crecimiento del pelo (slideshare).

## - Uñas.

Las uñas son placas de queratina fuertemente adheridas al lecho ungueal, cuya función es la protección de la región distal de los dedos, la defensa, el rascado y la capacidad para aprehender objetos. Las uñas de las manos crecen más rápido que las de los pies; tienen un crecimiento máximo de 3,5 mm por mes. El reemplazo completo de una uña de la mano requiere unos 6

meses. La *lámina ungueal* tiene forma rectangular y es la estructura más visible de las uñas. La *matriz ungueal* es la parte germinativa, donde se encuentran células basales en división. La superficie de la placa ungual es lisa, pero con frecuencia muestra crestas longitudinales suaves que se acrecientan con la edad. El grosor de las uñas depende de la longitud de la matriz y del lecho ungueal. El adelgazamiento de las uñas es un signo de trastornos de la matriz ungueal, mientras que su engrosamiento es casi siempre consecuencia de trastornos del lecho ungueal. El aparato ungueal posee una vascularización abundante, provista por las arterias digitales.

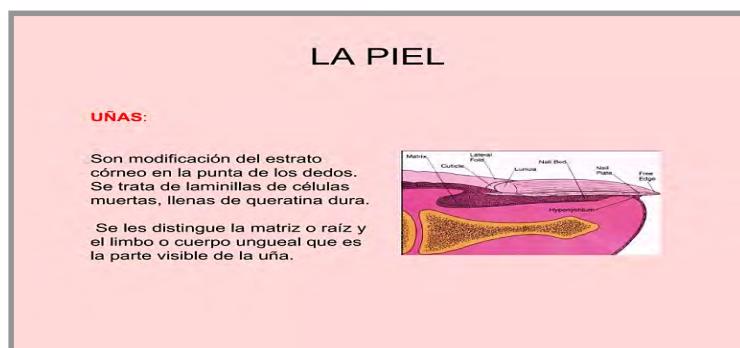


Fig. 1.9 Uñas (slideshare).

### III. Histología de la piel.



Cuadro 1.1 Sistema tegumentario (Atlas de Histología, Cónsole-Vidal).

#### 1. Epidermis:

epitelio estratificado plano queratinizado y lámina basal. Consta de:

- **Estrato basal o germinativo:** con una hilera de células cuboideas con mitosis y células madres.

- **Estrato espinoso de Malpighi:** con células poliédricas con haces de *citoqueratina* y unidas mediante puentes intercelulares o *desmosomas*.
- **Estrato granuloso:** 3-5 capas de células con gránulos de queratohialina (cuerpos de Odland).
- **Estrato lúcido:** células delgadas refringentes eosinófilas. Está limitado a la piel gruesa.
- **Estrato córneo:** láminas aplanadas con filamentos de *queratina*, sin organelas y anucleadas.

### Tipos celulares de la epidermis (fig. 1.12).

- **Queratinocitos:** con *citoqueratina* que predominan en todos los estratos.
- **Melanocitos:** con *melanina*, ubicados en estrato basal y folículos pilosos.
- **Melanófagos:** histiocitos con melanina.
- **Células de Langerhans:** presentadoras de antígeno y localizadas en el estrato espinoso.
- **Células de Merkel:** funcionan como mecanorreceptores y se ubican en el estrato basal.



Fig. 1.12 Células de la epidermis (slideshare).

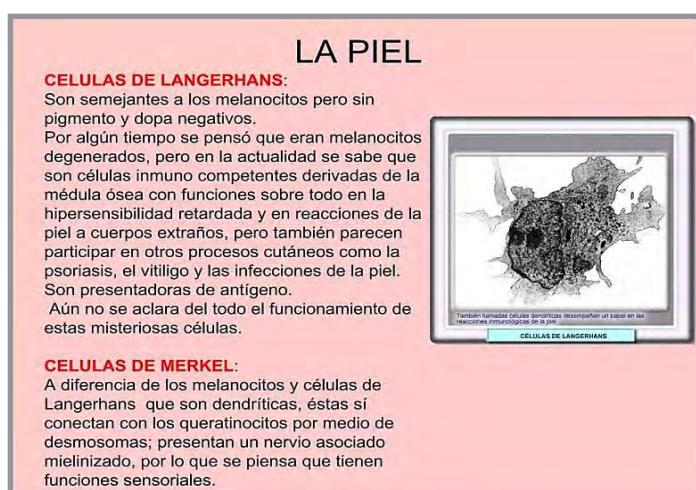


Fig. 1.13 Células de la epidermis (slideshare).

## 2. Dermis (figs. 1.14-1.15).

- **Papilar** (superficial): con *papillas de conectivo laxo, terminaciones nerviosas, capilares sanguíneos y linfáticos*.
- **Reticular** (profunda): *conectivo denso* que presenta *fibras colágenas (70%), reticulares y elásticas*. Presenta *complejos pilo-gládulo-sebáceos, músculos eructores del pelo y glándulas sudoríparas ecrinas y apocrinas*.

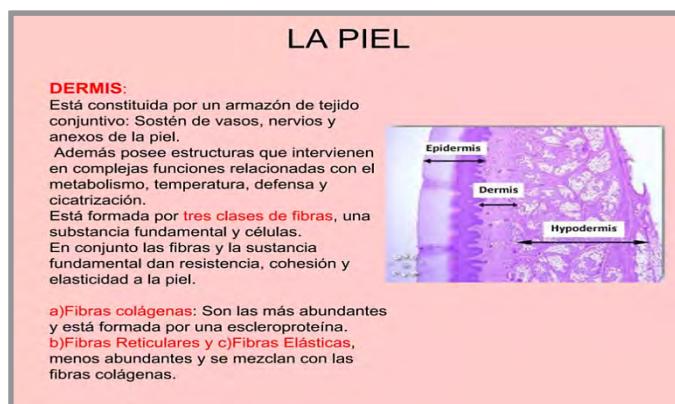


Fig. 1.14 Dermis (slideshare).

- **Células de la dermis:** fibroblastos, histiocitos y mastocitos (células cebadas).



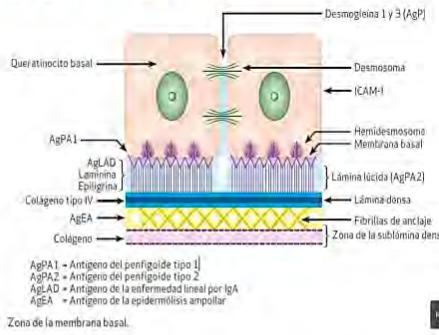
Fig. 1.15 Células de la dermis (slideshare).

## 3. Unión dermo-epidérmica (fig. 1.16).

- Membrana celular de la célula basal.*
- Lámina lúcida.*
- Lámina densa y sublámina densa.* Entre ambas están las fibrillas de anclaje.

## UNION DERMOEPIDERMICA

- Constituye la región entre la epidermis y la dermis
  - Muchas de las enfermedades ampollares adquiridas y congénitas son causadas por anticuerpos o mutaciones en algunos componentes de
- se divide en :
- a) membrana celular de la célula basal
  - b) lámina lúcida, constituida por el antígeno del penfigoide (AgPA2, colágeno XVII), el antígeno de la enfermedad por IgA lineal (AgLAD), laminina y epiligrina
  - c) lámina densa y sublámina densa; entre estas dos están las fibrillas de anclaje y el antígeno de la epidermolisis ampollar (AgEA)



El AgPA1 es parte del hemidesmosoma, y el AgPA2, de la lámina lúcida; el colágeno tipo IV que se localiza en la lámina densa es el antígeno en el lupus eritematoso discoide, y el colágeno tipo VII, que forma las fibrillas de anclaje, es el antígeno de la epidermolisis ampollar adquirida. Asimismo, la mutación de los genes que codifican para colágeno tipo VII genera las epidermolisis ampollares distróficas congénitas

Fig. 1.16 Unión dermo-epidérmica (slideshare).

## 4. Hipodermis o tejido celular subcutáno (TCS) (figs. 1.17-1.18).

Capa de espesor variable que presenta *tejido adiposo* (adipocitos) asociado a *tejido conectivo laxo*.

### a. Vasos sanguíneos.

Plexos:

- *Subcutáneo*
- *Subdérmico*.
- *Subpapilar*.



Fig. 1.17 Vasos sanguíneos (slideshare).

## b Nervios.

- *Autónomos*: en músculo erector del pelo, glándulas sudoríparas y glándulas sebáceas.
- *Sensitivos*: en receptores cutáneos.

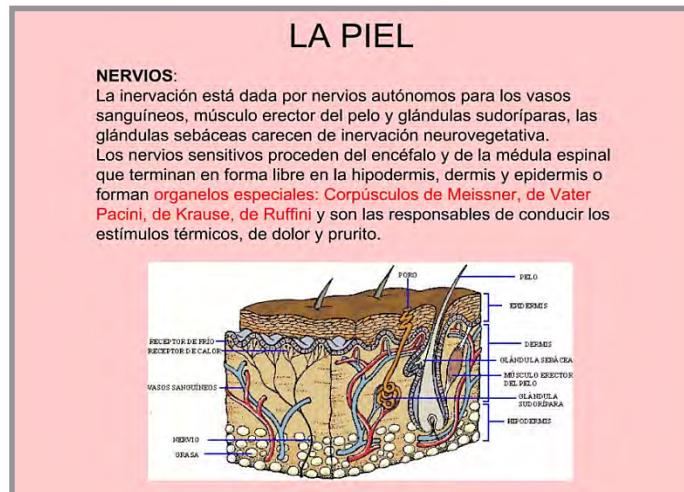


Fig. 1.18 Nervios (slideshare).

## 5. Faneras o anexos cutáneos: glándulas sudoríparas, sebáceas, pelos y uñas (figs. 1.19-1.22).

- **Glándulas sudoríparas ecrinas**: tubulares enrolladas no ramificadas. Se extienden hasta la hipodermis. Conductos excretores: *epitelio* biestratificado y *adenómeros* con células glandulares claras (agua y electrolitos) y oscuras (antimicrobianos). Hay más de 1 millón de glándulas que producen el *sudor* como protección al sobrecalentamiento exterior.
- **Glándulas odoríferas apócrinas**: forman *adenómeros* tubulares enrollados y en parte ramificados. Desembocan en los infundíbulos pilosos y tienen inervación adrenérgica. Presentan *células glandulares* y *mioepiteliales* y están reguladas por las hormonas sexuales. Se ubican en: axilas, aréola mamaria, pliegues de flexión, labios mayores, bordes palpebrales, conducto auditivo externo.
- **Glándulas sebáceas holócrinas**: tienen *adenómeros* de tipo *alveolar* sin luz y un *conducto excretor* no bien delimitado que desemboca en el infundíbulo piloso. Se ubican en toda la piel, excepto en la piel gruesa de palmas y plantas. Secretan *sebo* que impermeabiliza..
- **Folículos pilosebáceos**:
  - *Vellosos*: abundantes en toda la piel, excepto palmas y plantas. Glándula sebácea pequeña y poco arracimada. Pelo pequeño y fino.
  - *Terminales*: piel de cuero cabelludo, bigote, barba, axilas, pubis. Pelo grueso y grande.
  - *Seborreicos*: cara, pecho, espalda. Glándula grande y muy arracimada.

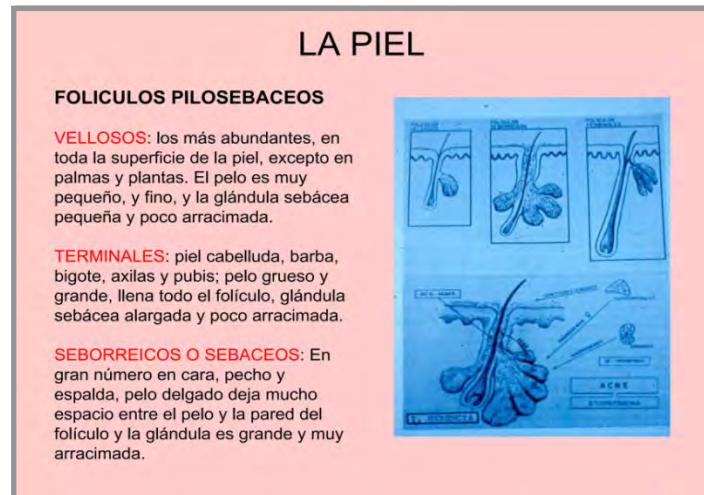


Fig. 1.19 Folículos pilo-sebáceos (slideshare).

- **Glándulas sebáceas:** arracimadas, desembocan en el folículo piloso. Son holócrinas.

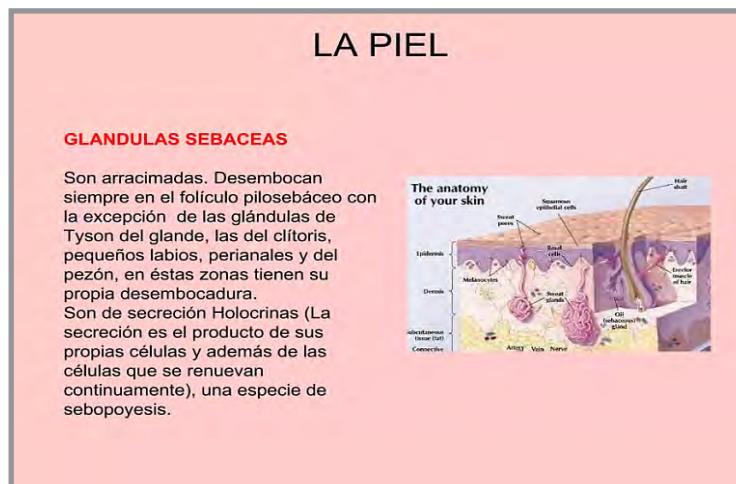


Fig. 1.20 Glándulas sebáceas (slideshare).

- **Glándulas sudoríparas:**

- **Ecrinas:** palmas, plantas, frente, pecho.
- **Apócrinas:** desembocan en el folículo piloso: axilas, ingles, pliegue interglúteo, región perianal, anogenital, pezones y ombligo.

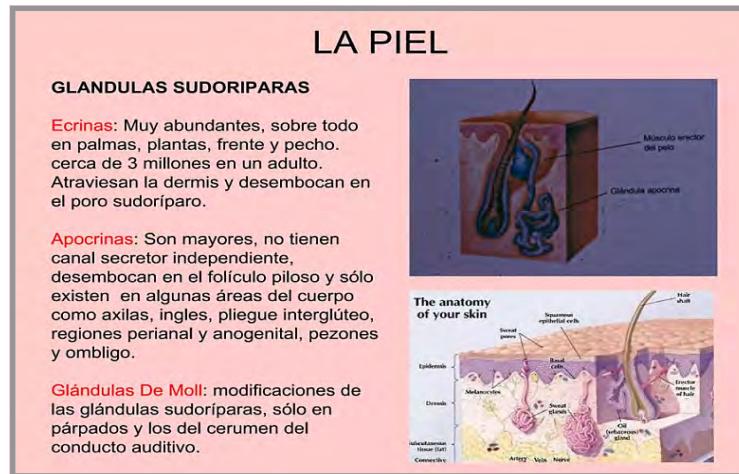


Fig. 1.21 Glándulas sudoríparas (slideshare).



Fig. 1.22 Glándulas ecrinas, apocrinas y holocrinas (slideshare).

## 6. Órgano del tacto (1.23).

- **Mecanorreceptores:** detectan *presión*.
- **Quimiorreceptores:** captan *presión parcial de O<sub>2</sub> y CO<sub>2</sub>*.
- **Termorreceptores:** perciben *frío o calor*.
- **Nocirreceptores:** sensibles al *dolor*.
- **Corpúsculos sensoriales exterosensitivos:**
  - a. **Terminaciones nerviosas libres:** son dendritas ramificadas que captan el *dolor*.
  - b. **Terminaciones nerviosas encapsuladas:**
- **Discos de Merkel:** tienen células capaces de actuar como receptores sensitivos ante la *presión*. Se ven en plantas y palmas.
- **Bulbos de Krause:** perciben el *frío* y están extendidos en todo el cuerpo.
- **Corpúsculos de Meissner:** perciben el *tacto*. Están formados por una terminación axonal en espiral dentro de una cápsula ovoidal. Localización: labios, yemas de dedos, pezones, palmas.

- **Corpúsculos de Paccini:** corpúsculos táctiles en zonas profundas de la piel: dedos de manos y pies. Son dendritas encapsuladas que detectan *presiones y deformaciones de la piel*.
- **Corpúsculos de Ruffini:** *receptores de calor* distribuidos en la dermis y que están formados por finas fibras que terminan en un botón.



Fig. 1.23 Receptores de la piel (slideshare).

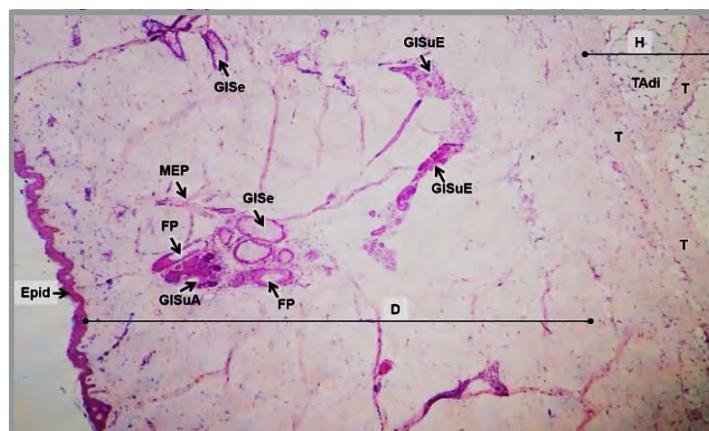
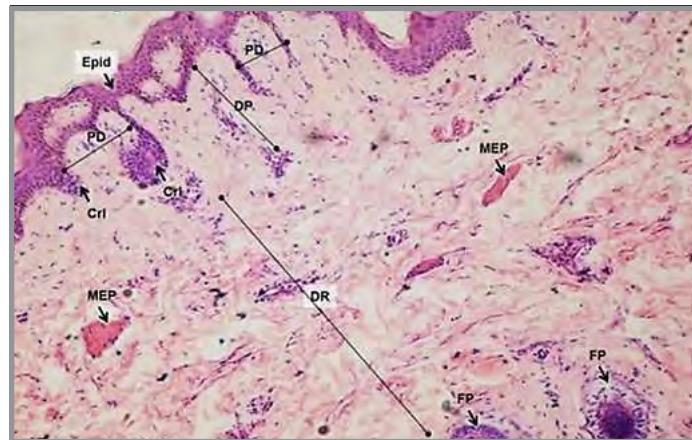


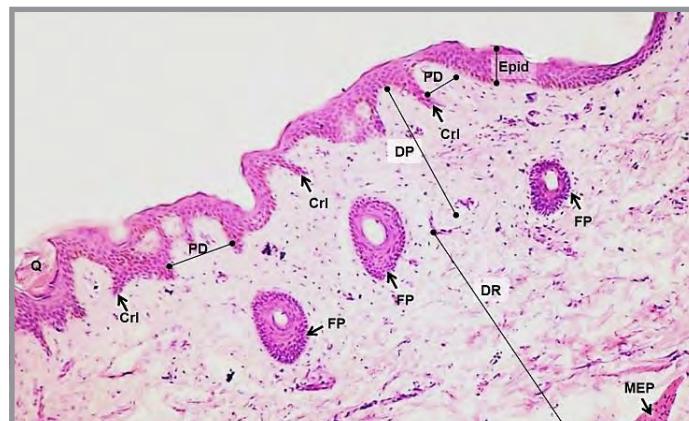
Fig. 1.24 Epidermis, dermis e hipodermis (Atlas de Histología, Cónsole-Vidal).

**Epidermis** (Epid): presenta un epitelio estratificado plano. **Dermis** (D): folículos pilosos (FP), glándulas sebáceas (GISe), glándulas sudoríparas ecrinas (GISuE), glándulas sudoríparas apócrinas (GISuA) y músculo erector del pelo (MEP). **Hipodermis** (H) con tejido adiposo (TAdi) en lobulillos delimitados trabéculas (T) de tejido conectivo. H-E 200x.



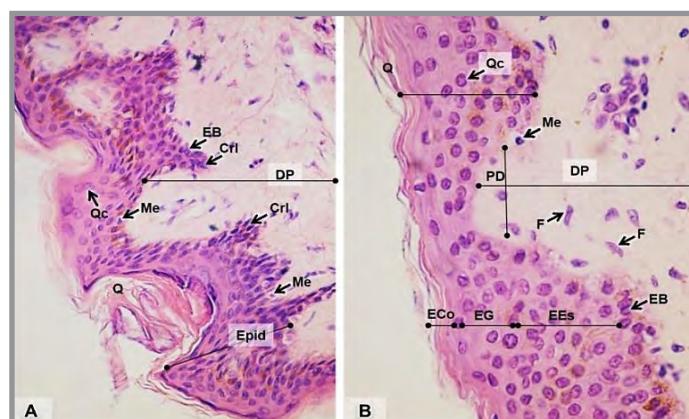
**Fig. 1.25 Epidermis y dermis** (Atlas de Histología, Cónsole-Vidal).

Epidermis (Epid) con *crestas interpapilares* (Crl). Dermis papilar (DP) de tejido laxo como *papillas dérmicas* (PD) y dermis reticular (DR) de tejido conectivo denso. Fragmentos del *músculo erector del pelo* (MEP) y folículos pilosos (FP). H-E 300x.



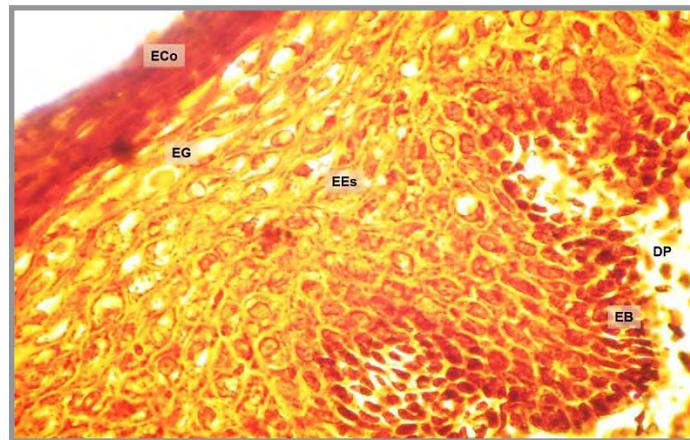
**Fig. 1.26 Epidermis, dermis papilar y dermis reticular** (Atlas de Histología, Cónsole-Vidal).

Epidermis (Epid) con queratina (Q); *crestas interpapilares* (Crl) que se intercalan con las *papillas dérmicas* (PD), 3 folículos pilosos (FP) y fragmentos del *músculo erector del pelo* (MEP). H-E 300x.



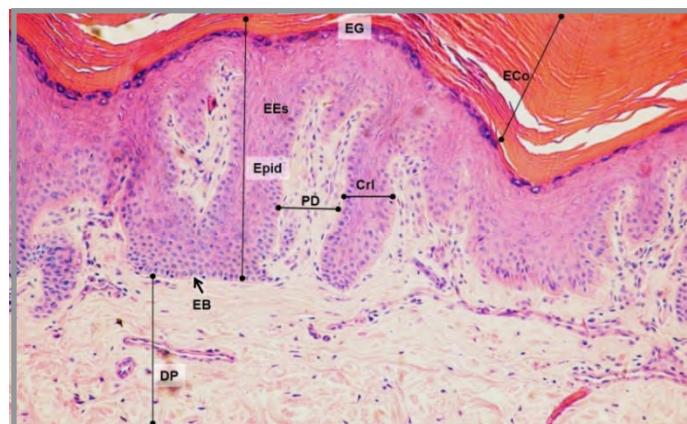
**Fig. 1.27 A-B Epidermis: capas** (Atlas de Histología, Cónsole-Vidal).

*Epidermis* (Epid) con queratinocitos (Qc) y crestas interpapilares (CrI). *Estrato basal* (EB): 1 capa de células cúbicas con *melanocitos* (Me); *estrato espinoso* (EEs): varias capas con “espinas” (desmosomas); *estrato granuloso* (EG) y *estrato córneo* (ECo): láminas planas de queratina (Q). *Dermis papilar* (DP) que muestra *papilas dérmicas* (PD) con *fibroblastos* (F). H-E A. 300 y B. 600x.



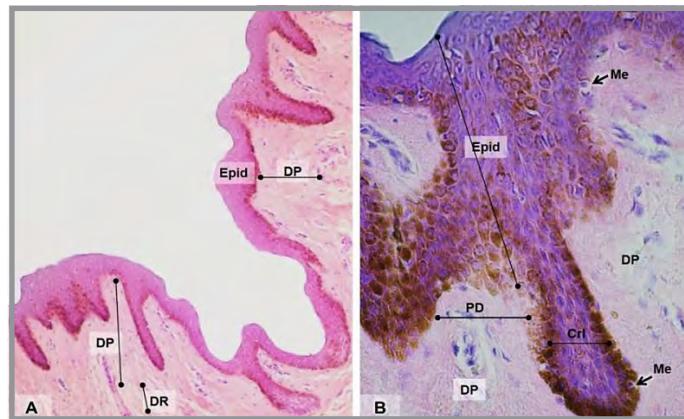
**Fig. 1.28 Capas de la epidermis** (Atlas de Histología, Cónsole-Vidal).

Se presenta: *estrato córneo* (ECo), *estrato granuloso* (EG), *estrato espinoso* (EEs) y *estrato basal* (EB). Se observa la *dermis papilar* (DP). Nitrato de plata de Cajal 700x.



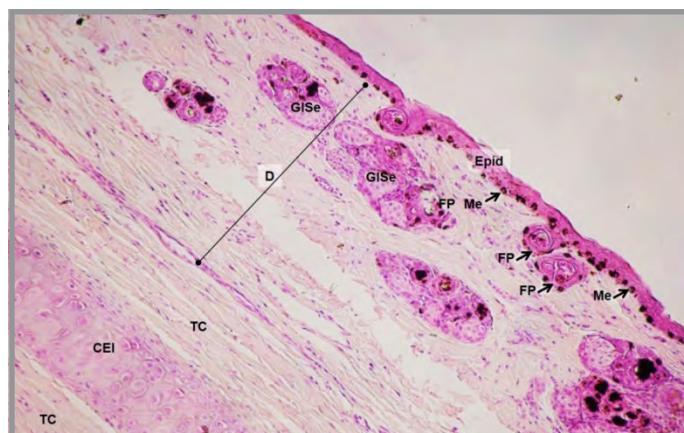
**Fig. 1.29 Capas de la epidermis** (Atlas de Histología, Cónsole-Vidal).

*Epidermis* (Epid) con: *estrato córneo* (ECo), *estrato granuloso* (EG), *estrato espinoso* (EEs) y *estrato basal* (EB). Se ve *cresta interpapilar* (CrI), *dermis papilar* (DP) y *papila dérmica* (PD). H-E 400x.



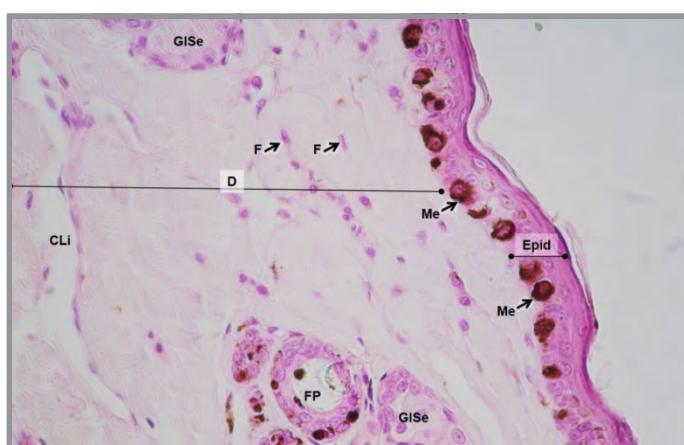
**Fig. 1.30 A-B. Piel hiperpigmentada** (Atlas de Histología, Cónsole-Vidal).

*Epidermis* (Epid): en el estrato basal se aprecian *melanocitos* (Me) que transfieren el pigmento a los queratinocitos. Además, se ven queratinocitos pigmentados en los estratos basal, espinoso y granuloso. Se señalan: una *cresta interpapilar* (CrI), la *dermis papilar* (DP) y la *dermis reticular* (DR). H-E A. 200x y B. 500x.



**Fig. 1.31 Pabellón auricular: piel hiperpigmentada** (Atlas de Histología, Cónsole- Vidal).

*Epidermis* (Epid): *melanocitos* (Me) cargados de melanina. *Dermis* (D): *glándulas sebáceas* (GlSe) asociadas a *folículos pilosos* (FP). *Cartílago elástico* (CEI) rodeado por *tejido conectivo* (TC) H-E 400x.



**Fig. 1.32 Piel: tipos celulares** (Atlas de Histología, Cónsole-Vidal).

Se observan *melanocitos* (Me) en el estrato basal de *epidermis* (Epid), *dermis* (D) y *folículo piloso* (FP) donde contribuyen a dar color al pelo. Se señalan *fibroblastos* (F), *capilar linfático* (CLi) y *glándulas sebáceas* (GlSe). H-E 600x (Atlas de Histología, Cónsole-Vidal).

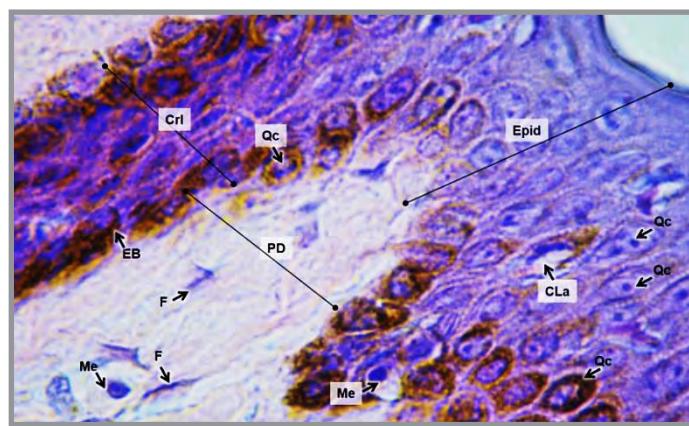


Fig. 1.33 Piel hiperpigmentada: tipos celulares (Atlas de Histología, Cónsole-Vidal).

*Epidermis* (Epid) sin estrato lúcido y estrato granuloso disminuido. *Estrato basal* (EB): se ven *queratinocitos* (Qc) cargados de melanina transferida por los *melanocitos* (Me). También se ve el pigmento en los *queratinocitos* (Qc). Se ve una *célula de Langerhans* (CLa) clara con núcleo en medialuna bien teñido, *cresta interpapilar* (CrI) y *papila dérmica* (PD). En el tejido conectivo laxo se ve un *melanocito* (Me) rodeado de *fibroblastos* (F). H-E 800x.

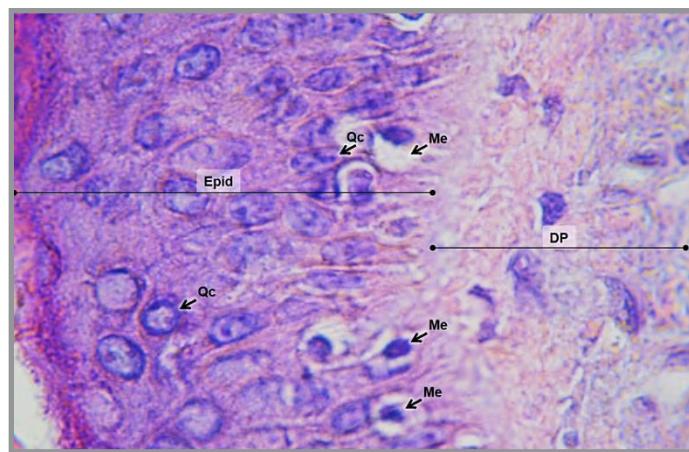


Fig. 1.34 Piel: tipos celulares (Atlas de Histología, Cónsole-Vidal).

La imagen muestra *epidermis* (Epid) y *dermis papilar* (DP). En la epidermis se señalan *queratinocitos* (Qc) y *melanocitos* (Me). H-E 900x.

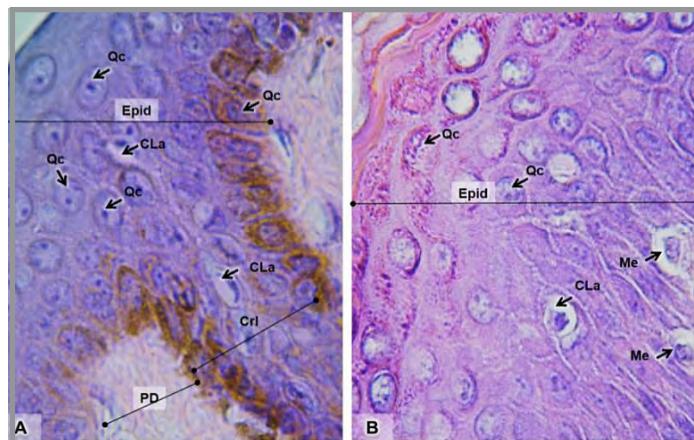


Fig. 1.35 A-B. Piel: tipos celulares (Atlas de Histología, Cónsole-Vidal).

**A.** Epidermis (Epid), cresta interpapilar (Crl), papila dérmica (PD) interpuesta. Cresta: queratinocitos (Qc) del estrato basal con melanina y melanocitos (Me). Estrato espinoso: células de Langerhans (CLa) claras. **B.** Estrato granuloso: queratinocitos (Qc) y célula de Langerhans (CLa) H-E 900x.



Fig. 1.36 Folículos pilosos (Atlas de Histología, Cónsole-Vidal).

Dos folículos pilosos (FP) en corte longitudinal desde la epidermis (Epid) hasta dermis (D). Uno con queratina (Q). Extremo inferior: bulbo piloso (BP) y está invaginado en su base por una papila pilosa (PPi). En un folículo hay glándulas sebáceas (GlSe) asociadas. H-E 400x.

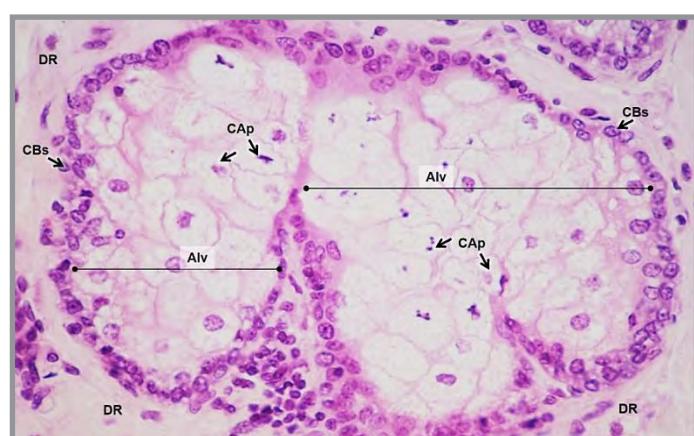


Fig. 1.37 Glándulas sebáceas (Atlas de Histología, Cónsole-Vidal).

Glándula sebácea holócrina con *alvéolos* (Alv), citoplasma claro o con reticulado fino. Presentan un núcleo central, esférico que se hace picnótico. Las células *apoptóticas* (Cap) son reemplazadas desde la periferia a partir de las *células basales* (CBs). Están en la *dermis reticular* (DR) H-E 700x.

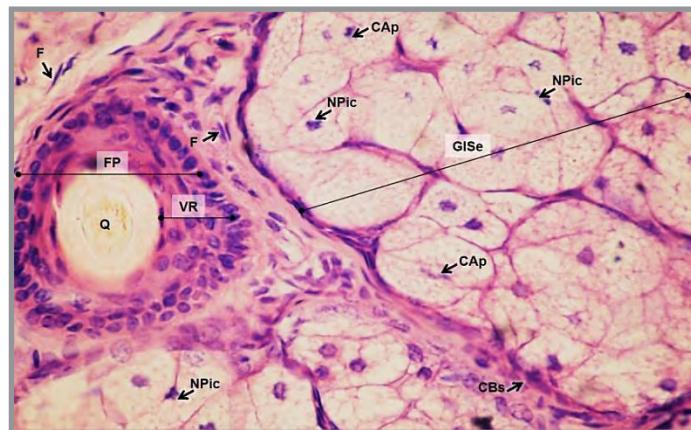


Fig. 1.38 Glándulas sebáceas y folículo piloso (Atlas de Histología, Cónsole-Vidal).

Glándula sebácea (GlSe) con *células apoptóticas* (Cap) cargadas de lípidos y sus *núcleos picnóticos* (NPic) en la luz alveolar. Se ven *células basales* (CBs) periféricas que acompañan al *folículo piloso* (FP) anexo. Corte transversal: *vaina radicular* (VR) y *queratina* (Q) central. *Fibroblastos* (F). H-E 800x.

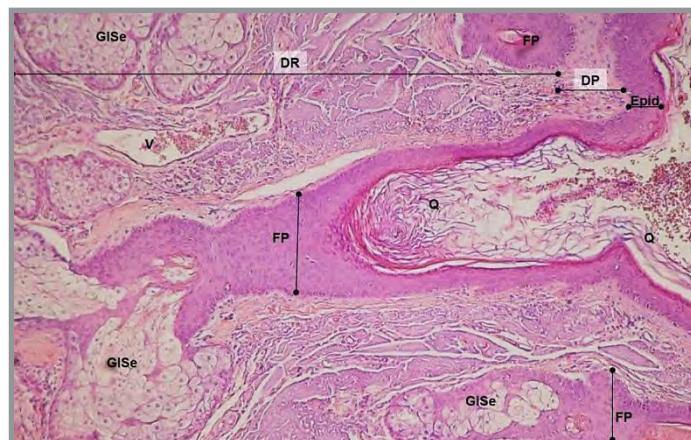
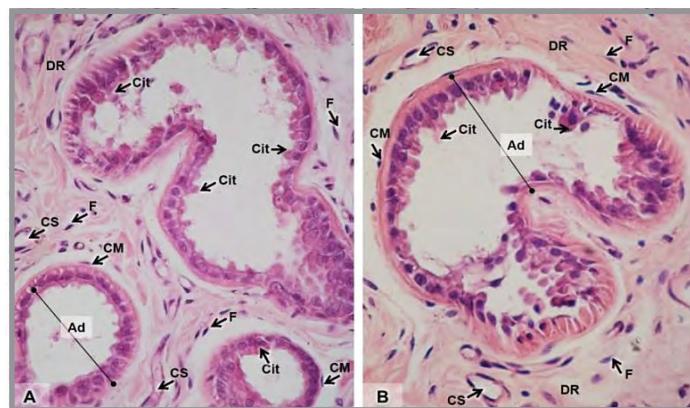


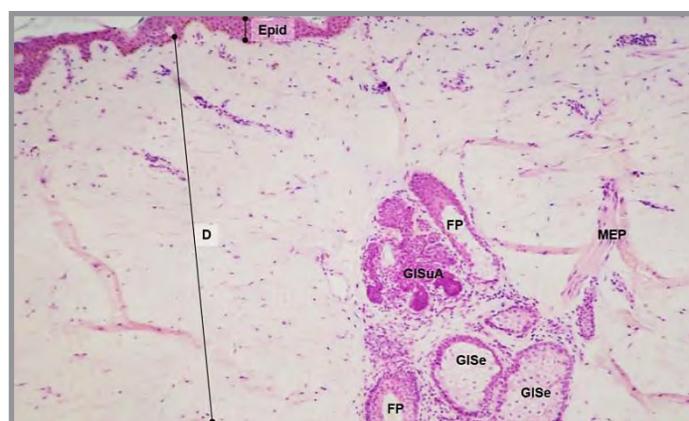
Fig. 1.39 Borde libre labial: folículos pilosos (Atlas de Histología, Cónsole-Vidal).

*Epidermis* (Epid) y *dermis papilar* (DP) con *folículos pilosos* (FP) que se extienden hacia la profundidad a través de la *dermis reticular* (DR). Uno de ellos presenta *queratina* (Q) y está asociado a *glándulas sebáceas* (GlSe). Se señala una *vena* (V). H-E 500x.



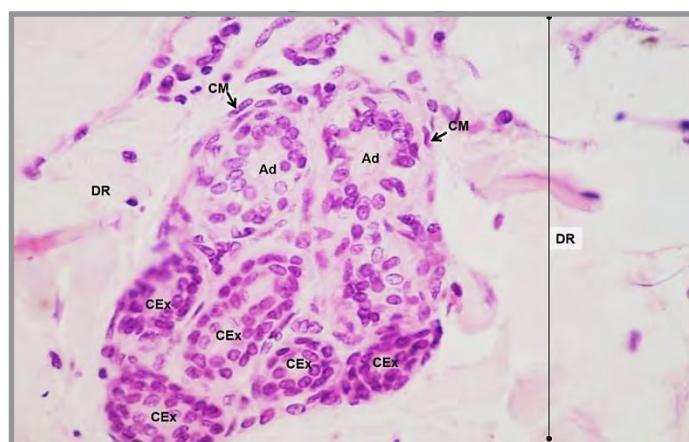
**Fig. 1.40 A-B. Región mamaria: glándulas sudoríparas apócrinas**  
(Atlas de Histología, Cónsole-Vidal).

Cortes de los *adenómeros* (Ad) de las glándulas sudoríparas apócrinas asociados a folículos pilosos. Luces de los adenómeros: amplias y revestidos células cúbicas. El citoplasma apical: pérdida de *citoplasma* (Cit). Se ven *células mioepiteliales* (CM) entre las células secretoras y la lámina basal. Hay una *dermis reticular* (DR) con *fibroblastos* (F) y gran número de *capilares sanguíneos* (CS). H-E 800x.



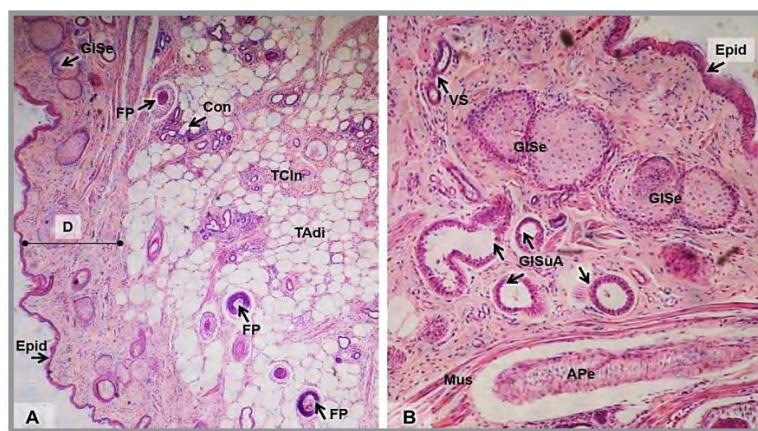
**Fig. 1.41 Anexos cutáneos** (Atlas de Histología, Cónsole-Vidal).

*Epidermis* (Epid) y *dermis* (D). *Folículos pilosos* (FP). *Glándulas sebáceas* (GlSe). *Músculo erector del pelo* (MEP). *Glándulas sudoríparas apócrinas* (GlSuA). *Glándulas sudoríparas ecrinas* H-E 400x.



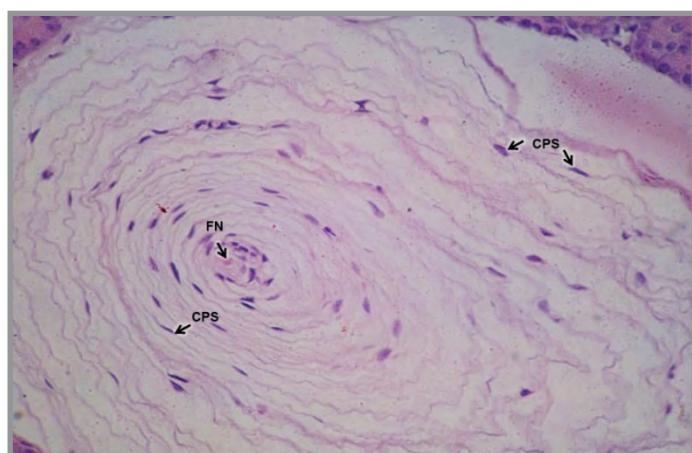
**Fig. 1.42 Piel: glándulas sudoríparas ecrinas** (Atlas de Histología, Cónsole-Vidal).

*Dermis reticular* (DR): *glándula sudorípara ecrina* (GlSe). Su porción secretora o *adenómero* (Ad) (3 cortes) presenta células cúbicas claras y oscuras. Se ven *células mioepiteliales* (CM). Se observa un *ducto excretor* (CEx) (5 cortes) H-E 600x.



**Fig. 1.43 A-B. Piel de la región mamaria** (Atlas de Histología, Cónsole-Vidal).

*Epidermis* (Epid) y *dermis* (D). **A.** Piel y tejido mamario en menopausia: *conductos* (Con) con escaso *tejido conectivo intralobulillar* (TCIn) y tejido conectivo extralobulillar con abundante *tejido adiposo* (TAdi). **B.** Glándulas sebáceas (GlSe), glándulas sudoríparas apócrinas (GlSuA), folículos pilosos (FP), vasos sanguíneos (VS), arteria pequeña (APe) y músculo (Mus) liso. H-E **A.** 200x. **B.** 400x.



**Fig. 1.44 Corpúsculo de Pacini** (Atlas de Histología, Cónsole-Vidal).

Se observa una estructura ovoide que se ubica en la dermis profunda, aunque también aparecen en hipodermis, articulaciones, periostio, vísceras y tejido conectivo en general. El corpúsculo en corte transversal presenta una *fibra nerviosa* (FN) mielínica central rodeada por una cápsula dispuesta en capas concéntricas formadas por *células planas de sostén* (CPS) de tipo fibroblástico que se continúan con el endoneuro de la fibra nerviosa. El espacio existente entre las láminas concéntricas contiene un líquido semejante a la linfa. Los corpúsculos de Pacini son presorreceptores profundos que captan presiones mecánicas y vibratorias. H-E 600x.

#### IV. Fisiología de la piel (fig. 1.45).

- a. **Protección mecánica:** protege de traumatismos mecánicos, físicos y químicos y evita la pérdida de agua y electrolitos.
- b. **Equilibrio hídrico:** regula la pérdida de agua.
- c. **Regulación térmica:** aumenta o reduce la temperatura mediante fenómenos de vasodilatación y vasoconstricción en los plexos vasculares cutáneos.
- d. **Percepción sensorial:** aporta tacto, presión, dolor y prurito que son captados por las terminaciones nerviosas libres y los receptores sensoriales.
- e. **Formación de vitamina D (luz solar):**
- f. **Secreción:** glándulas sudoríparas y sebáceas.
- g. **Inmunidad:** la inmunidad se efectiviza mediante el tejido linfoide asociado a piel (SALT).



Fig. 1.45 Funciones de la piel (slideshare).

#### Referencias.

- Carlson W. Embriología humana y biología del desarrollo. Ed. Elsevier-Mosby.
- Cónsole G, Vidal M. Atlas de Histología. Ed. Journal.
- Gómez Dumm CLA y col. Embriología humana. Atlas y texto. Ed. El Ateneo.
- Nordlung JJ et al. Pigment cell biology: an historical review. J Invest Dermatol 92: 535, 1989.

## CAPÍTULO 2

---

### LESIONES DERMATOLÓGICAS ELEMENTALES

#### I. Primarias.

Se desarrollan sobre piel sana.

#### Lesiones cutáneas primarias

- Inconsistente
  - Mácula
- Contenido sólido
  - Pápula
  - Placa
  - Nódulo
  - Goma
  - Tumor
- Habón o roncha
- Contenido líquido
  - Vesícula
  - Ampolla o flictema
  - Pústula
  - Quiste

Cuadro 2.1 Lesiones cutáneas primarias (Slideshare).

**1. Mácula:** lesión circunscripta, plana, no palpable, causada por un cambio de coloración y de un color diferente a la piel que la rodea.



Fig. 2.1 Mácula (UDLAP).

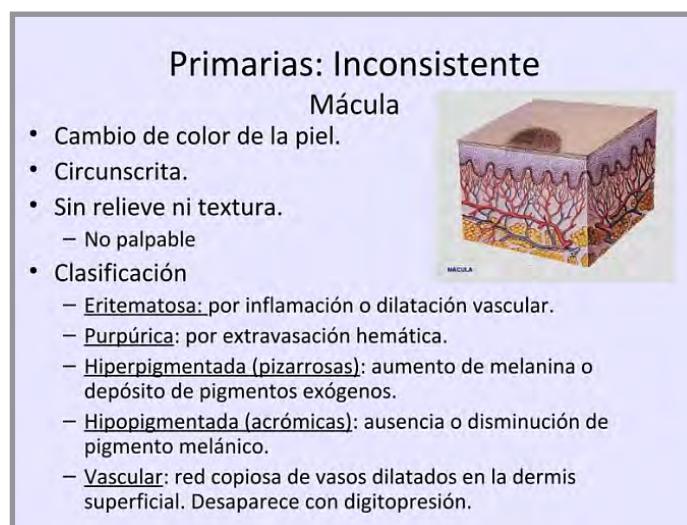


Fig. 2.2 Clasificación (Slideshare).

## Clasificación.

### A. Máculas pigmentarias.

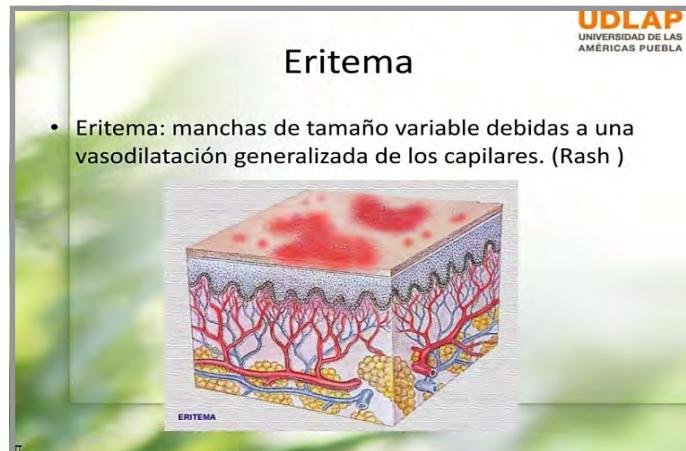
- Hiperpigmentada*: aumento del pigmento melánico (color marrón claro, oscuro, negro): máculas hiperpigmentadas (mancha café con leche). Cuando este pigmento se localiza en capas profundas, la lesión tendrá un tono grisáceo o azul, como en la *mancha mongólica*.
- Hipopigmentada*: descenso del pigmento melánico: máculas hipopigmentadas: *pitiriasis versicolor*. Cuando desaparezcan los melanocitos, se observará una mácula acrómica: *vitiligo*.
- Máculas por pigmentos endógenos*: hemosiderina, bilirrubina: *ictericia*, o por pigmentos exógenos: carotenos, tatuajes artísticos, cenizas, mercurio o plata.



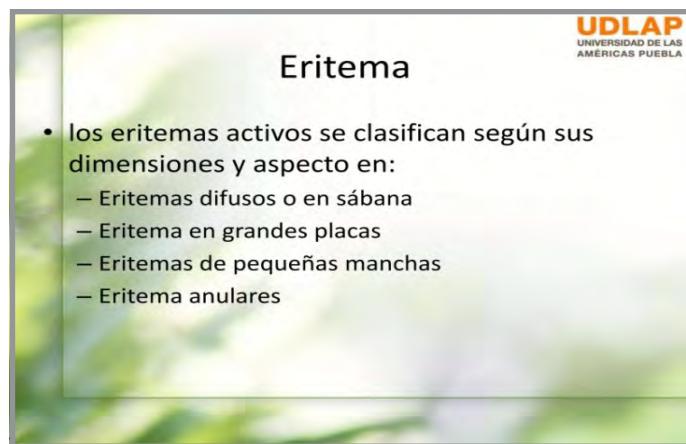
Fig. 2.3 Máculas **hiperpigmentada** e **hipopigmentada** (Slideshare).

**B. Máculas vasculares:** secundarias a cambios en los vasos sanguíneos cutáneos y/o la sangre que circula por ellos.

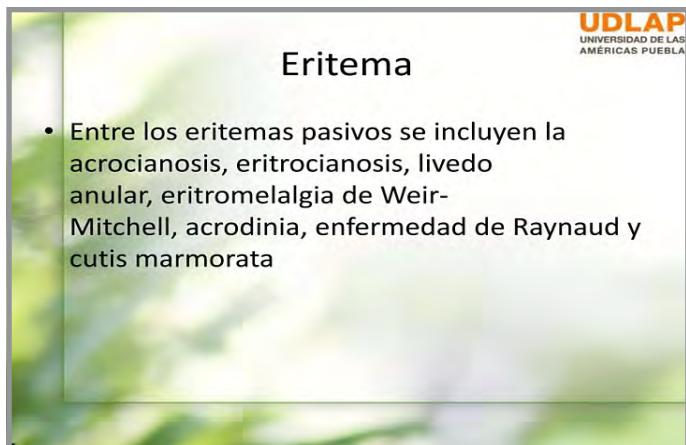
- a. **Eritema:** enrojecimiento de la piel debido a vasodilatación de capilares. Ejemplo: *eritema solar*. Enrojecimiento de mucosas: *enantema* en *faringitis* y generalizado, *exantema*: *sarampión*, *rubéola* (*rash*).
  - Eritema activos: difusos (en sábana), en grandes placas, con pequeñas manchas, anulares.
  - Eritemas pasivos: acrocirosis, eritrocianosis, livedo anular, eritromelalgia de Weir-Mitchell, acrodermia, enfermedad de Raynaud, cutis marmorata.
- b. **Isquemia:** coloración blanquecina debida a vasoconstricción u obstrucción de un vaso que produce disminución de la irrigación sanguínea: *síndrome de Raynaud*, *anemia*.
- c. **Cianosis:** máculas de color azulado debidas a congestión pasiva por estasis venosa: *livedo reticularis*. Es central en las cardiopatías o periférica en el *síndrome de Raynaud*.
- d. **Púrpuras:** debidas a extravasación sanguínea. Su color varía con la evolución desde el rojo violáceo hasta pardusco por depósito de hemosiderina. Según su tamaño, pueden ser *petequias* que no desaparecen al presionar (puntiformes), *víbises* (lineales) o *equimosis* (en napa).
- e. **Malformaciones vasculares:** *nevo anémico*: mácula hipopigmentada neonatal y de bordes irregulares.
- f. **Telangiectasias:** vasodilatación persistente de vasos dérmicos, de forma estrellada: *rosácea*.
- g. **Hemangioma-angioma:** proliferación de vasos o células angioblásticas dermo-hipodérmicos consecutivas a angiectasias.



**Fig. 2.4 Eritema (UDLAP).**



**Fig. 2.5 Eritema (UDLAP).**



**Fig. 2.6 Eritema (UDLAP).**

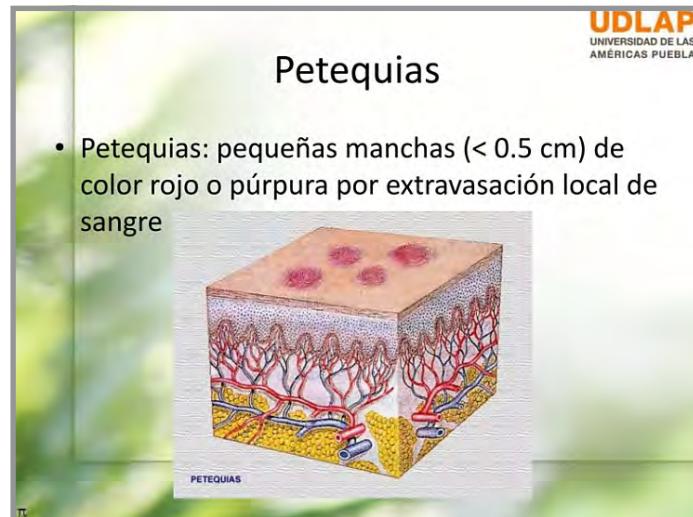


Fig. 2.7 Petequias (UDLAP).

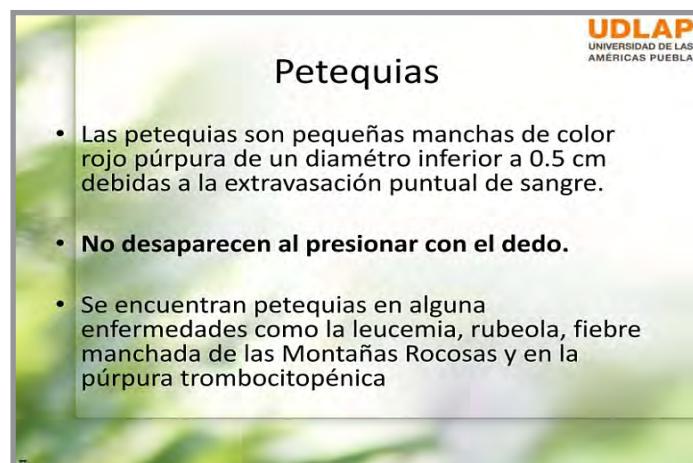


Fig. 2.8 Petequias (UDLAP).

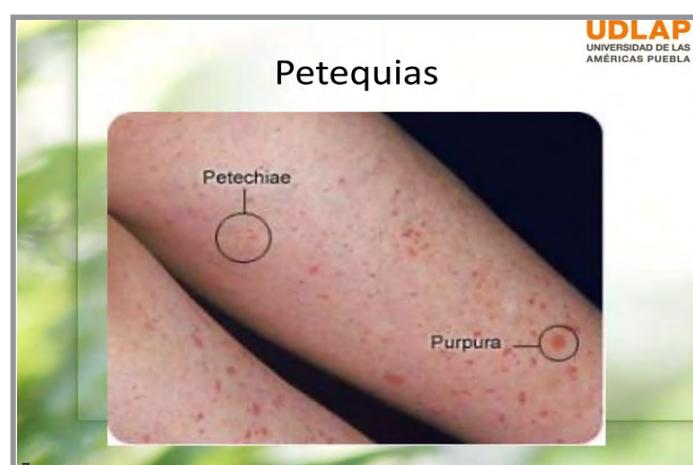


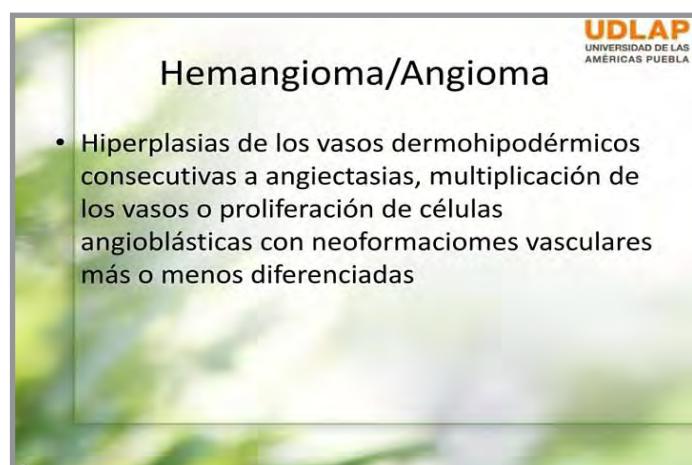
Fig. 2.9 Petequias (UDLAP).



**Fig. 2.10 Púrpuras (UDLAP).**



**Fig. 2.11 Equimosis (UDLAP).**



**Fig. 2.12 Hemangioma/angioma (UDLAP).**



Fig. 2.13 Hemangioma (UDLAP).

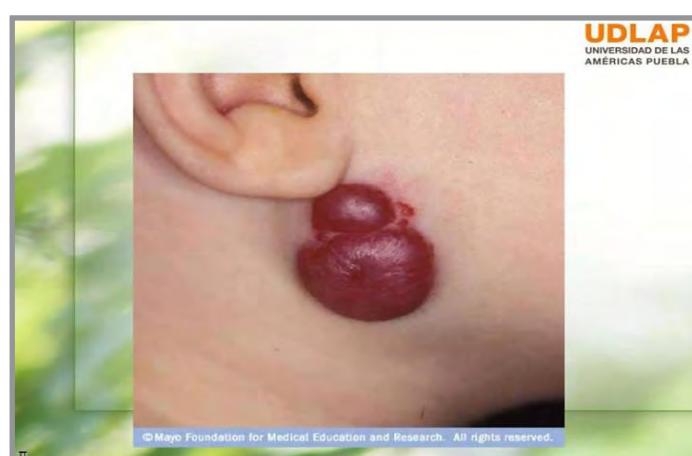


Fig. 2.14 Hemangioma (Mayo Foundation, UDLAP).

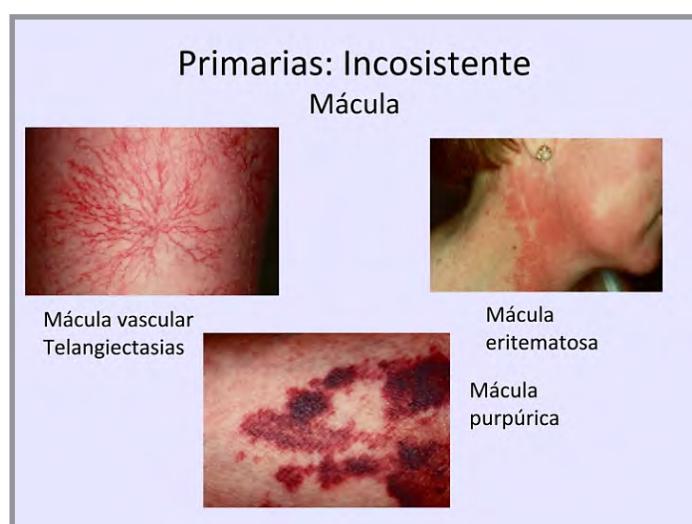


Fig. 2.15 Máculas vasculares (Slideshare).

Otros ejemplos de enfermedades con máculas: pecas, lunares planos, sarampión, rubéola. Discromías: cloasma, Addison, Fabry, eritrodermia, esclerodermia, esclerosis tuberosa, incontinencia pigmentaria, neurofibromatosis, nevo, púrpura, rosácea, McCune-Albright, vitílico (fig. 17).

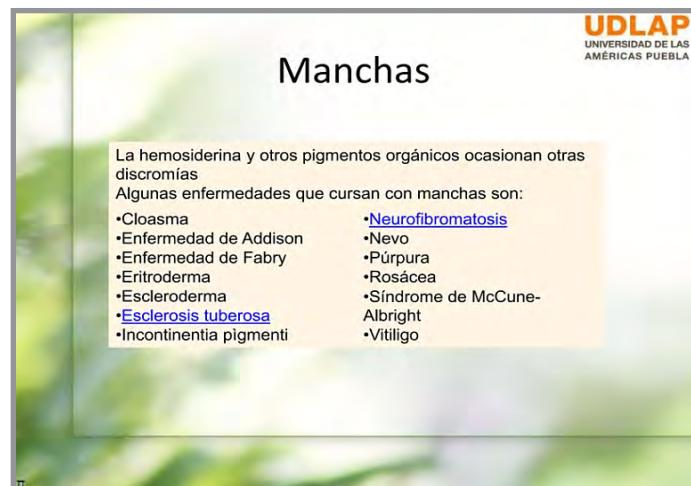


Fig. 2.16 Enfermedades con máculas (UDLAP).

**2. Pápula:** lesión sobreelevada, sólida, circunscripta, menos de 1 cm, tiende a la involución espontánea y no deja cicatriz.

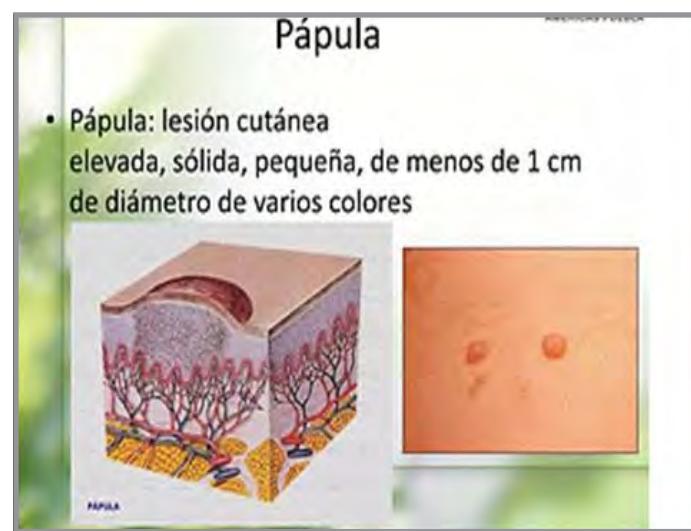


Fig. 2.17 Pápula (UDLAP).

**Primarias: contenido sólido**  
**Pápula**

- Elevación circunscrita <1cm
- Aumento del componente celular o estromal de la dermis o epidermis.
- Tipos:
  - Epidérmica
  - Dérmica (Habon o roncha)
  - Dermoepidérmica



**Fig. 2.18** Pápula (Slideshare).

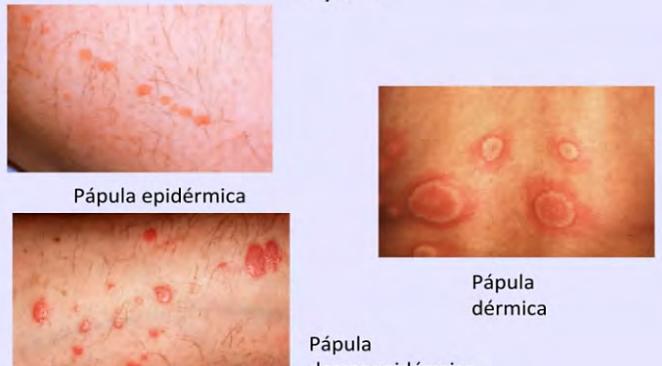
**Pápulas**

**UDLAP**  
UNIVERSIDAD DE LAS  
AMÉRICAS PUEBLA

- Se distinguen cuatro tipos:
  - Epidérmicas: hipertrofia de la epidermis afectando muy poco a la dermis como las verrugas planas juveniles
  - Dérmicas: las pápulas dérmicas pueden ser edematosas o infiltradas. Las primeras se disponen en placas, a veces muy extensas y confluentes y suelen ir acompañadas de intenso prurito. Las pápulas infiltradas son duras y bien delimitadas
  - Mixtas; el engrosamiento se debe a un edema del cuerpo papilar o a un infiltrado en la dermis superficial
  - Foliculares: se desarrollan en los poros foliculares y constituyen pequeñas elevaciones centradas por un pelo.

**Fig. 2.19** Pápulas: 4 tipos (UDLAP).

**Primarias: Contenido sólido**  
**Pápula**



**Fig. 2.20** Pápulas epidérmica, dérmica y dermoepidérmica (Slideshare).

## Clasificación.

- a. *Epidérmica*: hipertrofia de la epidermis: verruga plana
- b. *Dérmica*: edematosa o infiltrada: sifilide papulosa
- c. *Dermoepidérmica*: por engrosamiento edematoso del cuerpo papilar o por infiltrado de la dermis superficial: liquen plano
- d. *Folicular*: se desarrolla en los poros foliculares y están centradas por un pelo: acné

3. **Placa**: lesión sobreelevada, sólida, plana (en meseta), dura, de + 1 cm de diámetro, límite neto. Ejemplos de placa: *psoriasis en placas o vulgar* (convergencia de pápulas) y *erisipela*.



Fig. 2.21 Placas (UDLAP).

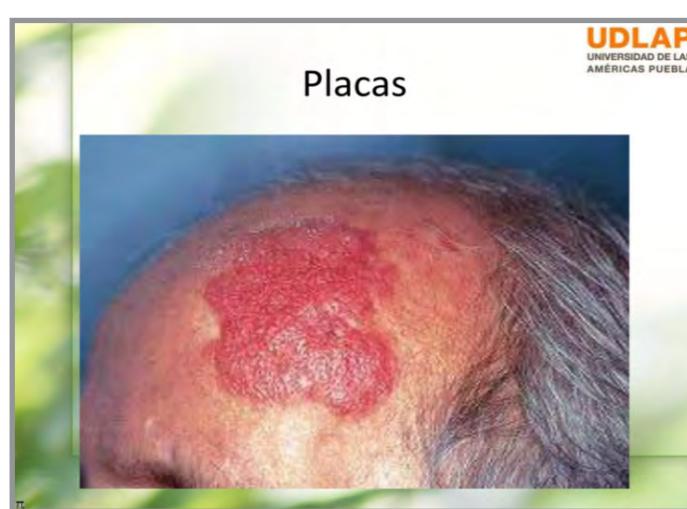


Fig. 2.22 Placas (UDLAP).

**4. Nódulo:** lesión esférica, sólida, profunda, más palpable que visible, a veces con relieve y de tamaño variable. La piel suprayacente puede tener color piel normal o eritematosa. Al involucionar, puede o no dejar cicatriz. Ejemplo: *paniculitis, eritema nudoso*.

Los nódulos pueden ser:

- Epidérmicos.
- Epermicos-dérmicos.
- Dermo-subdérmicos.
- Subcutáneos.

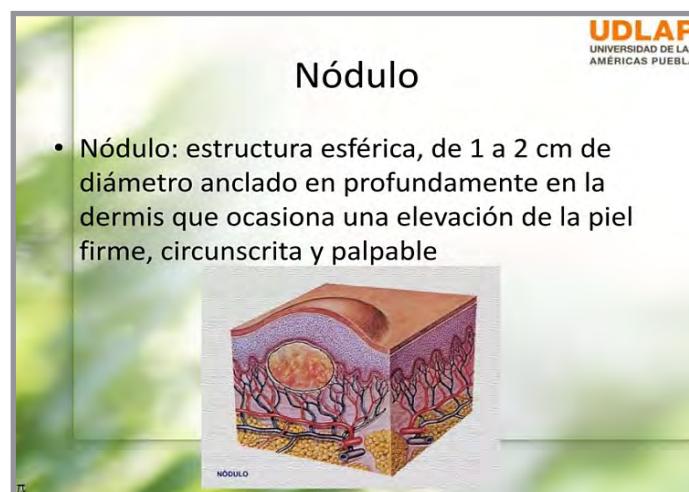


Fig. 2.23 Nódulo (UDLAP).

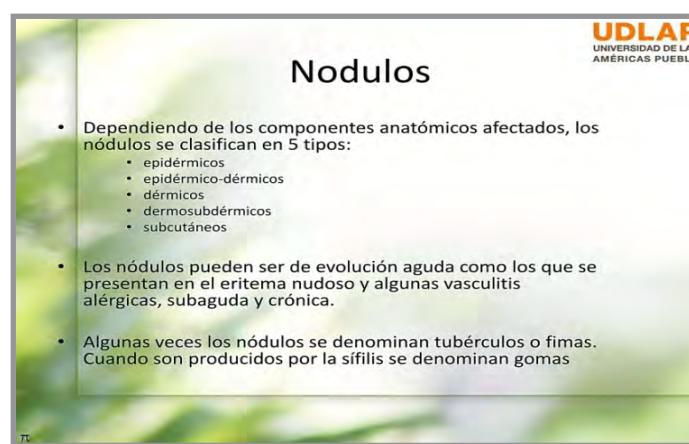


Fig. 2.24 Nódulos (UDLAP).

**5. Goma:** lesión de inicio nodular que durante su evolución pasa por una fase de reblandecimiento, ulceración, evacuación y reparación. Suele dejar secuelas cicatrizales: *sífilis tardía*, algunas formas de *tuberculosis cutáneas*.



Fig. 2.25 Sífilis tardía: gomas (Slideshare).

**6. Tumor:** proliferación celular, no inflamatoria, benigna o maligna, con tendencia a proliferar.  
Ejemplos: *carcinoma basocelular, melanoma, angioma*.

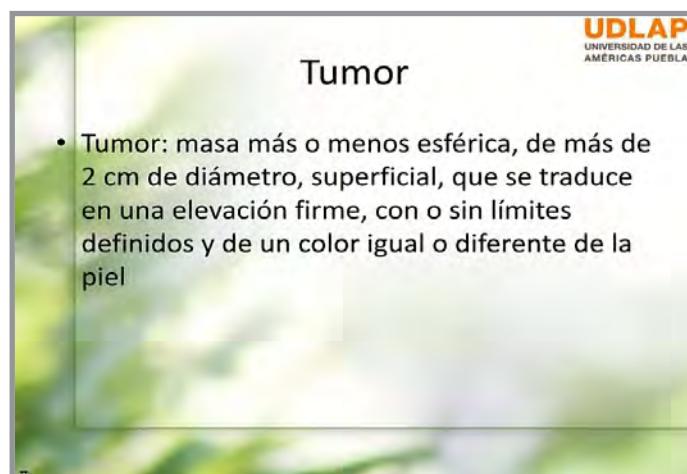


Fig. 2.26 Tumor (UDLAP).



Fig. 2.27 Angioma (UDLAP).



Fig. 2.28 Angioma (UDLAP).

- **Vegetación:** formación exofítica, de superficie lisa y lobulada y consistencia blanda, provocada por proliferación de las papilas dérmicas, que se proyectan por arriba del nivel de la piel. Suele aparecer en pliegues. El condiloma acuminado es un ejemplo de esta lesión.
- **Verrugosidad:** lesión que se da como resultado de la combinación de una vegetación con una queratosis en su superficie, como ocurre en la verruga vulgar.
- **Queratosis:** lesión sólida, de superficie rugosa y áspera al tacto, que se da por un engrosamiento de la piel a expensas de la capa córnea. Algunos ejemplos son la queratosis seborreica y la queratosis actínica.

## 7. Roncha:

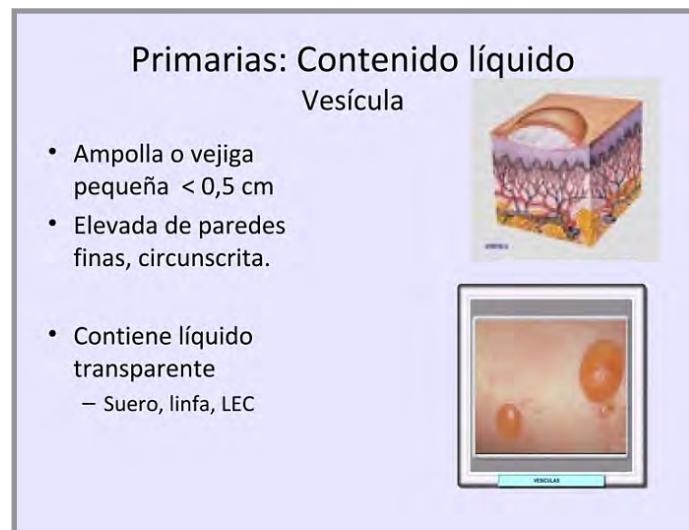
- e. **Habón o roncha:** subtipo de pápula, evanescente, de tamaño variado, provocado por edema dérmico o dermohipodérmico. Suele evolucionar en menos de 24 hs. Su color es habitualmente rojizo: *urticaria*. Si el edema es intenso, puede adoptar una forma anular.
- Ejemplos de enfermedades con pápulas: *acné juvenil, liquen plano, queratosis pilar simple, sífilis secundaria, urticaria, verrugas.*



Fig. 2.29 Roncha (Slideshare).

**8. Vesícula:** lesión epidérmica de contenido líquido, multilobulada, menor de 0,5 cm. Su contenido suele ser seroso, pero también puede ser hemorrágico o purulento. Se resuelve sin dejar cicatriz. Según el mecanismo de formación:

- Espongiosis o edema intercelular: *eczema*
- Degeneración balonizante o edema intracelular: *herpes simple*.



**Fig. 2.30 Vesícula (Slideshare).**



**Fig. 2.31 Vesícula (UDLAP).**

**9. Ampolla:** lesión de contenido líquido, unilocular, de mayor tamaño que la vesícula. El contenido puede ser seroso, purulento o hemático. Se forman por:

- Acantólisis: por ruptura de uniones intercelulares (desmosomas). Pueden ser, subcórneas: *pénfigo superficial*, o suprabasales: *pénfigo vulgar*.
- Despegamiento: causada por separación o clivaje. A nivel subcórneo: *impétigo*. Subepidérmico: *penfigoide ampollar*.

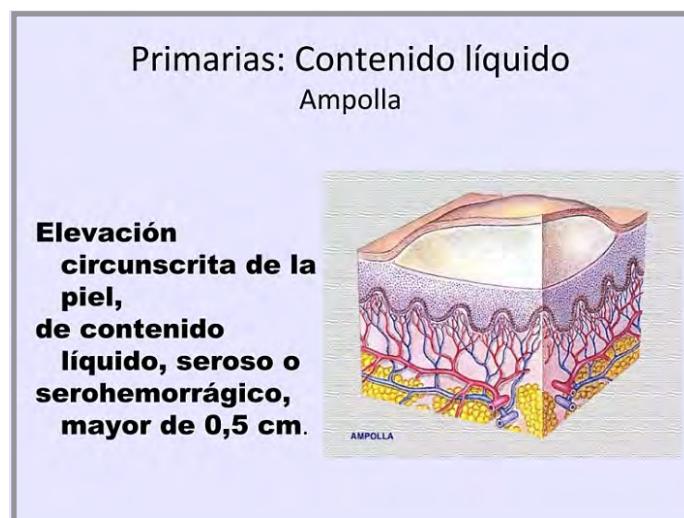


Fig. 2.32 Ampolla (Slideshare).



Fig. 2.33 Ampolla (Slideshare).



Fig. 2.34 Ampolla (UDLAP).

- Enfermedades que cursan con ampollas.



Fig. 2.35 Ampolla (UDLAP).

**10. Pústula:** lesión sobreelevada de contenido purulento que puede ser estéril: *psoriasis pustulosa*, o contener bacterias: *foliculitis* (pústulas folliculares). Se diferencia de la vesícula sobre-infectada en la que el contenido purulento es posterior a la aparición de la vesícula.

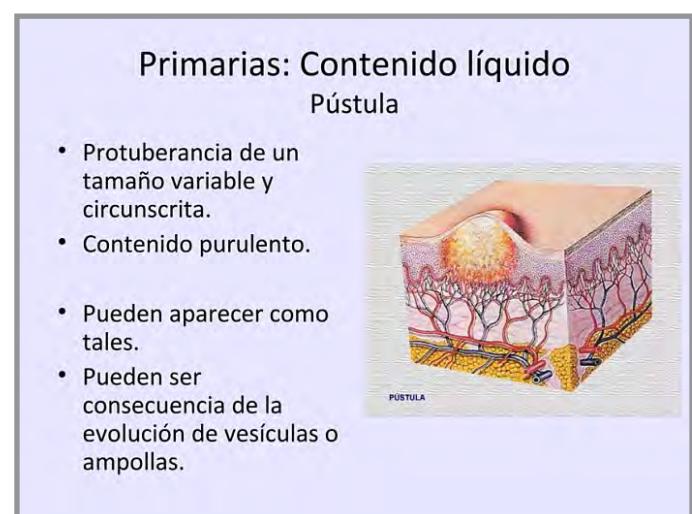
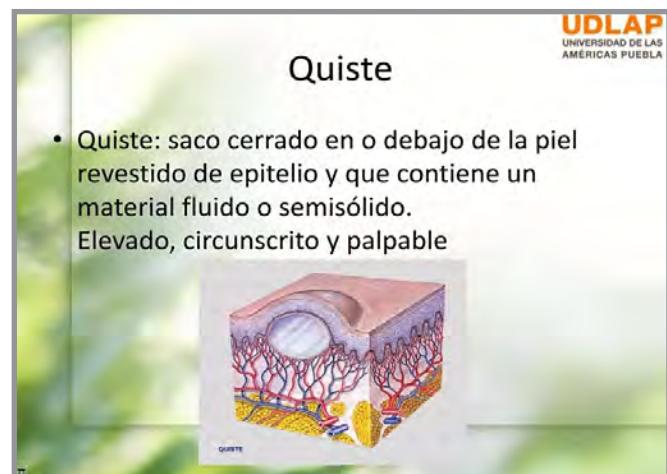


Fig. 2.36 Pústula (Slideshare).



**Fig. 2.37 Pústula (UDLAP).**

**11. Quiste:** saco cerrado revestido d epitelio que contiene material fluido o semisólido. Elevado, circunscripto, palpable.



**Fig. 2.38 Quiste (UDLAP).**



**Fig. 2.39 Quiste (UDLAP).**

## II. Lesiones elementales secundarias.

**Lesiones cutáneas secundarias**

- Por solución de continuidad: se pierde la continuidad de la piel
  - Excoriación
  - Erosión
  - Úlcera
  - Fisura
  - Fístula
- Por modificación de lesiones previas
  - Temporales
    - Escama
    - Costra
    - Escara
  - Permanentes
    - Atrofia
    - Esclerosis
    - Cicatriz
    - Liquefacción

**Cuadro 2.2 Lesiones cutáneas secundarias** (Slideshare).

- Resultan de la evolución de las primarias.

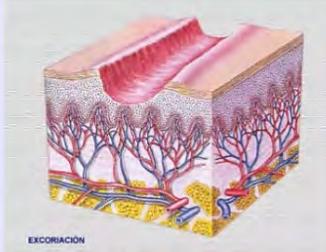
Se pueden clasificar del siguiente modo:

- **Soluciones de continuidad:** se producen por pérdida de la integridad de la piel o la mucosa.

**1. Excoriación:** pérdida traumática de la epidermis que deja expuesta a la dermis: rascado de una lesión pruriginosa.

**Secundarias: Solución de continuidad**  
**Excoriación**

- Pérdida traumática de la epidermis que deja la dermis expuesta (excavación).
- Rascado de una lesión pruriginosa.

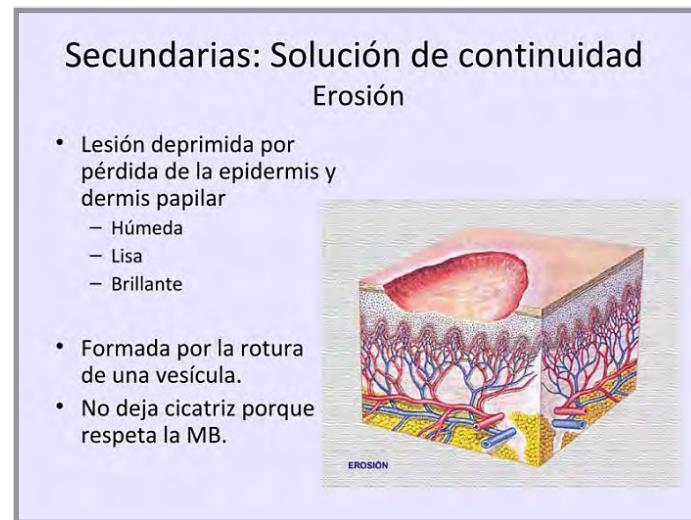


**Fig. 2.40 Excoriación** (Slideshare).



**Fig. 2.41 Excoriación** (Slideshare).

**2. Erosión:** pérdida de sustancia superficial que afecta a la epidermis-dermis papilar y cura sin dejar cicatriz. Se presenta húmeda, lisa y brillante. Ejemplo: *sífilis*.

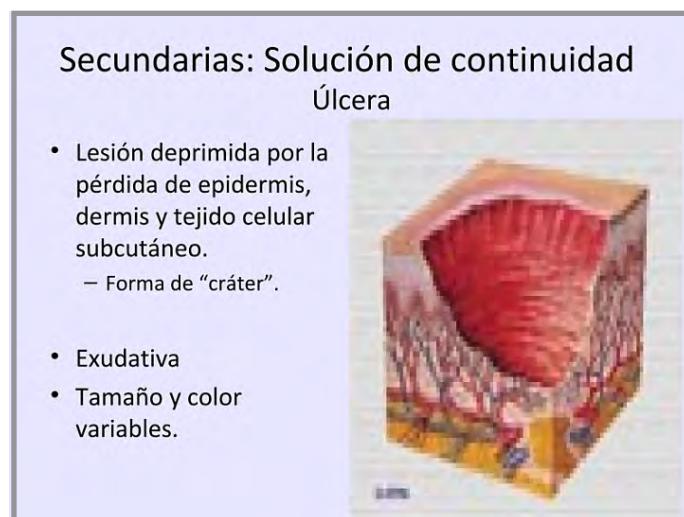


**Fig. 2.42 Erosión** (Slideshare).



**Fig. 2.43 Erosión** (Slideshare).

**3. Úlcera:** ulceración de evolución crónica: úlcera por insuficiencia venosa crónica.



**Fig. 2.44 Úlcera** (Slideshare).



Fig. 2.45 Úlcera (UDLAP).



Fig. 2.46 Úlceras (Slideshare).

**4. Fisura:** exulceraciones lineales: forma de surco, pequeña y profunda. Se localizan en el fondo de los pliegues cutáneos naturales siguiendo su dirección (retroauricular, palmares, plantares, submamarios, inguinales) o alrededor de los orificios naturales: peribuceales, perinasales, perianales, y en áreas de queratodermia. Las fisuras pueden ser únicas o múltiples, con bordes afilados, bien definidos. Ejemplos: *fisura anal*, fisura en los pulpejos de los dedos en *dermatitis de contacto*.

## Secundarias: Solución de continuidad Fisura

- Exulceraciones lineales.
  - Forma de surco
  - Pequeña y profunda
  - Color rojo
- Con o sin hiperqueratosis en los bordes.
- Sin pérdida de sustancias

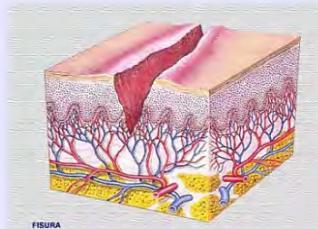


Fig. 2.47 Fisura (Slideshare).



Fig. 2.48 Fisura (Slideshare).

5. **Fístula:** trayecto anómalo que comunica la superficie cutánea con una cavidad supurativa.

## Secundarias: Solución de continuidad Fístula

- Trayecto anómalo que comunica la superficie cutánea con una cavidad supurativa o éstas entre sí.

Fig. 2.49 Fístula (Slideshare).

**6. Escama:** laminilla de capa córnea que se desprende espontáneamente de la superficie cutánea: *psoriasis* o *dermatitis seborreica*.



Fig. 2.50 Escamas (Slideshare).

**7. Costra:** depósito indurado que se forma por desecación de exudados, suero, pus, sangre. Placa rugosa: amarillenta: *impétigo*, verdosa: *piógena*, rojo oscuro o marrón: *hemorrágica*.



Fig. 2.51 Costra (UDLAP).



Fig. 2.52 Costra (Slideshare).



Fig. 2.53 Costra (Slideshare).

- Enfermedades que cursan con costras.

**Costra**

UDLAP  
UNIVERSIDAD DE LAS  
AMÉRICAS PUEBLA

- Algunas enfermedades en las que se observan costras son:
- Impétigo
- Seborrea
- Favo
- Quemaduras

NO TE QUITES LA COSTRA

Que se te queda la cicatriz  
Pero es tan divertido...

Fig. 2.54 Costra (UDLAP).

**8. Escara:** depósito indurado que se forma por necrosis cutánea. Es una masa de tejido de bordes netos y de color azul negruzco, que tiende a ser eliminada luego de separarse de la piel sana circundante a través de un surco de delimitación bien marcado.



Fig. 2.55 Escara (Slideshare).



Fig. 2.56 Escara (Slideshare).

**9. Atrofia:** disminución de una o varias capas cutáneas, con la consecuente disminución tanto del espesor como de la consistencia de la piel, la que se arruga y pliega con facilidad. La atrofia epidérmica produce una piel lisa, fina, brillante, que permite ver la vascularización subyacente.

Ejemplo: *atrofia senil, atrofia cutánea por abuso de corticoides tópicos*. La atrofia dérmica se observa como una zona deprimida. Si implica a las fibras elásticas, se originan estrías. La pérdida suele afectar también a los anexos.

Las atrofias se clasifican en:

- Congénitas (totales o parciales).
- Adquiridas (inflamatorias y no inflamatorias).

## Secundarias: Modificación - Permanente Atrofia

- Adelgazamiento de la piel.
- Pérdida del vello, transparencia de vasos
- Disminución de consistencia y elasticidad de la piel.



Fig. 2.57 Atrofia (Slideshare).

## Secundarias: Modificación - Permanente Atrofia



Fig. 2.58 Atrofia (Slideshare).

- Enfermedades con atrofia.

## Atrofia

**UDLAP**  
UNIVERSIDAD DE LAS  
AMÉRICAS PUEBLA

- Acrogeria de Gottron
- Gerodermia infantil de Variot y Cailleau
- Poiquilodermia tipo Gahlen
- Síndrome de Barsy-Moens-Dierx
- Síndrome de Berlin
- Síndrome de Bloom
- Síndrome de Christ-Siemens
- Síndrome de Cockayne
- Síndrome de Hellweg-Larsen
- Síndrome de Hutchinson-Gilford
- Síndrome de Mendes da Costa-Van der Valk
- Síndrome de Zinser-Cole-Engman

Fig. 2.59 Atrofia (UDLAP).

**10. Esclerosis:** induración circunscripta o difusa de la piel, que se detecta a la palpación como una incapacidad para plegarla. Hiperproducción de colágeno, infiltración celular, edema de dermis. Ejemplo: *morfea*.

#### Secundarias: Modificación - Permanente Esclerosis

- Endurecimiento circunscrito o difuso de la piel.
- Hiperproducción de tejido conectivo dérmico (colágena), infiltración celular, edema dermis.
- Aspecto seco.
- Dificultad de plegamiento.

**Fig. 2.60 Esclerosis** (Slideshare).

#### Secundarias: Modificación - Permanente Esclerosis



**Fig. 2.61 Esclerosis** (Slideshare).

**11. Cicatriz:** lesión reparativa de cualquier agresión traumática o inflamatoria de la dermis y planos subyacentes. No contiene anexos ni fibras elásticas. Tiene un tono eritematoso o violáceo cuando es reciente.

Hay 3 tipos de cicatrices:

- **Atrófica:** la piel de la cicatriz es delgada, deprimida, color piel normal o hipopigmentada. En algunas ocasiones, presenta un fino plegamiento. Ejemplos: *acné vulgar* y *cicatrices varioliformes de varicela y herpes zóster*.

- **Hipertrófica:** es una cicatriz elevada, color piel normal o rosada, de consistencia dura, cuyos márgenes corresponden a los de la zona injuriada.

- **Esclerótica o queloide:** cicatriz de características morfológicas similares a las de la hipertrófica, pero de mayor extensión. Se diferencia de esta última en que sus márgenes sobrepasan los de la zona injuriada.



Fig. 2.62 Cicatriz (UDLAP).

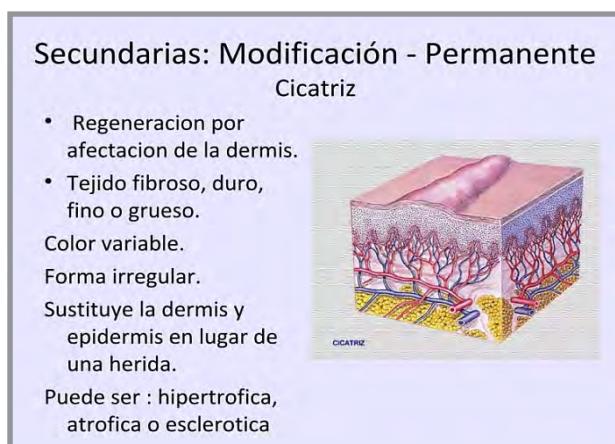


Fig. 2.63 Cicatriz (Slideshare).



Fig. 2.64 Cicatriz (UDLAP).



Fig. 2.65 Queloide (UDLAP).

**12. Liquenificación:** es el aumento del espesor, pigmentación y cuadriculado normal de la piel, secundario a rascado o frotamiento crónico. Ejemplo: *neurodermitis, eczema crónico*.

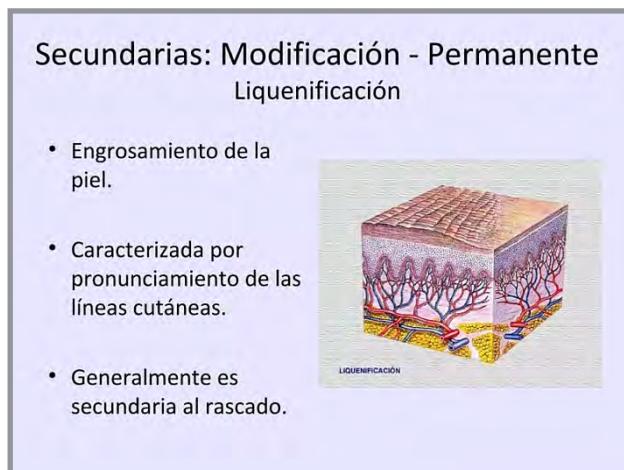


Fig. 2.66 Liquenificación (Slideshare).

## Referencias.

- Cardili RN, Roselino AM. Elementary lesions in dermatological semiology: Literature review. An Bras Dermatol 91(5):629-633, 2016.
- Cursos de Extensión Universitaria de la Universidad de las Palmas de Gran Canaria. Principios generales básicos de diagnóstico dermatológico, [www.ulpgc.es/cursos](http://www.ulpgc.es/cursos).
- Fitzpatrick. Dermatología en Medicina General. Ed. Médica Panamericana.
- Garg A et al. Estructura de las lesiones cutáneas y fundamentos del diagnóstico clínico.
- Lesiones primarias y secundarias. Esevier.
- Universidad Austral. Lesiones dermatológicas elementales.
- Universidad de las Américas Puebla (UDLAP). Lesiones elementales.

## CAPÍTULO 3

### DERMATOSIS PAPULOSAS

La **mácula o mancha** es un cambio delimitado en la coloración de la piel, sin cambios en la consistencia o espesor.

#### A. Máculas pigmentarias.

- a. Hipopigmentarias.
- b. Hiperpigmentarias.
- c. Con pigmentos endógenos no melánicos.
- d. Con pigmentos exógenos no melánicos.

##### a. Máculas hipopigmentarias:

Pueden deberse a un descenso del pigmento melánico o a una ausencia de melanocitos, en cuyo caso las máculas se denominan *acrómicas*.

##### 1. Vitiligo.

La enfermedad se caracteriza por la pérdida selectiva de melanocitos que da lugar a las típicas *máculas blanquecinas y no escamosas*. Es una enfermedad adquirida, crónica, con impacto psicoemocional y mayor susceptibilidad al sol. En los últimos años, se ha avanzado en la comprensión de la patogenia del vitíligo, que ahora se clasifica como una enfermedad autoinmune (Bergqvist y Ezzedine, 2020).

Consecuencias: mayor susceptibilidad al sol, problemas estéticos y psicológicos.



Fig. 3.1 Vitiligo (slideshare).

## Epidemiología.

Afecta el 0,5 al 2 % de la población mundial, se ve en todas las etnias, en ambos sexos y se presenta a cualquier edad con inicio probable entre 10-30 años.

## Etiopatogenia.

Es multifactorial, con predisposición genética y disparadores endógenos o ambientales.

- *Autoinmune*: los melanocitos son destruidos por los propios linfocitos del paciente. El vitíligo es una *enfermedad autoinmune* de la piel que ataca a los melanocitos productores de pigmento. Estudios de investigación recientes han proporcionado una sólida comprensión del mecanismo de esta enfermedad. Los LT CD8 + citotóxicos autorreactivos interactúan con los melanocitos y promueven la progresión de la enfermedad a través de la producción local de IFN-γ, y las quimioquinas inducidas por IFN-γ se secretan a partir de los queratinocitos circundantes para reclutar más LT a la piel a través de un ciclo de retroalimentación positiva. Los LT de memoria son responsables de la recaída, y las nuevas estrategias de tratamiento se centran en eliminar estas células para promover un beneficio duradero (Frisoli y col. 2020).

En la actualidad, la patogenia del vitíligo aún no está clara ya que se asocian diversos factores: *herencia, autoinmunidad, estrés oxidativo, autodestrucción de los melanocitos y la destrucción, muerte o disfunción de los melanocitos*. La muerte celular programada es un modo de muerte celular activo ordenado y regulado por genes, que desempeña un papel fundamental en el mantenimiento de la homeostasis del organismo y está estrechamente relacionada con la aparición y el desarrollo de muchas enfermedades. Con la profundización de la investigación se descubrió que existen muchas formas diferentes de muerte celular programada en las lesiones y la piel perilesional de los pacientes con vitíligo, como la apoptosis, la autofagia, la piroptosis, la ferroptosis, etc. Los diferentes modos de muerte celular tienen diferentes mecanismos en el vitíligo. Se están analizando mecanismos en la patogénesis del vitíligo, lo que aporta nuevas ideas para explorar la patogénesis y tratamiento específico del vitíligo (Liu y col., 2024).

- *Genética*: la fracción de riesgo de enfermedad atribuible a la *variación genética*, denominada heredabilidad. Alrededor del 70% del riesgo genético proviene de variantes genéticas comunes y alrededor del 30% de variantes genéticas raras. A través de estudios de genes candidatos, ligamiento de todo el genoma y asociación de todo el genoma, se han descubierto más de 50 loci de susceptibilidad al vitíligo. Estos se han combinado en una puntuación de riesgo poligénico de vitíligo. Por lo tanto, el vitíligo ha demostrado ser un modelo particularmente manejable para la investigación de la arquitectura genética de enfermedades complejas (Spritz y Santorico, 2021).

- *Psicosomática*: en la piel se reflejan tendencias inconscientes y problemas psíquicos. Un 70% de los pacientes sufren despigmentación luego de un cuadro de estrés.

La *melanina* es producida por los *melanocitos* de la capa basal por transformación de la *fenilalanina en tirosina*. Se almacena en los *melanosomas* que por su número y tamaño dan color a la piel (**fig. 3.2**).



Fig. 3.2 Fisiología (slideshare).

### Clasificación (fig. 3.3).

- *Focal*: escasas máculas reducidas acrómicas aisladas.
- *Segmentario*: máculas acrómicas unilaterales, según los dermatomas.
- *Acrofacial*: máculas periorificiales y en parte distales.
- *Generalizado o vulgar*: múltiples máculas hipopigmentadas de distribución bilateral y simétrica.
- *Universal*: toma la casi totalidad de la piel.



Fig. 3.3 Vitiligo: clasificación (slideshare).

### Clínica (figs. 3.4-3.5).

Se observan *máculas acrólicas* que resultan de la *destrucción selectiva de los melanocitos*. Las máculas hipopigmentadas suelen hacerse más evidentes en zonas expuestas al sol.

*Localizaciones más frecuentes:*

- Alrededor de uñas, cuello, párpados, nariz, pezones, ombligo, genitales.
- Axilas, ingles.
- Alrededor de lunares pigmentados.
- Pelo: canas, barba.
- Retina, mucosas de nariz o encías.

Los pacientes tienen mayor riesgo de sufrir: enfermedades de tiroides, anemia perniciosa, enfermedad de Addison, alopecia areata. Trastornos psicológicos: estrés, dismorfofobia (preocupación excesiva por un defecto real o imaginado), depresión.

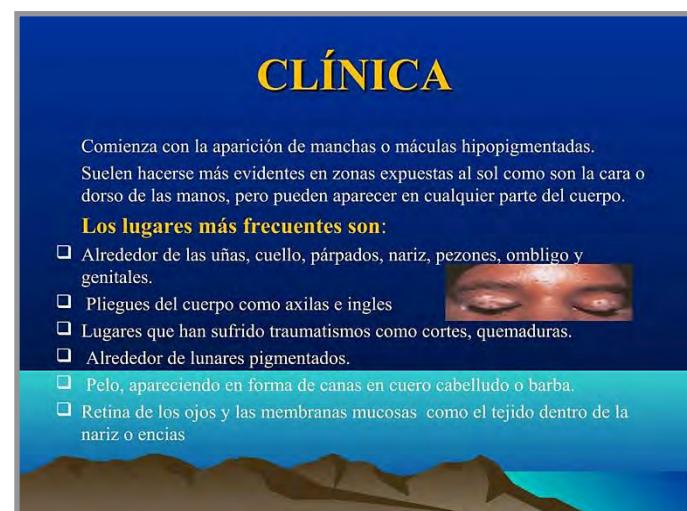
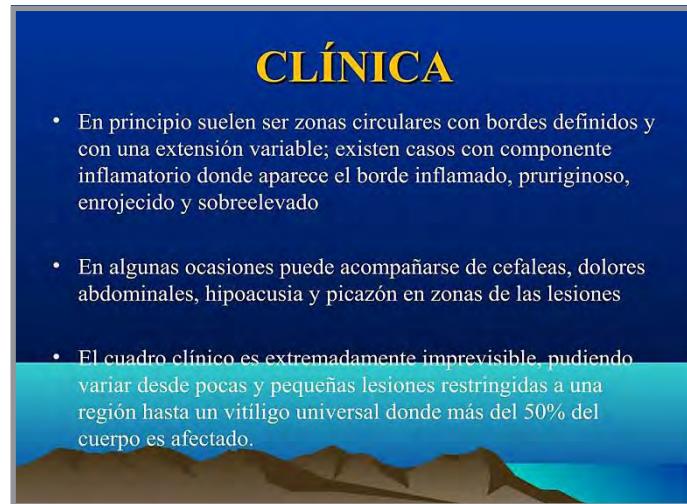


Fig. 3.4 Vitiligo: clínica (slideshare).



**Fig. 3.5 Vitiligo: clínica (slideshare).**

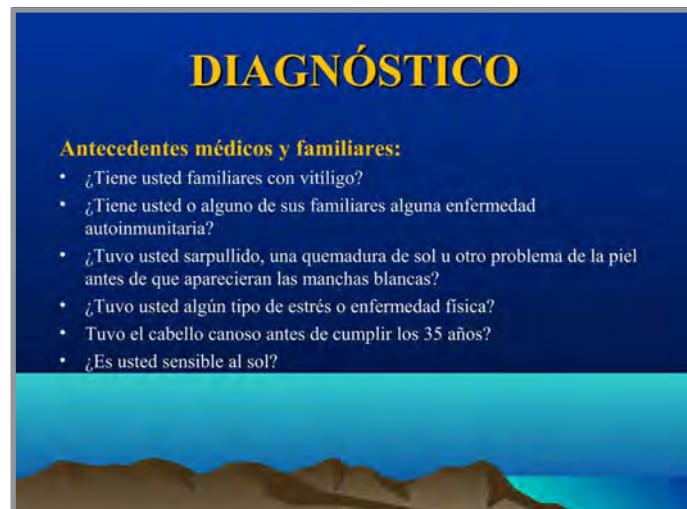
Puede restringirse a ciertas zonas o extenderse a más del 50% del cuerpo. Puede acompañarse de cefaleas, dolor abdominal, hipoacusias y prurito.

### **Evolución.**

Progresivo: alternando con fases de calma y brote.

### **Diagnóstico (3.6-3.8).**

- *Clínica.*
- *Antecedentes familiares.*
- *Lámpara de Wood:* fluorescencia blanca.
- *Biopsia:* ausencia de melanocitos.



**Fig. 3.6 Antecedentes médicos y familiares (slideshare).**

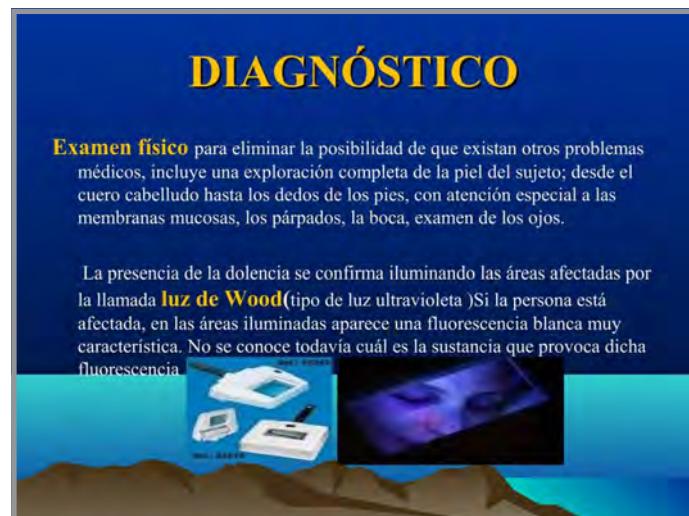


Fig. 3.7 Diagnóstico (slideshare).

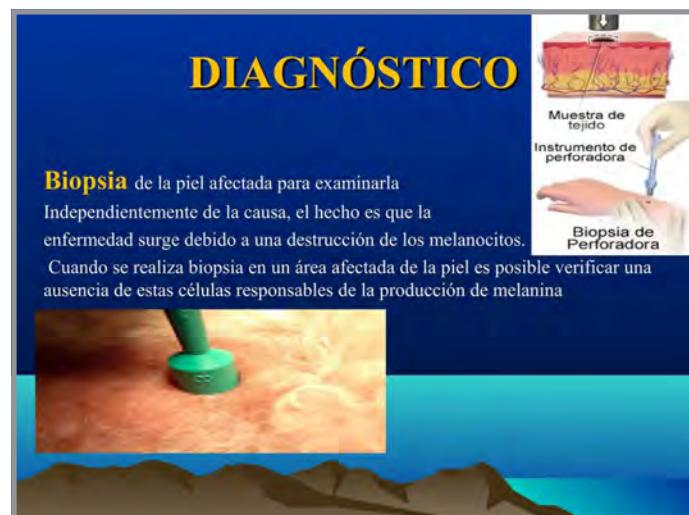


Fig. 3.8 Diagnóstico (slideshare).

**Diagnóstico diferencial:** leucodermia, nevus en halo, piebalismo, lupus eritematoso, esclerosis tuberosa.

#### Tratamiento (3.9-3.15).

- Corticoides tópicos.
- Inhibidores de la calcineurina tópicos.
- Fototerapia UVB de banda angosta, generalizada o focalizada. Con respuesta inadecuada, se puede indicar fototerapia PUVA, micropulsos de corticoides.
- Tratamiento quirúrgico (microimplantes) y/o técnicas de dermopigmentación, maquillaje cubritivo.

## TRATAMIENTO

- Protectores solares, para atenuar la pigmentación de la piel no afecta.
- FPS 30
- Para evitar fenómeno de koebner



Fig. 3.9 Tratamiento (slideshare).

## TRATAMIENTO médico

**Corticoides tópicos.**




- Como 1<sup>a</sup> opción
- En zonas poco extensas (menos del 10 % de la superficie corporal)
- **CLOBETASOL (Clovate).** Aplicar 2 v/dia alternando con hidraderm leche corporal.
- Si a los 3 meses no hay mejoría, suspender el tto. Máximo 6 meses.
- Efectos secundarios: atrofia cutánea, estrías.

Fig. 3.10 Tratamiento médico (slideshare).

## PUVAtterapia

- **METOXALENO (Oxoralen)** 2 h antes de la exposición a rayos UV-A

Contraindicaciones:

- - lupus eritematoso sistémico, porfiria, albinismo, melanoma, Ca invasivo de céls escamosas, afaquia, cardiopatía grave, hepatopatía, DM
- Psoralenos naturales: Aceite esencial de bergamota o de lima

Fig. 3.11 PUVAtterapia (slideshare).



Fig. 3.12 Radiación UV-B (slideshare).

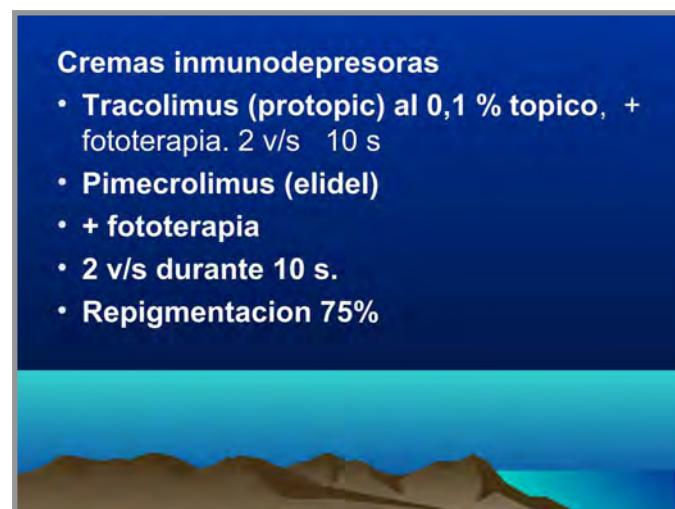


Fig. 3.13 Cremas inmunodepresoras (slideshare).



Fig. 3.14 Calcipotriol tópico (slideshare).



Fig. 3.15 Tratamiento quirúrgico (slideshare).

El tratamiento del vitíligo debe ser *multimodal* y centrarse en los diferentes aspectos de la patogenia. Los *inhibidores de JAK tópicos y orales* son la nueva clase de fármacos más prometedora disponible para tratar el vitíligo y funcionan mejor en combinación con la radiación UVB de banda estrecha (Karagaiah y col. 2020).

El vitíligo es una enfermedad autoinmune que afecta a los LT que atacan a los melanocitos y que se desencadena por factores ambientales y genéticos. Los **esteroides** y el **tacrolimus** se han utilizado como tratamientos tópicos. Recientemente, han surgido nuevos agentes tópicos que atacan a la quinasa Janus (JAK), una familia de tirosina quinasas que regula la señalización de las citoquinas. El **ruxolitinib** es el primero aprobado para el tratamiento del vitíligo. Además, el ritlecitinib se encuentra actualmente en ensayos clínicos para el tratamiento oral del vitíligo activo (Inoue y col., 2024).

Las recomendaciones proporcionadas por el Consenso Internacional resumen la evidencia más reciente sobre el uso de **terapias tópicas: esteroides, inhibidores de la calcineurina e inhibidores de Jak** y **terapias sistémicas: esteroides y agentes inmunomoduladores o antioxidantes sistémicos**. También se usan diferentes modalidades de **fototerapias: NB-UVB, fotoquimioterapia, dispositivos excimer y fototerapia domiciliaria** (Senescal y col. 2023).

La **fototerapia** es el tratamiento de primera línea de elección para el vitíligo, siendo la *luz ultravioleta B de banda estrecha* la preferida para el *vitíligo generalizado* y la *luz excimer* la utilizada para las *lesiones localizadas*. Sin embargo, la falta de familiaridad con la prescripción de fototerapia puede estar limitando a los médicos a la hora de utilizarla en todo su potencial. Este artículo proporciona a los médicos la información fundamental necesaria para proporcionar fototerapia de forma segura y eficaz a sus pacientes con vitíligo.

(Zubair y Hamzavi, 2020).

El **ritlecitinib** redujo significativamente la producción de *biomarcadores inmunitarios* y aumentó la producción de melanocitos en la piel y la sangre de los participantes, lo que sugiere su potencial en el tratamiento. Los cambios mediados por el ritlecitinib se correlacionaron positivamente con la respuesta clínica (Guttman-Yassky y col., 2024).

Las lesiones refractarias del vitíligo se localizan principalmente en sitios expuestos, como las zonas acrales y los labios, lo que genera un estrés vital significativo. Los **inhibidores de la quinasa Janus** han demostrado eficacia en el vitíligo refractario. Se han aplicado diversas intervenciones quirúrgicas y láser de dióxido de carbono fraccionado a terapias combinadas. Además, las terapias de regeneración y activación de melanocitos son estrategias potencialmente efectivas. Los pacientes con vitíligo refractario deben ser derivados a seguimiento psicológico e intervenciones para reducir los posibles efectos patogénicos del estrés crónico. Finalmente, los métodos de despigmentación y camuflaje pueden ser beneficiosos para lograr un color de piel uniforme y una mejor calidad de vida (Xnju y col., 2024).

Los *tratamientos sistémicos* para el vitíligo han tenido éxito en el control de las lesiones sin efectos secundarios notables. Se citan **OMP, metotrexato, azatioprina, ciclosporina, micofenolato de mofetilo, simvastatina, apremilast, minociclina, afamelanotida, tofacitinib, baricitinib, antioxidantes y corticosterooides orales/inyectables** son métodos de tratamiento eficaces. Sin embargo, el zinc oral y el alefacept no demostraron eficacia (Jafarzadeh y col., 2024).

En este estudio, se hizo un análisis exhaustivo de dos conjuntos de datos de microarrays de vitíligo de la base de datos GEO utilizando herramientas bioinformáticas para identificar 297 ARNm regulados positivamente y 186 ARNm regulados negativamente, lo que revela funciones importantes para las vías relacionadas con la síntesis de melanina, el metabolismo de la tirosina y los factores inflamatorios (vía de señalización de PPAR, metabolismo de la tirosina, vía de la enfermedad del hígado graso no alcohólico (NAFLD), la “melanogénesis” y la vía de señalización de IL-17. Combinando la base de datos 5.0 de la herramienta de búsqueda de sustancias químicas que interactúan y la base de datos de interacción fármaco-gen 3.0, se identificó que el **agonista de PPAR-γ y rosiglitazona** puede promover la síntesis de melanina a través de EDNRB. A continuación, investigamos el mecanismo de la rosiglitazona y la vía PPAR-γ en la promoción de la producción de melanina. En consonancia con los resultados del análisis bioinformático, los **niveles de expresión de PPAR-γ, EDNRB y TYR** se redujeron significativamente en la piel humana con vitíligo no segmentario junto con la reducción de MITF, un gen clave para la melanogénesis epidérmica. Además, la **rosiglitazona aumentó la capacidad de síntesis de melanina en melanocitos**. Por el contrario, el tratamiento de melanocitos con el *antagonista de PPAR-γ GW* resultó en la *inhibición de la síntesis de melanina*. En síntesis, el estudio mostró que la rosiglitazona, un importante sensibilizador de la insulina, promueve la síntesis de melanina en los melanocitos al aumentar la actividad de PPAR-γ y aumentar los niveles de expresión de EDNRB y TYR en el vitíligo no segmentario (Zhao y col., 2024).

Se investigaron los efectos y la seguridad del **láser excimer de 308 nm (308 nm EL)** y la **pomada de tacrolimus (TO)** en el tratamiento del vitíligo facial. Los resultados incluyeron la tasa de respuesta general (ORR), la tasa total de reacciones adversas (TARR), la tasa de recurrencia a los 3 meses (RR-3) y la tasa de recurrencia a los 6 meses (RR-6). Los resultados de este estudio sugieren que la combinación de EL de 308 nm y TO es más eficaz que cualquiera de los tratamientos por separado para el tratamiento del vitíligo facial (Feng Suo y col., 2024).

Si bien la evidencia de la eficacia de la luz visible en el tratamiento del vitíligo está limitada por estudios pequeños y la falta de una administración estandarizada de la fototerapia, es alentadora. La **terapia con luz roja mediante láseres He-Ne y la terapia con luz azul mediante LED** pueden estimular la repigmentación en pacientes con vitíligo con eventos adversos mínimos. Los **láseres de rubí Q-switched y Nd:YAG FD** brindan opciones viables de despigmentación con luz visible, ya sea solos o con agentes tópicos. Con datos clínicos limitados, se necesitan

estudios más amplios para validar la eficacia de la terapia con luz visible en el tratamiento del vitílico y para comprender mejor sus resultados a largo plazo (Winkie y col., 2024).

Este estudio tuvo como objetivo comparar la eficacia y seguridad de los **regímenes combinados basados en láser excimer** (EL) para mejorar la repigmentación. EL combinado con antioxidantes fue el régimen preferido para el vitílico, mientras que EL solo fue el régimen con la mayor tasa de fracaso del tratamiento en el vitílico. EL combinado con **antioxidantes** (SUCRA = 98,8%), EL combinado con **calcipotriol** (SUCRA = 59,8%) y EL combinado con **tacalcitol** (SUCRA = 59,6%) fueron las tres intervenciones óptimas que lograron tasas de repigmentación  $\geq 75\%$  (de Chan y col., 2024).

Tanto la **lámpara de Wood** como la **microscopía láser de barrido confidencial y reflexiva** son útiles para el diagnóstico y el tratamiento del vitílico. El estudio demostró una correlación confiable entre los hallazgos del RCM (una herramienta costosa y sofisticada) y el examen con lámpara de Wood (una herramienta simple, fácilmente disponible y económica) en la evaluación de la actividad de la enfermedad de las lesiones de vitílico (Hou y col., 2024).

## 2. Eccemátide acromiante o pitiriasis alba.

Presenta *máculas hipopigmentadas con ligera descamación*, de 0.5 a 5 cm. Afecta a niños y adolescentes. Se observa en cara, cuello y miembros.

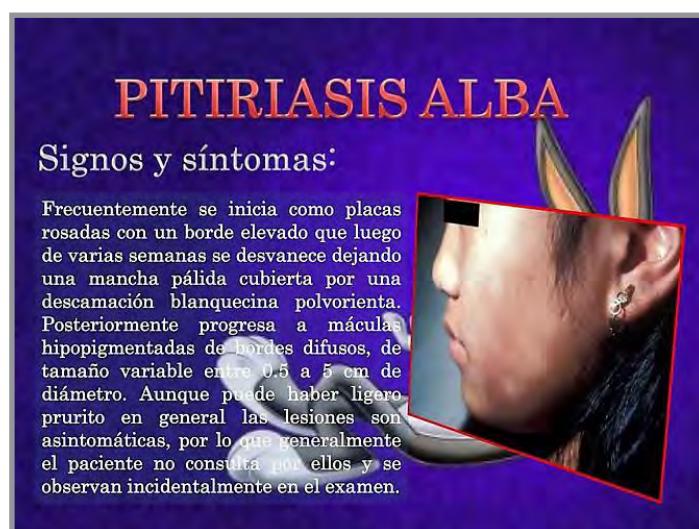


Fig. 3.16 Pitiriasis alba (slideshare).

## 3. Nevo halo (NH) o nevo de Sutton.

Es un *nevo pigmentado* rodeado de un *anillo despigmentado* que puede llevar a la regresión del nevo original. Puede presentarse aislado o asociado a vitílico.



Fig. 3.17 Nevus de Sutton (slideshare).

#### 4. Albinismo oculocutáneo.

Es genética (autosómica recesiva) y presenta hipopigmentación de piel, pelo e iris, y se acompaña de nistagmus y fotofobia. Con los años puede desarrollar queratosis actínicas y carcinomas.



Fig. 3.18 Albinismo oculocutáneo (slideshare).

#### 5. Piebaldismo o albinismo parcial.

Es genético (autosómica dominante). Se pueden observar máculas blancas congénitas (zona frontal y tronco), un mechón de pelos blancos (poliosis) y placas con islotes de pigmentación normal.



Fig. 3.19 Piebaldismo (slideshare).

## 6. Leucopatía guttata idiopática.

Presenta máculas hipopigmentadas, milimétricas, en miembros superiores e inferiores que se consideran una manifestación de fotoenvejecimiento.



Fig. 3.20 Hipomelanosis guttata idiopática (slideshare).

## b. Máculas hiperpigmentarias.

### 7. Melasma.

Hiperpigmentación pardusca de límites imprecisos y disposición simétrica en pómulos, frente y bozo. Estimula su desarrollo: la exposición solar, los anovulatorios, los estrógenos y el embarazo.



Fig. 3.21 Melasma (slideshare).

### Tratamiento.

Fotoprotectores, tópicos despigmentantes, inhibidores de la melanogénesis, ácido retinoico, microaguja con ácido tranexámico.

El manejo terapéutico del *melasma* es un desafío, con altas tasas de recurrencia que impactan significativamente en la calidad de vida. Ningún tratamiento es universalmente eficaz. Los tratamientos sistémicos con ácido **tranexámico** y **polypodium leucotmatous** tuvieron resultados prometedores, aunque el primero se relacionó con efectos secundarios sistémicos. La **microaguja** y el **peeling** también fueron eficaces, aunque su superioridad sobre la **hidroquinona tópica**, el estándar de oro en el tratamiento del melasma, aún está por establecer. De manera similar, los **dispositivos láser y de luz** han sido beneficiosos. Sin embargo, las tasas de recurrencia siguen siendo altas en todos los grupos de tratamiento. Las terapias combinadas, ya sea en combinaciones dobles o triples, arrojaron los mejores resultados en comparación con las terapias individuales (Neagu y col., 2022).

El **melasma** es una afección frecuente en todo el mundo y representa uno de los trastornos más difíciles de tratar en dermatología cosmética. En la actualidad, las técnicas de imágenes de la piel no invasivas, como la *microscopía confocal de reflectancia* (RCM), se han utilizado para estimar la distribución y la profundidad del pigmento dentro de las diferentes capas de la piel. Nuestros resultados respaldan el reconocimiento de dos tipos principales de melasma, epidérmico y mixto, gracias al papel de RCM en resaltar la ubicación precisa de la profundidad del pigmento en la piel de forma no invasiva. El monitoreo del tratamiento con RCM permite la objetivación de las variaciones de pigmento después del tratamiento y la identificación de factores pronósticos para diferentes modalidades de tratamiento. Después de la era de la aplicación de RCM como una técnica aplicada estrictamente a los cánceres de piel, están surgiendo aplicaciones cosméticas adicionales, como la aplicación del monitoreo del tratamiento del melasma (Guida y col., 2024).

Numerosos estudios han arrojado luz sobre la naturaleza intrincada del melasma, que a menudo tiene similitudes con los trastornos del fotoenvejecimiento. Varios enfoques terapéuticos, que abarcan *tratamientos tópicos y sistémicos, peeling químico y terapia láser*, han demostrado

eficacia en el manejo del melasma. Sin embargo, el melasma a menudo reaparece a pesar del éxito del tratamiento, principalmente debido a sus propiedades inherentes de fotoenvejecimiento. Dado que el melasma comparte características con los trastornos del fotoenvejecimiento, incluidas las alteraciones en la membrana basal, la elastosis solar, la angiogénesis y la infiltración de mastocitos en la capa dérmica, es imperativa una estrategia de tratamiento integral (Young y col., 2024).

La **microaguja con ácido tranexámico** tópico (TXA) es una nueva opción de tratamiento para el melasma; sin embargo, la eficacia y seguridad de esta terapia de administración combinada es controvertida. A pesar de la alta heterogeneidad entre estos estudios, los hallazgos actuales indican que la **microaguja con TXA tópico** es una opción de tratamiento alternativa para el tratamiento del melasma. Se necesitan más estudios bien diseñados para confirmarlo (Feng y col., 2024).

## 8. Melanosis de Riehl.

Da fotosensibilidad al contacto con diversos agentes. Las máculas tienden a adoptar un tinte grisáceo y patrón reticulado, en frente y pómulos al inicio. Suele deberse al uso de cosméticos, perfumes y contacto con alquitranes.



Fig. 3.22 Melanosis de Riehl (slideshare).

## 9. Lentigo simple.

Mácula de algunos mm de diámetro, congénita o adquirida en la infancia, cuyo color varía del castaño al negro. Única o múltiple, puede ser el inicio de un nevo displásico o persistir como lentigo simple.

- *Histopatología*: hiperplasia intraepidérmica de melanocitos, concentrados en los estratos basales y aumento de melanina. Se observan grupos de melanocitos y melanófagos en la dermis subyacente. Se localizan en mucosa oral, manos y región perianal.



Fig. 3.23 Lentigo simple (DermNet).

## 10. Lentigos solares o seniles.

Se ven como manchas pardas en manos y cara de pacientes adultos (exposición solar crónica). Las lesiones heterogéneas, con tendencia al aumento de diámetro, deben diferenciarse del *melanoma lentigo maligno*.



Fig. 3.24 Lentigo solar o senil (DermNet).

## Tratamiento.

El tratamiento con **láser** de granate de itrio y aluminio dopado con erbio (**Er:YAG**) puede ser una modalidad opcional eficaz y segura para los lentigos solares (- Aktas Karabay y Fisek Izci, 2020).

El **criopeeling** proporcionó una mejoría más rápida y superior de los lentigos en comparación con el **peeling con ácido tricloroacético (TCA)**. Además, el TCA parece suprimir los linfocitos, lo que plantea la preocupación por el potencial carcinogénico (Essa Abd Elazim y col., 2020).

## 11. Lentigos puva.

Son pequeñas máculas oscuras y múltiples de color pardo negruzco que surgen luego de exposiciones prolongadas a este método. No se han relacionado con el desarrollo de melanomas.

## 12. Efélides.

Son pequeñas, múltiples y de color castaño. Son determinadas por la genética y aparecen con la exposición solar.



Fig. 3.25 Efélides (pecas) (DermNet).

## 13. Máculas melanóticas labiales y genitales.

Debe hacerse diagnóstico diferencial con el melanoma de mucosas. En los labios, pueden vincularse a la exposición solar en fototipos I y II.

## 14. Máculas café con leche.

Son máculas de color castaño claro, de pocos cm de diámetro. Se ven en más del 3 % de la población general. Cuando son numerosas se debe descartar la neurofibromatosis de von Recklinghausen. En este caso, las pseudoefélides se asocian a neurofibromas.



**Fig. 3.26 Manchas café con leche (Elsevier).**

### **15. Mancha mongólica.**

Mácula de color azul pizarra, de tamaño variable, que asienta sobre la zona lumbosacra o glútea del recién nacido.



**Fig. 3.27 Mancha mongólica (babycenter.com).**

### **16. Mácula fija medicamentosa.**

Lesiones circunscriptas, aisladas o múltiples, presentes en piel y mucosas, que se producen tras la ingesta de medicamentos (antiinflamatorios o antibióticos). En período de actividad, son eritematosas y pueden ampollarse, dejando hiperpigmentación residual. Se reactivan ante la exposición a los mismos fármacos y en ese momento se rodean de eritema y producen ardor y/o prurito.



Fig. 3.28 Mácula fija medicamentosa (<https://dermatologia-bagazgoitia.com>).

## 17. Enfermedad de Addison.

La hipofunción de la corteza adrenal genera un aumento en la liberación de la hormona melanocitoestimulante, por lo que ocasiona en la piel una *hiperpigmentación* más marcada en áreas expuestas, genitales, mucosas, pezones, sitios de roce como nudillos y codos, pliegues, surcos palmares y cicatrices.

En algunas afecciones sistémicas se observa *hiperpigmentación*: infecciones crónicas (malaria, SIDA), colagenopatías (artritis reumatoidea juvenil) y trastornos metabólicos o nutricionales (pelagra, insuficiencia renal).



Fig. 3.29 Hiperpigmentación en Addison (MSD Manual).

## c. Alteraciones por pigmentos endógenos no melánicos.

- **Ocronosis:** rara enfermedad hereditaria, causada por un defecto en el metabolismo de la tiroxina y fenilalanina. El ácido homogentísico no se oxida y se acumula. Las manchas son de color castaño, grisáceas o negras y tienen predilección por cartílagos de las orejas, nariz y escleróticas. La orina también se oscurece (alcaptonuria).



Fig. 3.30 Ochronosis (Elsevier).

- **Ictericia:** coloración amarillenta de piel y mucosas que se presenta cuando la bilirrubina aumenta por encima de 3 mg/dl. En el recién nacido: hasta 6 mg/dl para ser evidente.



Fig. 3.31 Ictericia (e-salud).

#### d. Alteraciones por pigmentos exógenos no melánicos.

##### - **Metales pesados.**

Pueden depositarse en la dermis, como en la coloración azul grisácea de la *argiria* (plata), en cara, manos y uñas. Son cuadros raros.



Fig. 3.32 Argiria (Actas sifiliográficas).

### - Carotinodermia.

Pigmentación amarillenta de la piel por depósito de *caroteno*. Se produce por ingesta exagerada de zanahoria, zapallos y tomates. Es particularmente frecuente en niños o en individuos que siguen dietas hipocalóricas. El color es más visible en palmas y plantas, frente, surcos nasogenianos y axilas. Las escleróticas están libres, a diferencia de lo que ocurre en el caso de la ictericia.



Fig. 3.33 Carotinodermia (DermNet).

### - Hiperpigmentación de origen medicamentoso.

Fármacos: clorpromazina: coloración gris azulada en áreas expuestas, difenilhidantoína: manchas parduscas en cara y cuello, antipalúdicos: pigmentación gris negruzca en paladar, uñas y piernas, bleomicina, busulfán.

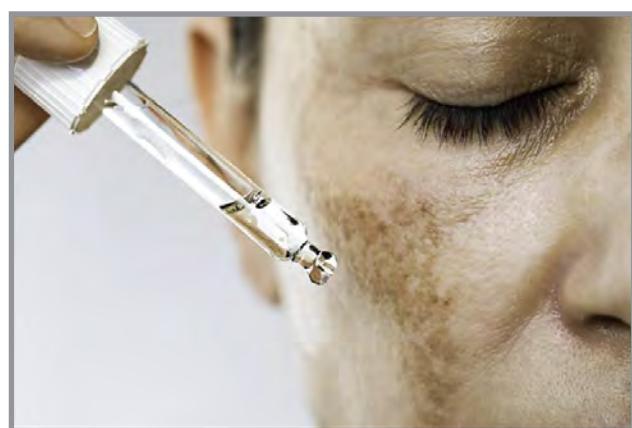


Fig. 3.34 (Acrofarma).

## B. Máculas vasculares.

Las **máculas vasculares** se originan en mecanismos vasomotores fijos o transitorios, o por extravasación hemática.

## - Clasificación.

1. Eritemas.
2. Púrpuras.
3. Malformaciones vasculares.

### 1. Eritemas.

Se ven como enrojecimientos congestivos de la piel, de extensión variable y evolución limitada, que desaparecen a la vitropresión. Los eritemas activos se producen por vasodilatación arterial (rojos, calientes y pruriginosos). Los eritemas pasivos son provocados por rémora venosa (fríos, persistentes y sensación de hormigueo).

#### Etiopatogenia.

- Infecciosa (exantemas virales, sífilis)
- Física (calor, frío, roce), sustancias químicas (ácidos, álcalis)
- Metabólica (síndrome carcinoide)
- Funcional-emocional.

#### a. Eritemas activos.

- **Exantemas:** erupciones eritematosas agudas o subagudas con tendencia a comprometer grandes áreas de la superficie corporal.
- **Enantemas:** describe el compromiso eritematoso de las mucosas.

#### Clínica.

- *Exantema rubeoliforme* (virosis, rubéola): maculopapular y no confluente.
- *Exantema morbiliforme* (sarampión): maculopapular, con tendencia a confluir formando parches de bordes irregulares.
- *Exantema escarlatiniforme*: en grandes napas, sin tendencia a dejar espacios de piel sana.

Otros ejemplos de eritemas activos:

- *Eritema púdico*: enrojecimiento abrupto ante situaciones que provocan pudor u otra emoción intensa. Se produce en la parte alta del pecho, escote, cara y cuello. Es de patrón reticulado y efímero.
- *Flushing*: brote agudo de enrojecimiento y sensación de calor y quemazón en la cara y el cuello: menopausia, rosácea y síndrome carcinoide.



Fig. 3.35 Exantema (slideshare).



Fig. 3.36 Exantema (slideshare).



Fig. 3.37 Exantema (slideshare).

### b. Eritemas pasivos.

#### - Sabañones.

Máculas rojo violáceas con tendencia a hacerse edematosas que se activan en invierno, especialmente en sujetos jóvenes. Se localizan en los dedos de las manos y los pies, los talones, las orejas y la punta de la nariz. Son frías al tacto y al calentarlas se enrojecen con prurito. Pueden desarrollar ampollas y erosiones.



Fig. 3.38 Sabañones (Elsevier).

#### - Acrocianosis.

Coloración violácea de manos y pies (pueden afectar orejas y nariz), que se desencadena en el frío intenso y debe diferenciarse del fenómeno de Raynaud. Puede acompañarse de parestesias e hiperhidrosis, sin laceraciones u otras lesiones secundarias.

#### - Eritocianosis supramaleolar.

Se observa en el tercio distal de los miembros inferiores en épocas de baja temperatura. Las lesiones pueden ser numulares o rodear al miembro a modo de manguito; es más común en mujeres jóvenes.

#### - Livedos.

Se producen por una rémora venosa capilar, secundaria a un compromiso de una arteriola, que dificulta el flujo sanguíneo local y dibuja los vasos suprayacentes congestionados del plexo subpapilar. Se manifiesta como una red que oscila entre el rosado y el violáceo (*livedo reticular*). Si recuerda a las ramas de un árbol y tiene aspecto ramificado (*livedo racemoso*).

Los *livedos* pueden ser *congénitos* (cutis marmorata, telangiectásica congénita) o *adquiridos*. Estos últimos pueden ser fisiológicos y responden a un estímulo ambiental, como el frío intenso. Cuando son persistentes y notables, se impone descartar la presencia de trombofilia y patologías sistémicas: collagenopatías, vasculitis leucocitoclásicas o trombosantes, crioglobulinemia, síndrome antifosfolípido, shock hipovolémico, alteraciones neurológicas y farmacológicas (amantadina).

#### - Eritema ab igne.

Presenta una pigmentación reticulada, que no desaparece a la presión. Asienta sobre superficies expuestas a fuentes de calor (bolsas de agua caliente, estufas). Sitios afectados: cara posterior de muslos, zona lumbar, glúteos y abdomen.

## 2. Púrpuras.

Lesiones cutáneas y/o mucosas originadas por la *extravasación de eritrocitos por alteraciones sanguíneas o vasculares*. Son de color rojizo a pardusco y no desaparecen a la vitropresión. Si son puntiformes se denominan **petequias** y si son lineales: **víbices**. Evolucionan a un tono amarillento y luego amarillento hasta desvanecerse por completo debido a la reabsorción del pigmento hemático.

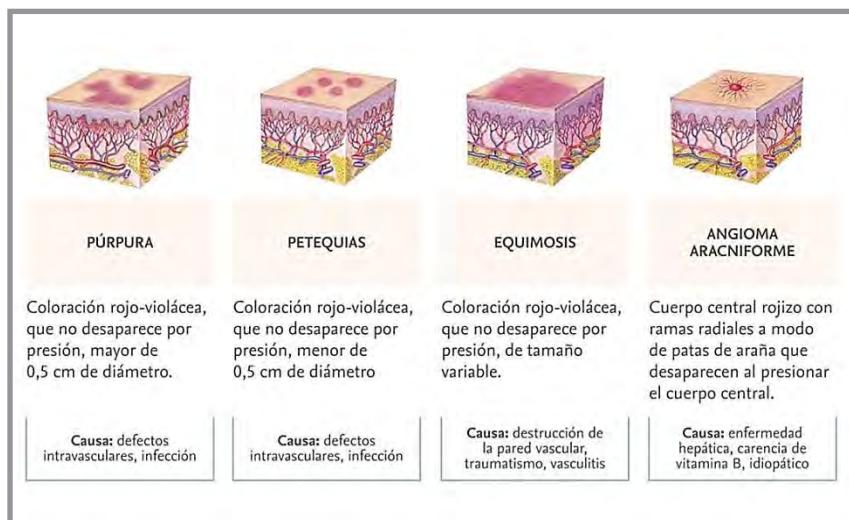


Fig. 3.39 Lesiones purpúricas (slideshare).

## Clasificación.

### a. Trastornos plaquetarios con trombocitopenia: púrpuras trombocitopénicas:

- *Idiopáticas*: púrpura trombocitopénica idiopática (primaria) aguda de Werlhof, púrpura trombocitopénica idiopática crónica infantil.
- *Medicamentosas*: por antibióticos, antiinflamatorios no esteroides y otros.
- *Secundarias a enfermedades sistémicas infecciosas*: sepsis, virosis.
- *Genéticas*: enfermedad de Wiskott-Aldrich, síndrome de Fanconi.
- *Autoinmunes*: lupus sistémico, síndrome antifosfolípido.
- *Hematológicas*: mielodisplasia.

La púrpura trombocitopénica idiopática (PTI) es una de las enfermedades hematológicas más comunes en la infancia. Se caracteriza por un bajo recuento del número de plaquetas circulante en la sangre, debido fundamentalmente a su destrucción por el sistema reticuloendotelial, especialmente el bazo.<sup>1</sup>



1 Imagen

Fig. 3.40 Púrpura trombocitopénica idiopática (Slideshare).

**b. Trastornos plaquetarios funcionales sin trombocitopenia:**

- Tromboastenia de origen congénito: enfermedad de Glanzmann.
- Trastornos adquiridos por medicamentos: antiagregantes.

**c. Trastornos no plaquetarios.**

- **Hemofilias:** trastornos genéticos de la coagulación con alteración de la molécula del factor VIII. En la *coagulación intravascular diseminada* se produce una alteración adquirida de etiología múltiple: séptica, paraneoplásica, tóxica, transfusiones incompatibles. Como se desencadena una activación masiva de la coagulación con consumos secundarios de plaquetas, fibrinógeno y factores V/VIII, sobreviene la hemorragia. Los trastornos no plaquetarios se manifiestan con *placas equimóticas generalizadas* que se necrosan con rapidez. Las lesiones son de un color rojo azulado, ligeramente sobreelevadas, con márgenes muy bien delimitados y estelares.

- **Disproteínemias:** crioglobulinemia, hipergammaglobulinemias y paraproteínemias.

**d. Púrpuras vasculares.**

- Tóxicas.
- Infecciosas (meningocóccicas).
- Inflamatorias inmunológicas: genéticas e idiopáticas.

**e. Púrpuras pigmentarias crónicas.**

Conjunto de dermatosis de etiología desconocida o dudosa (tóxicos, colorantes, aditivos), de desarrollo insidioso o en brotes. Son purpúricas con tendencia a la pigmentación. Suelen iniciarse en los miembros inferiores y pueden extenderse. Histopatología: presentan infiltración linfocitaria perivascular, tumefacción endotelial, extravasación eritrocitaria y depósitos de hemosiderina.

**- Púrpura pigmentaria progresiva de Schamberg.**

Hay predominio de la pigmentación y presenta máculas puntiformes purpúricas (en pimienta de Cayena).

**- Púrpura anular telangiectásica de Majochi.**

Lesiones de aspecto anular surcadas por telangiectasias. Afectan tronco y miembros.

**- Dermatitis liquenoide purpúrica y pigmentaria de Gougerot-Blum.**

Pápulas liquenoides parduscas.

**- Púrpura eccematoide de Doucas y Kapetanakis.**

Lesiones puntiformes, pruriginosas, con descamación y liquenificación, que tienden a extenderse y afectan también el tronco.

#### **f. Púrpuras por alteración del tejido de sostén vascular.**

Pueden producirse por condiciones hereditarias o adquiridas.

- *Hereditarias*: osteogénesis imperfecta, síndrome de Marfan, pseudoxantoma elástico.
- *Adquiridas*: púrpura simple o senil de Bateman, frecuente en ancianos, que se produce debido a una alteración de la sustancia cementante intercelular vascular. Se presentan *equimosis* en superficies expuestas al roce y a mínimos traumatismos en miembros superiores e inferiores. Esta condición puede estar exacerbada por la ingesta de aspirinas y esteroides.

#### **g. Otras lesiones purpúricas.**

- Síndrome de Kawasaki.
- Síndrome urémico-hemolítico.
- Exantemas por virus.
- Síndrome de Cushing.
- Corticoterapia.
- Pelagra.
- Escorbuto.

### **3. Malformaciones vasculares.**

- Las malformaciones pueden ser: capilares, venosas, glómicas, linfáticas, arterio-venosas, de vasos mayores.

### **Referencias**

- Abbruzzese MA et al. Consenso sobre vitíligo. Sociedad Argentina de Dermatología, 2015.
- Aktas Karabay E, Fisek Izci N. Análisis retrospectivo del tratamiento con láser Er:YAG en lentigos solares: nuestras observaciones clínicas. Sisli Etfal Hastan Tip Bul 54(2):193-196, 2020.
- Allevato MA. Dermatoses purpúricas y pigmentarias. Act Terap Dermatol 30:222-230, 2007.
- Becker S et al. Melasma: An update on the clinical picture, treatment, and prevention. 68(2):120-126, 2017.
- Bergqvist C, Ezzedine K. Dermatología 236(6):571-592, 2020.
- de Chan LX et al. Comparación de varias terapias combinadas con láser excimer (EL) para el vitíligo: una revisión sistemática y un metanálisis en red. J Dermatolog Trat 35(1):2302064, 2024.
- El-Gayyar MA et al. Antimelanocyte Antibodies: A Possible Role in Patients with vitíligo. Indian J Dermatol 65(1):33-37, 2020.
- Essa Abd Elazim N et al. Criopeeling versus peeling con ácido tricloroacético en el tratamiento de lentigos solares: efecto sobre las células de Langerhans epidérmicas. Dermatol Ther 33(3):e13288, 2020.

- Feng Suo D et al. Láser excimer de 308 nm y ungüento de tacrolimus en el tratamiento del vitíligo facial: una revisión sistemática y un metanálisis. *Láseres en ciencia médica* 39(1):90, 2024.
- Feng X et al. Eficacia y seguridad de la microaguja con ácido tranexámico tópico para el tratamiento del melasma: una revisión sistemática y un metanálisis. *J Cosmet Dermatol* 23(1):33-43, 2024.
- Frisoli ML et al. Vitíligo: mecanismos de patogenia y tratamiento. *An Rev Immunol* 38:621-648, 2020.
- Guida S et al. Melasma y microscopía confocal de reflectancia: desde el inicio hasta el seguimiento del tratamiento. *J Dermatol Internacional* 63(8):1007-1012, 2024.
- Guttman-Yassky E et al. Mejoras en los biomarcadores inmunitarios/de melanocitos con el inhibidor de la quinasa de la familia JAK3/TEC, ritlecitinib, en el vitíligo. *J Allergy Clin Immunol* 53(1):161-172.e8, 2024.
- Herrero C et al. Livedo reticularis de las piernas: metodología de diagnóstico y tratamiento. *Actas Dermo-Sifiliográficas* 99(8):598-607, 2008.
- Hou Y et al. Estudio en profundidad del examen con lámpara de Wood combinado con microscopía láser confocal de barrido reflexivo para orientar la estadificación y el tratamiento del vitíligo. *J Cosmet Dermatol* 23(4):1472-1479, 2024.
- Inoue S et al. Inhibidores de JAK para el tratamiento del vitíligo. *J. Dermatol. Sci.* 113(3):86-92, 2024.
- Jafarzadeh A et al. Una revisión sistemática de series de casos y ensayos clínicos que investigan terapias sistémicas orales o inyectables para el tratamiento del vitíligo. *Tecnology Skin Res* 30(3):e13642, 2024.
- Karagaiah P et al. Medicamentos emergentes para el tratamiento del vitíligo. Opinión de expertos sobre medicamentos emergentes 25(1):7-24, 2020.
- Neagu N et al. Tratamiento del melasma: una revisión sistemática. *J Dermatolog Trat* 33(4):1816-1837, 2022.
- Palacio-López CG et al. Exantemas en pediatría. *Acta Pediatr Mex* 36(5):412-423, 2015.
- Rivas S y Pandya AG. Treatment of melasma with topical agents, peels and lasers: an evidence-based review. *Am J Clin Dermatol* 14(5):359-376, 2013.
- Saposnik M. Enfermedades maculosas. En: Hassan, ML. *Dermatología en el Pregrado y la Práctica Médica*. Buenos Aires: La Prensa Médica Argentina, 2006.
- Senescal J et al. Recomendaciones de expertos a nivel mundial para el diagnóstico y el tratamiento del vitíligo. Recomendaciones específicas de tratamiento. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 37(11):2185-2195, 2023.
- Spritz RA, Santorico SA. La base genética del vitíligo. *J Invest Dermatol* 141(2):265-273, 2021.
- Vashi NA et al. Facial Hyperpigmentation in Skin of Color: Special Considerations and Treatment. *Am J Clin Dermatol* 18(2):215-230, 2017.
- Winkie MJ et al. Una revisión centrada en las terapias con luz visible para el vitíligo. *Fotodermatol Fotoinmunol Fotomed* 40(1):e12939, 2024.
- Xinju EK et al. Manejo del paciente con vitíligo refractario: estrategias terapéuticas actuales y opciones futuras. *Front Inmunol* 04:14:1294919, 2024.

- Young J et al. Actualización sobre los tratamientos del melasma. *Ann Dermatol* 36(3):125-134, 2024.
- Zhao S et al. Una herramienta de predicción de múltiples genes y fármacos revela una vía de tratamiento basada en rosiglitazona para el vitiligo no segmentario. *Inflammation* 47(2):678-695, 2024.
- Zubair R, Hamzavi IH. Fototerapia para el vitiligo. *Clínica Dermatol* 38(1):55-62, 2020.

## CAPÍTULO 4

---

### DERMATOSIS ERITEMATO-ESCAMOSAS

Las **dermatosis eritemato-escamosas** son un grupo de enfermedades caracterizadas por *placas eritematosas con escamas*. Lesión elemental: placa + eritema + escama.

#### 1. Psoriasis.

La **psoriasis** es una enfermedad inflamatoria, inmunomedida, de origen no infeccioso, caracterizada por la presencia de *placas eritemato-escamosas* bien delimitadas, con localización y extensión según la forma clínica. Es de evolución crónica con períodos de brotes y remisiones. Es una enfermedad sistémica, que puede comprometer piel, mucosas, uñas y articulaciones. Las formas clínicas moderadas y severas presentan mayor riesgo de síndrome metabólico y enfermedad cardiovascular ateroesclerótica.

#### Epidemiología.

Afecta al 1,5 a 3 % de la población occidental con igual incidencia en ambos sexos. Presenta dos períodos de incidencia máxima: 20 a 30 años y 50 a 60 años. Sin embargo, puede presentarse a cualquier edad. Un 40 % de los pacientes presenta las primeras manifestaciones en la infancia o en la adolescencia.

#### Etiopatogenia (fig. 4.1).

Presenta una predisposición hereditaria, de origen poligénico. El 35 % de los pacientes tiene historia familiar de psoriasis. La probabilidad de que los descendientes de un paciente con psoriasis tengan la enfermedad es del 14 %, y si ambos progenitores están afectados, el riesgo se eleva al 41 %. Los factores genéticos son relevantes, pero requieren de un desencadenante. En la mayoría de los pacientes se asocia al **HLA-Cw6**, localizado en el brazo corto del cromosoma 6 (gen PSOR1).

Se distinguen dos formas de psoriasis según la edad de presentación:

- **Tipo 1:** se inicia antes de los 40 años de edad, con antecedente familiar de psoriasis, asociado fuertemente al HLA-Cw6. Hay mayor predisposición a artritis psoriásica.
- **Tipo 2:** de inicio tardío, sin antecedentes familiares y sin expresión del HLA-Cw6.



Fig. 4.1 Psoriasis: predisposición genética (Slideshare).

### Fisiopatología (fig. 4.2).

**Mediación inmune:** en la psoriasis, están involucrados: *LT CD4+ y CD8+, células dendríticas y natural killer (NK)*. Las interleuquinas (IL) sintetizadas por las células dendríticas van a determinar la diferenciación de los LT vírgenes a *T helper* (colaboradores), y la consecuente producción de interleuquinas. En un ambiente donde predomina la síntesis de **IL12**, la diferenciación será a un perfil Th1 con aumento de los niveles de interferón gamma (INF- $\gamma$ ), IL2, factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ), IL6 e IL1. En un medio donde predomina la síntesis de **IL23**, el viraje se produce hacia un perfil Th17, donde predomina la síntesis de IL17 y de IL22. Dichas citoquinas estimulan la proliferación de los *queratinocitos*, manifestado como *hiperqueratosis*, y determinan la inflamación a nivel dérmico. En la actualidad, se reconoce al eje IL23-Th17IL17 como el involucrado preferencialmente en la patogenia de la psoriasis.

- **Hiperproliferación celular:** aumento de células madre epidérmicas y síntesis de ADN, con acortamiento del ciclo celular de los queratinocitos.
- **Diferenciación anormal de la epidermis:** queratinas.
- **Infiltrado inflamatorio en dermis:** migración leucocitaria: células dendríticas, macrófagos, LT y neutrófilos.

*Fase inicial: > CD4. Resolución: > CD8.*

- **Cambios vasculares:** VEGF, aumento de capilares, migración leucocitaria.



Fig. 4.2 Fisiopatología (Slideshare).

- **Factores ambientales desencadenantes (fig. 4.3).**

- *Estrés emocional.*
- *Trauma físico y/o químico:* placas de psoriasis en piel traumatizada (fenómeno isomórfico de Koebner). Ej.: tatuajes, fricción en zona del pañal, quemaduras solares, cicatrices.
- *Infecciones:* faringitis estreptocócicas; VIH; *Candida albicans*.
- *Consumo de alcohol y tabaquismo.*
- *Obesidad.*
- *Medicamentos:* suspensión brusca de corticoides sistémicos, litio, betabloqueantes, terbinafina y antimaláricos (cloroquina e hidroxicloroquina).



Fig. 4.3 Psoriasis: factores ambientales (Slideshare).

## Formas clínicas (fig. 4.4).



Fig. 4.4 Psoriasis en placas y en gotas (Slideshare).

### a. Psoriasis en placas o vulgar (fig. 4.5):

- Es la variante más frecuente (80-90%).
- Presenta *placas eritemato-escamosas* poco pruriginosas, infiltradas, bien delimitadas y simétricas de 1-10 cm de diámetro. Las escamas son secas, de color blanco nacarado, y de tamaño irregular.
- *Localización:* cuero cabelludo, codos, región lumbosacra, rodillas, manos y pies. Los genitales están comprometidos en el 45 % de los casos. Las mucosas no presentan lesiones, excepto algunos casos de lesiones en el glande o en la lengua, donde el aspecto clínico es similar al de la lengua geográfica.
- Se utiliza un índice de extensión y severidad de la psoriasis (PASI, por su sigla en inglés), que mide eritema, induración y descamación de las lesiones individuales, y el cálculo se ajusta a la superficie corporal afectada. Este promedio es de utilidad para determinar la severidad de manera objetiva. Se considera psoriasis en placas *moderada-severa* cuando el valor del PASI es igual o mayor de 10.



Fig. 4.5 Psoriasis en placas (Slideshare).

## Diagnóstico (fig. 4.6).

- *Historia clínica.*
- *Fenómeno de Koebner.*
- *Lesión elemental:* placa: eritematosa, delimitada, cubierta por escama gruesa.



Fig. 4.6 Diagnóstico (Slideshare).

## Histopatología (fig. 4.7).

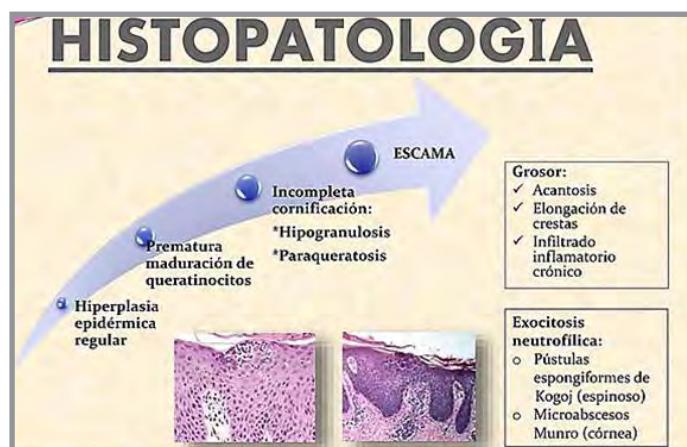


Fig. 4.7 Histopatología (Slideshare).

### - Biopsia de piel: histopatología:

- Hiperplasia epidérmica: *acantosis*.
- Maduración prematura de los queratinocitos.
- Cornificación incompleta: *hipogranulosis*: ausencia del estrato granuloso y *paraqueratosis*: presencia de núcleos de queratinocitos del estrato córneo.

- d. *Elongación de crestas.*
- e. Dermis: papilas engrosadas y elongadas, capilares tortuosos dilatados.
- f. *Microabscesos de Munro* con polimorfonucleares en epidermis.

## Tratamiento.

En los pacientes con *psoriasis leve*, los agentes tópicos: **corticosteroides** tópicos, análogos de la vitamina D, inhibidores de la **calcineurina y queratolíticos**. Se recomiendan los **agentes biológicos** como una opción para el tratamiento de primera línea de la *psoriasis en placas de moderada a grave* debido a su eficacia para tratarla y a sus perfiles de seguridad aceptables: inhibidores del factor de necrosis tumoral  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ): **etanercept, adalimumab, certolizumab e infliximab**. Otros fármacos biológicos inhiben las citoquinas, como la *subunidad p40 de las citocinas IL-12 e IL-13 (ustekinumab), IL-17 (secukinumab, ixekizumab, bimekizumab y brodalumab)* y la *subunidad p19 de IL-23 (guselkumab, tildrakizumab, risankizumab y mirikizumab)*. Los fármacos biológicos que *inhiben el TNF- $\alpha$ , p40IL-12/23 e IL-17* también están aprobados para el tratamiento de la *artritis psoriásica*. Los tratamientos orales incluyen agentes tradicionales como **metotrexato, acitretina, ciclosporina y la apremilast**, que es un inhibidor de la fosfodiesterasa 4. La **fototerapia** más comúnmente prescrita que se utiliza para tratar la psoriasis en placas es la **fototerapia** (Armstrong y Lee, 2020).

El uso de **anticuerpos monoclonales** ha cambiado el tratamiento de varias enfermedades inflamatorias inmunomediadas, incluida la psoriasis. Después de 16 semanas de administración oral una o dos veces al día, el tratamiento con el **péptido antagonista del receptor de interleucina-23 JNJ-77242113** mostró una mayor eficacia que el placebo en pacientes con psoriasis en placas de moderada a grave (Bissonnette y col., 2024).

En los ensayos de fase III **POETYK PSO-1 y PSO-2, deucravacitinib**, un inhibidor selectivo oral de la tirosina quinasa 2 alostérico, fue bien tolerado y eficaz durante 1 año en pacientes con psoriasis. Se evaluó la seguridad y eficacia de deucravacitinib durante 2 años en pacientes que participan en los ensayos de fase III. El fármaco mantuvo su eficacia y demostró una seguridad constante sin que se observaran nuevas señales de seguridad durante 2 años (Lebwohl y col., 2024).

Los pacientes con psoriasis requieren un tratamiento a largo plazo; por lo tanto, es crucial comprender la seguridad a largo plazo de los nuevos tratamientos, como **bimekizumab (BKZ)**. En estos análisis agrupados a lo largo de 3 años, no se observaron nuevas señales de seguridad con una exposición más prolongada a BKZ. La gran mayoría de los casos de candidiasis oral fueron de gravedad leve o moderada, como se informó anteriormente (Gordon y col., 2024).

¿Cuáles son los medicamentos sistémicos más eficaces para tratar la psoriasis en placas? Los fármacos más eficaces para la psoriasis son: **infliximab, bimekizumab, ixekizumab y risankizumab**, y la eficacia clínica fue similar cuando se compararon estos cuatro fármacos entre sí. No se identificaron diferencias estadísticamente significativas en los eventos adversos graves en ninguno de los fármacos en comparación con placebo. Las principales limitaciones de este metanálisis incluyen la falta de evaluación de la eficacia clínica más allá de las 52 semanas y la falta de evaluaciones de seguridad para los eventos adversos no graves (Blauvelt y Noe, 2024).

### b. Psoriasis en gotas o guttata (fig. 4.8).

- Pápulas o pequeñas lesiones en gotas (0,5 a 1 cm) eritematosas, recubiertas por escamas blancuecinas.

- *Localización:* tronco.

Suelen comenzar de manera súbita. Es más frecuente en niños y adolescentes con antecedentes de faringitis estreptocócica. Si bien suele remitir en 2 o 3 meses después del tratamiento antibiótico, podría evolucionar a una psoriasis en placas crónica.



Fig. 4.8 Psoriasis en gotas (Slideshare).

### c. Psoriasis inversa (figs. 4.9-4.10).

- Se caracteriza por placas eritematosas, con delgadas escamas que son incluso imperceptibles, con ocasional fisuración.

- Se localizan en pliegues flexurales, axilares, submamarios, inguinales, interglúteos, y en el ombligo. Las lesiones suelen extenderse por fuera del pliegue.

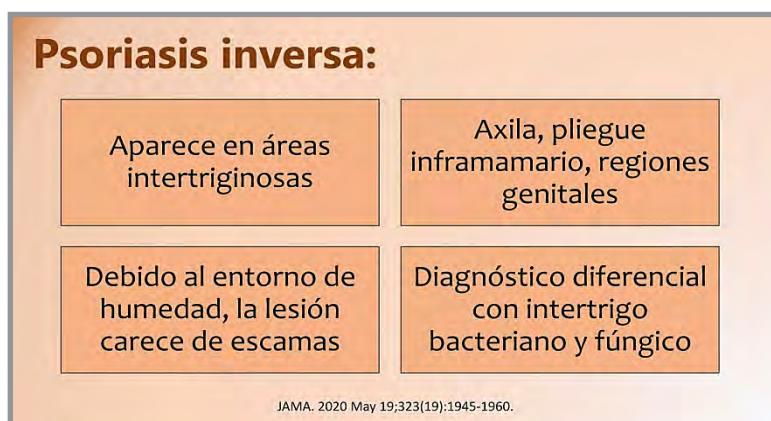


Fig. 4.9 Psoriasis inversa (Slideshare).



Fig. 4.10 Psoriasis inversa (Slideshare).

**d. Psoriasis pustulosa (figs. 4.11-4.12).**

- Se manifiesta con *pústulas estériles*, no foliculares, que pueden presentarse en forma localizada o generalizada.
- **Psoriasis pustulosa localizada:** lesiones simétricas, con predilección de la eminencia tenar e hipotenar de las manos y plantas. Existe una forma poco frecuente caracterizada por pústulas en dedos y lecho ungueal (acrodermatitis continua de Hallopeau).
- **Psoriasis pustulosa generalizada:** variante infrecuente con aparición súbita de pústulas sobre piel eritematosa. Mal estado general y fiebre. Se puede desencadenar por suspensión rápida de corticoides, embarazo, hipocalcemia e infecciones.
- **Psoriasis palmo-plantar.**

**Psoriasis pustulosa**

Fenotipo caracterizado por pústulas estériles

Aguda generalizada (psoriasis pustulosa generalizada)

Limitada a dedos (acrodermatitis continua de Hallopeau)

Palmas y plantas (pustulosis palmoplantar)

Clin Med (Lond). 2021 May; 21(3): 170–173.

Fig. 4.11 Psoriasis pustulosa (Slideshare).



Fig. 4.12 Psoriasis pustulosa generalizada (Slideshare).

## Tratamiento.

El **spesolimab** es un anticuerpo monoclonal antirreceptor de interleucina-36 aprobado para el tratamiento de los brotes de psoriasis pustulosa generalizada (PPG). Se evaluó su eficacia y la seguridad para la prevención de los brotes de PPG. Se hizo un estudio multicéntrico, aleatorizado, controlado con placebo, de fase 2b se realizó en 60 hospitales y clínicas en 20 países. Los pacientes fueron asignados aleatoriamente para recibir placebo subcutáneo, spesolimab subcutáneo en dosis baja (dosis de carga de 300 mg seguida de 150 mg cada 12 semanas), spesolimab subcutáneo en dosis media (dosis de carga de 600 mg seguida de 300 mg cada 12 semanas) o spesolimab subcutáneo en dosis alta (dosis de carga de 600 mg seguida de 300 mg cada 4 semanas) durante 48 semanas. El objetivo principal fue demostrar una curva dosis-respuesta para valorar el tiempo hasta el primer brote de GPP. El **spesolimab** en dosis altas fue superior al placebo en la prevención de brotes de GPP, reduciendo significativamente el riesgo de un brote de GPP y la aparición de brotes durante 48 semanas. Un tratamiento para la prevención de brotes es un cambio significativo en el enfoque clínico y, en última instancia, podría conducir a mejoras en la morbilidad y la calidad de vida del paciente (Morita y col., 2023).

La aprobación de **spesolimab** para el tratamiento de los brotes de GPP marca una nueva era. Sin embargo, aún se desconoce si se colocará como el tratamiento de elección, considerando su mayor costo, la falta de comparación directa con los productos biológicos existentes y los efectos inciertos sobre la psoriasis en placas coexistente. Sin embargo, la demostración de una eficacia mejor para los pacientes portadores de mutaciones patógenas de *IL36RN* sugiere el papel de la farmacogenética en las opciones de tratamiento de GPP (Chang-Yu Hsieh, Tsai Tsen-Fang, 2024).

La *psoriasis pustulosa generalizada* (PPG) es un subtipo raro y grave de psoriasis que afecta de modo significativo la calidad de vida de los pacientes. Hasta hace poco, no había tratamientos específicos disponibles y se seguían pautas para el tratamiento de la psoriasis en placas, que consistían en tratamientos convencionales: **retinoides, metotrexato y fármacos biológicos**, que aunque efectivos en algunos casos, pueden estar asociados con efectos secundarios significativos. En la PPG, el sistema inmunológico innato parece desempeñar un papel más importante, y la vía de la interleuquina (IL)-36 está fundamentalmente involucrada. **Spesolimab e imsolimab**, dos agentes terapéuticos desarrollados recientemente, se dirigen a la vía inflamatoria de IL-36 uniéndose al receptor de IL-36 (IL-36R). Ambos fármacos biológicos ya han sido evaluados en ensayos clínicos de fase 1 y 2 y han mostrado resultados prometedores en términos de seguridad y eficacia (Vilaça y col., 2024).

La *psoriasis pustulosa generalizada* (PPG) es una forma grave y poco común de psoriasis, para la cual las opciones de tratamiento son limitadas. Existe una necesidad urgente de ampliar las opciones de tratamiento para la PPG. Actualmente, **adalimumab**, **secukinumab** y **guselkumab** se consideran eficaces para la PPG, pero faltan estudios comparativos prospectivos directos sobre su eficacia para la PPG. Realizamos un estudio prospectivo para comparar la eficacia, la seguridad y las tasas de recurrencia de estos tres fármacos biológicos: **adalimumab**, **secukinumab** y **guselkumab** que dieron como resultado diversos grados de mejoría en los pacientes con PPG, pero **guselkumab** mostró una eficacia superior y una tasa de recurrencia menor que los otros dos fármacos. Esta respuesta mejorada puede atribuirse a la reducción significativa de los LT memoria CD8+ residentes en el tejido dentro de las lesiones de PPG (Lu y col., 2024).

#### e. Psoriasis eritrodérmica (figs. 4.13-4.14).

- Poco frecuente (2-3 %).
- Compromete un 80 % de la superficie corporal, con mal estado general y afectación de la termorregulación e infecciones.
- Eritema coalescente, escamas o exfoliación.

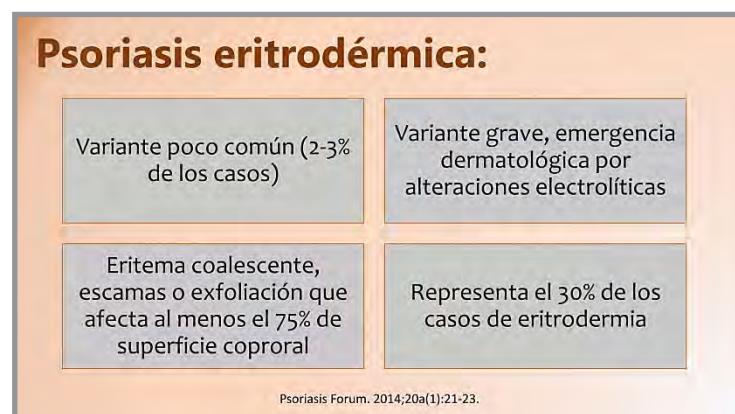


Fig. 4.13 Psoriasis eritrodérmica (Slideshare).



Fig. 4.14 Psoriasis eritrodérmica (Slideshare).

## f. Psoriasis ungueal (figs. 4.15-4.16).

- Afecta la *matriz y/o el lecho ungueal* en el 20 a 50 % de los pacientes con psoriasis. Alteraciones de la matriz: pequeñas depresiones puntiformes (*hoyuelos o pitting*) y uña blanquecina (*leuconiquia*).
- Alteraciones del lecho ungueal: parche color salmón debajo de la lámina ungueal: *mancha de aceite*, hemorragias lineales subungueales, engrosamiento ungueal: *hiperqueratosis subungueal* y separación del extremo distal de la lámina ungueal: *onicólisis distal*.
- La afección ungueal es un factor predictivo para el desarrollo de la artritis psoriásica y suele ser de difícil tratamiento.
- Afecta a más hombres que mujeres.



Fig. 4.15 Psoriasis ungueal (Slideshare)



Fig. 4.16 Psoriasis ungueal (Slideshare).

## Tratamiento.

El objetivo del estudio fue incorporar datos clínicos de ensayos recientes y agentes más nuevos: **brodalumab**, **risankizumab** y **tildrakizumab**. **Resultados:** Se incluyeron 68 estudios sobre 15 agentes terapéuticos específicos para la psoriasis ungueal. Los agentes biológicos y los inhibidores de moléculas pequeñas incluyeron inhibidores del TNF-alfa (adalimumab, infliximab, etanercept, certolizumab, golimumab), inhibidores de IL-17 (ixekizumab, brodalumab, secukinumab), inhibidores de IL-12/23 (ustekinumab), inhibidores de IL-23 (guselkumab, risankizumab, tildrakizumab), inhibidores de PDE-4 (apremilast) e inhibidores de JAK (tofacitinib). Todos estos agentes demostraron mejoras estadísticamente significativas en las puntuaciones de los resultados de las uñas, en comparación con placebo o con los valores iniciales, en las semanas 10 a 16 y en las semanas 20 a 26, y algunos estudios evaluaron la eficacia hasta la semana 60. Los datos de seguridad de estos agentes fueron aceptables y consistentes con los perfiles de seguridad conocidos dentro de estos puntos temporales, siendo la nasofaringitis, las infecciones del tracto respiratorio superior, las reacciones en el lugar de la inyección, el dolor de cabeza y la diarrea los eventos adversos más notificados. Específicamente, los agentes más nuevos, brodalumab, risankizumab y tildrakizumab, mostraron resultados prometedores para el tratamiento de la psoriasis ungueal sobre la base de los datos actuales. Numerosas terapias dirigidas han demostrado una eficacia significativa para mejorar los hallazgos ungueales en pacientes con psoriasis y artritis psoriásica. Los datos de los ensayos comparativos han demostrado una mayor eficacia de **ixekizumab** sobre **adalimumab** y **ustekinumab**, así como de **brodalumab** sobre **ustekinumab** (Hwang y col., 2023).

### g. Psoriasis artropática (artritis psoriásica) (figs. 4.17-4.18).

- Espondiloartropatía, erosiva, seronegativa, que puede comprometer articulaciones periféricas y/o axiales, tendones (tendinitis) y sus inserciones óseas (entesitis). La entesitis de todo un dedo genera una flogosis reconocida como “dedo en salchicha”.
- La artritis psoriásica se presenta en el 15 a 30 % de los pacientes con psoriasis.
- La variante más frecuente es la oligoartropatía asimétrica distal, y el compromiso de la articulación interfalángica distal es altamente sugerente de psoriasis.
- Aparece en cuarta-quinta década.
- Las manifestaciones cutáneas preceden a la artritis en unos 10 años.
- Puede ser oligo o poliarticular.

**Artritis psoriásica**

30% de los pacientes con psoriasis, incidencia anual del 2-3%

Las manifestaciones cutáneas preceden a la artritis en promedio 10 años, en 15% ocurren simultáneamente

En niños se presenta:

Oligoarticular ( $<4$  articulaciones)  
1-2 años de edad, + frecuente en niñas, ANA+, uveítis, dactilitis

Poliarticular HLA-B27 +, ANA –  
6-12 años, hombre- mujer 1:1, dactilitis, entesitis, pitting ungueal, onicólisis

N Engl J Med. 2017 Mar 9;376(10):957-970.

Fig. 4.17 Artritis psoriásica (Slideshare).

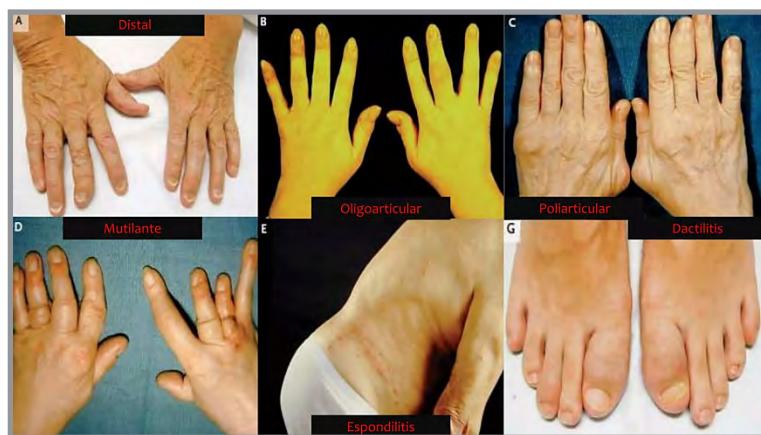


Fig. 4.18 Artritis psoriásica (Slideshare).

### Comorbilidades.

- **Síndrome metabólico:** presencia de al menos 3 criterios de estos 5:

- Obesidad abdominal (circunferencia de cintura igual/mayor o igual que 112 cm en hombres y 88 cm en mujeres).
- Niveles plasmáticos de triglicéridos mayores de 150 mg/dl, HDL menor de 40 mg/dl en hombre y 50 mg/dl en mujeres.
- Presión arterial mayor de 130 mmHg (sistólica) y 85 mmHg (diastólica).
- Glucemia en ayunas mayor de 100 mg/dl.

- **Enfermedades cardiovasculares:**

- *Infarto agudo de miocardio.*
- *Aterogénesis precoz, con mayor riesgo de arteriopatía periférica.*
- *Accidente cerebrovascular.*

- **Hígado graso no alcohólico:**

Puede desarrollar esteatohepatitis y cirrosis.

### - Enfermedad inflamatoria intestinal:

La psoriasis, la colitis ulcerosa y la enfermedad de Crohn muestran una asociación con sacroileítes y HLAB27. Es más frecuente la enfermedad inflamatoria intestinal en familias de pacientes con psoriasis que en la población general.

### Diagnósticos diferenciales según forma clínica.

- *Psoriasis en placas generalizada* vs eczema, dermatitis seborreica, farmacodermia, liquen plano hipertrófico, micosis fungoide, pénfigo foliáceo.
- *Psoriasis en placas localizada* vs carcinoma espinocelular, placa madre de pitiriasis rosada.
- Psoriasis palmoplantar vs eczema, dishidrosis, queratodermia.
- *Psoriasis del cuero cabelludo* vs dermatitis seborreica.
- *Psoriasis en gotas* vs pitiriasis rosada, sífilis secundaria, parapsoriasis en pequeñas placas, pitiriasis liquefíquida crónica.
- *Psoriasis invertida* vs candidiasis de pliegues, eritrasma.
- *Psoriasis ungueal* vs onicomicosis, onicodistrofia traumática.
- *Psoriasis artropática* vs artrosis, artritis reumatoidea, espondiloartritis seronegativas.
- *Psoriasis de las mucosas* vs liquen plano, lengua geográfica.
- *Psoriasis eritrodérmica* vs síndrome de Sésary, eczemas, farmacodermia,

### Diagnóstico (fig. 4.19).

- **Clínica.**
- **Raspado metódico de Brock.**
  - Escamas finas: *signo de la bujía*.
  - Fina membrana epidérmica: *signo de Duncan-Buckley*.
  - Punteado hemorrágico superficial: **signo de Auspitz** (patognomónico).



Fig. 4.19 Raspado metódico de Brock (Slideshare).

## Tratamiento (fig. 4.20).

1) TRATAMIENTO DE ARTRITIS PSORIÁSICA			
Leve	AINE'S Infiltraciones intraarticulares de corticoides	Mínimo impacto en calidad de vida	
<b>Moderada</b>	Anti-TNF o fármacos antirreumáticos en AP Anti-TNF en AA	Impacto en actividades diarias y en la función mental/física. Poca respuesta a AINEs	
<b>Severa</b>	Anti-TNF o fármacos antirreumáticos en AP Anti-TNF en AA	Imposible realización de actividades cotidianas sin dolor o impotencia funcional. Gran afectación mental/física. Falta de respuesta a TTOs	

Fig. 4.20 Tratamiento de artritis psoriásica (Slideshare).

**Leve:** AINE'S. Infiltraciones intra-articulares con corticoides.

**Moderada:** anti-TNF o fármacos antirreumáticos. Impacto en las actividades diarias.

**Severa:** anti-TNF en AP. Anti- TNF en AA. No se pueden hacer las actividades diarias, mucho dolor e impotencia funcional.

Este estudio sistemático de la literatura investigó la eficacia y seguridad de los fármacos anti-rreumáticos modificadores de la enfermedad: *sintéticos convencionales (cs), biológicos (b) y sintéticos dirigidos (ts) en pacientes con psoriasis artrósica*. En cuanto a la eficacia, de 3946 artículos examinados, se analizaron 38 artículos (30 ensayos). Los compuestos investigados incluyeron csDMARDs (leflunomida, metotrexato), bDMARDs inhibidores de IL17 (bimekizumab, brodalumab, ixekizumab, izokibep, secukinumab), IL-23 (guselkumab, risankizumab, tildrakizumab), IL-12/23 (ustekinumab), así como TNF (adalimumab, certolizumab-pegol, etanercept, infliximab, golimumab) e inhibidores de Janus Kinase (JAKi) (brepocitinib, deucravacitinib, tofacitinib, upadacitinib). Los compuestos investigados fueron eficaces para mejorar los signos y síntomas de la artritis psoriásica, mejorar el funcionamiento físico y la calidad de vida (Kerschbaumer y col., 2024).

Se evaluó la seguridad y eficacia de **bimekizumab** a las 52 semanas en pacientes con *arthritis psoriásica activa (PsA)* y respuesta inadecuada/intolerancia previa a los inhibidores del factor de necrosis tumoral. El 47,2 % de los pacientes que recibieron bimekizumab y el 33,1 % de los pacientes que recibieron placebo/bimekizumab lograron una actividad mínima de la enfermedad en la semana 52. El perfil de seguridad del bimekizumab es consistente con los informes previos; no se identificaron nuevas señales de seguridad. Se observó una eficacia sostenida desde la semana 16 hasta la 52 (Coates y col., 2024).

## Tratamiento de las psoriasis en general (figs. 4.21-4.28).

De acuerdo a: gravedad, comorbilidades, preferencias del paciente, eficacia.

### a. Aspectos psicosociales.

**TRATAMIENTO**

**En función de:**

- ✓ Gravedad
- ✓ Comorbilidades relevantes
- ✓ Preferencias del paciente
- ✓ Eficacia/ Evaluación de la respuesta individual del paciente

**a) ASPECTOS PSICOSOCIALES:**

- Enfermedad **frustrante**
- Profesional empático, dedicar tiempo al paciente, tocar al paciente
- **Educar** al paciente
- Fundación Nacional de Psoriasis
- Se pueden exacerbar trastornos psicológicos (asesoramiento o TTO psicoactivo)
- **DISCAPACIDAD SOCIAL**

Fig. 4.21 Tratamiento (Slideshare).

### b. Tratamiento tópico.

**b) TRATAMIENTO TÓPICO: “ADHESIÓN” <10%SC**

**EMOLIENTES**

- Complementos **valiosos** y de **bajo coste**
- Minimizan síntomas de picazón y dolor
- Prevención irritación
- Evitar Köebner
- Ungüentos tras baño

**CORTICOESTEROIDES**

- **Base del TTO de la psoriasis**
- Antiinflamatorio, antiproliferativo, inmunosupresor
- Potencia/ Coste/ Localización (cuero cabelludo, cara, intertrigo, superficies de extensión)
- Aplicar 2 veces/24h
- Combinar con otros tratamientos tópicos
- **En lesiones activas** (evitar atrofia cutánea)

Fig. 4.22 Tratamiento tópico(Slideshare).

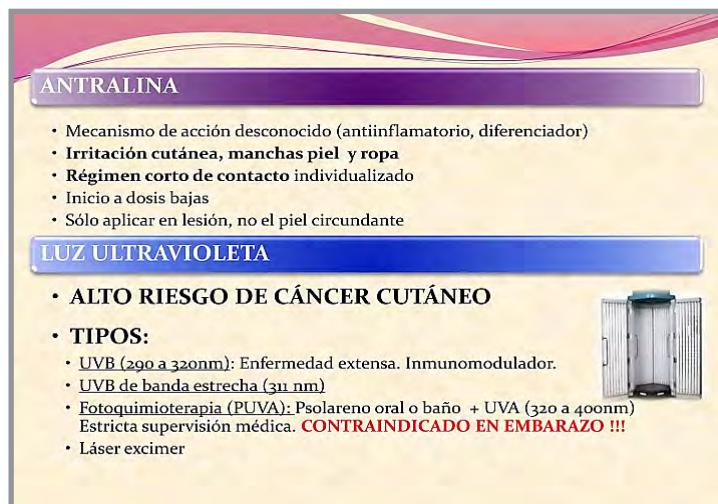


Fig. 4.23 Tratamiento tópico (Slideshare).

Son de primera línea en psoriasis leves y moderadas.

- *Emolientes*: vaselina, crema base hidrosoluble.
- *Corticoides tópicos*: tratamiento de elección en la mayoría de los casos. Su uso prolongado genera atrofia epidérmica y telangiectasias, por lo cual su uso debe ser supervisado. Ultrapotente: clobetasol. Debe evitarse el uso en cara, pliegues y genitales. Moderada: betametasona. Baja: hidrocortisona.
- *Queratolíticos*: ácido salicílico, urea. De elección en lesiones hiperqueratósicas, como las que se localizan en cuero cabelludo, palmas y plantas.
- *Alquitranes*: coaltar.
- *Retinoides tópicos*: *tazaroteno* (0,05 y 0,1 %). Es efectivo para psoriasis en placas crónica.
- *Análogos de vitamina D: calcipotriol*. Inhibe la proliferación celular y estimula la diferenciación de los queratinocitos. Es de uso frecuente, ya que no es oloroso ni presenta riesgo de atrofia epidérmica. Puede generar irritación. Suele utilizarse asociarse con corticoides tópicos (calcipotriol y dipropionato de betametasona).
- *Inhibidores de la calcineurina*: *tacrolimus* 0,03 o 0,1 % y *pimecrolimus* 1%. De elección en la psoriasis facial y de pliegues. No generan atrofia.



Fig. 4.24 Tratamiento (Slideshare).

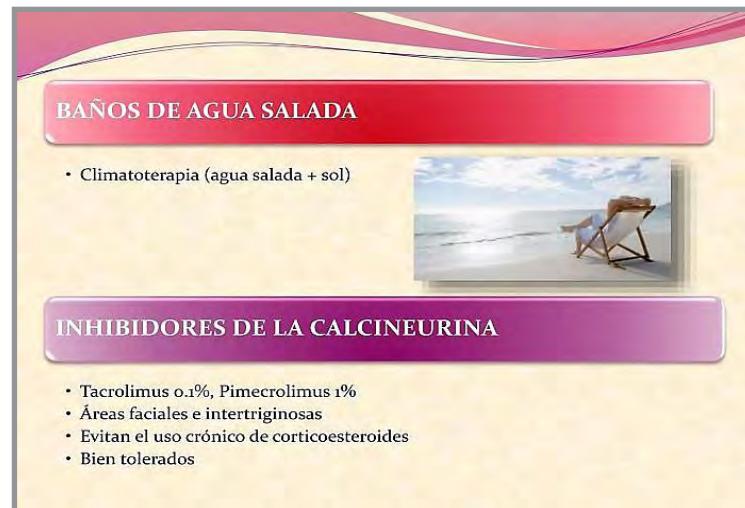


Fig. 4.25 Tratamiento (Slideshare).

### c. Tratamiento sistémico.

Se indican en psoriasis moderada o severa (PASI igual o mayor de 10), falta de respuesta o intolerancia al tratamiento tópico, formas clínicas especiales (artropática, pustulosa, eritrodérmica, localizaciones discapacitantes, como manos, pies, cara, genitales) o alto impacto en la calidad de vida del paciente (factores psicológicos/emocionales).

- **Fototerapia:** segura y eficaz; representa una buena alternativa terapéutica.
- *Helioterapia* (exposición a los rayos solares).
- *UVB banda angosta 310-311 nm:* es el tratamiento de primera elección en embarazadas, lactantes y niños. Presenta riesgo de quemaduras solares, erupciones lumínicas y fotodano.

- *PUVA 320-400 nm*: ingesta oral de 8-MOP de 1 a 2 horas antes de la radiación. Presenta riesgo aumentado de hepatotoxicidad, daño ocular e intolerancia gastrointestinal a causa del uso del 8-MOP. Hay riesgo a largo plazo de carcinogénesis con dosis mayores de 2000  $\text{j/cm}^2$  y/o más de 200 sesiones.
- *Acitetrina*: análogo de la vitamina A que modula la proliferación y diferenciación de los queratinocitos. Es particularmente efectivo para la psoriasis pustulosa y palmoplantar. Se administra por vía oral.

**- Tratamientos sistémicos inmunomoduladores.**

**- *Metotrexato*:**

Posee actividad antiproliferativa e inmunosupresora por inhibir a la enzima dihidrofolato reductasa (DHFR). Las vías de administración son por vía oral, subcutánea o intramuscular. Drogas de elección para psoriasis cutánea candidata a tratamiento sistémico y psoriasis artropática periférica.

**Efectos adversos:**

- Gastrointestinales: náuseas, vómitos, diarrea, anorexia.
- Hepático: elevación de transaminasas, cirrosis (usualmente asociada a automedicación sin controles periódicos).
- Hematológico: neutropenia, trombocitopenia, raramente anemia. (Nadir 7 a 10 días). Solicitar hemograma completo a los 10 días de tratamiento.
- Respiratorio: fibrosis intersticial, neumonitis descamativa.
- Teratogenia: evitar embarazo durante el tratamiento y durante un ciclo ovulatorio en la mujer. Alteración de la espermatogénesis: evitar embarazo hasta 4 meses de terminado el tratamiento en el hombre.

**- *Ciclosporina*:**

Inhibe la actividad de las células T efectoras, regula los queratinocitos y la producción de interleuquinas 2. Es la droga de elección para cuadros extensos o eritrodermia psoriásica por su rápida acción. Como terapia continua, no debe emplearse por más de 2 años. Se administra por vía oral.

**Efectos adversos:**

- Renal: nefrotoxicidad reversible dosisdependiente, falla tubular, hipertensión arterial. Debe monitorearse la presión arterial y la función renal durante el tratamiento.
- Enfermedades malignas: mayor riesgo de cáncer de piel no melanoma y enfermedades linfoproliferativas. Debe evitarse el uso concomitante con fototerapia. Realizar control cutáneo regular.
- SNC: cefalea, temblor, parestesias, convulsiones, pseudotumor cerebral.
- Otros: hiperplasia gingival, hipertricosis.

- **Apremilast:** inhibidor de la fosfodiesterasa 4 (PDE4), regula disminuyendo la respuesta inflamatoria al modificar la expresión de citoquinas inflamatorias. Se administra por vía oral.



Fig. 4.26 Tratamiento sistémico (Slideshare).

### - Terapia biológica.

Son drogas dirigidas selectivamente a moléculas involucradas en las vías patogénicas de la psoriasis. Esta terapia se indica en la psoriasis cutánea refractaria o con contraindicación de tratamientos sistémicos no biológicos, en la psoriasis artropática periférica y axial. Es de alto costo.

#### - *Tratamientos biológicos con actividad anti-TNFα*

- **Infliximab:** anticuerpo monoclonal químérico, que le atribuye mayor inmunogenicidad. Se administra por vía endovenosa.
- **Etanercept:** proteína de fusión. Aprobado en niños a partir de los 6 años. Se administra por vía subcutánea.
- **Adalimumab:** anticuerpo monoclonal humano. Aprobado en niños a partir de los 4 años. Se administra por vía subcutánea.
- **Certolizumab pegol:** anticuerpo monoclonal humanizado recombinante. Aprobado en mujeres embarazadas y en período de lactancia. Se administra por vía subcutánea.

#### *Efectos adversos:*

- Reacción en el sitio de inyección.
- Infecciones. Presentan mayor riesgo de reactivación, infección o reinfección por *Mycobacterium tuberculosis*.
- Aparición de enfermedades desmielinizantes.
- Contraindicado en insuficiencia cardíaca clase III-IV e historia personal de enfermedad oncológica en los últimos 5 años.

### **Tratamientos biológicos con actividad anti-interleuquina 17 (IL17)**

- **Secukinumab:** Anticuerpo monoclonal humano IgG1 antiIL17A. Se administra por vía subcutánea.
- **Ixekizumab:** Anticuerpo monoclonal humanizado recombinante IgG4 antiIL17A. Se administra por vía subcutánea.

#### *Efectos adversos:*

- Reacción en el sitio de inyección.
- Infecciones. Presentan mayor riesgo de candidiasis mucocutánea.
- Agravamiento de Enfermedad Inflamatoria Intestinal.
- Contraindicado en historia personal de enfermedad oncológica en los últimos 5 años.

### **Tratamientos biológicos con actividad anti-interleuquina 23 (IL 12/23):**

- **Ustekinumab:** anticuerpo monoclonal humano IgG1 que bloquea la subunidad p40 presente en la IL 12 y 23. Se administra por vía subcutánea.
- **Guselkumab:** anticuerpo monoclonal humano que bloquea la subunidad p19 presente de la IL23. Se administra por vía subcutánea.
- **Risankizumab:** anticuerpo monoclonal humanizado IgG1 que bloquea la subunidad p19 presente de la IL23. Se administra por vía subcutánea.

#### *Efectos adversos:*

- Reacción en el sitio de inyección.
- Contraindicado en historia personal de enfermedad oncológica en los últimos 5 años.



**Fig. 4.27 Tratamiento (Slideshare).**



Fig. 4.28 Tratamiento (Slideshare).

## 2. Dermatitis seborreica (4.29).

Es una erupción inflamatoria, crónica, eritemato-escamosa, que suele limitarse a las zonas con gran producción de sebo, como el cuero cabelludo, la cara y el área preesternal. Se caracteriza por la presencia de placas finas con eritema moderado y bordes netos. Las escamas son untuosas, de color amarillento y poco adherentes.



Fig. 4.29 Dermatitis seborreica (Slideshare).

## Epidemiología.

La prevalencia de la dermatitis seborreica es del 5 %. Si bien puede aparecer a cualquier edad, presenta dos picos de máxima incidencia: entre la segunda semana y el tercer mes de vida (dermatitis seborreica del lactante) y entre los 40 y 60 años (dermatitis seborreica del adulto). Es más frecuente en hombres que en mujeres.

## Etiología (fig. 4.30).

La etiología es desconocida. Participan *factores genéticos, infecciosos, neurológicos, inmunológicos, psicológicos, luz UV, cambios climáticos*. La producción activa del sebo facilitaría el crecimiento de *Malassezia*.



Fig. 4.30 Etiología (Slideshare).

## 1. Dermatitis seborreica del lactante (figs. 4.31 a 4.33).

Aparece en las primeras semanas de vida. Se ven placas eritematosas con descamación grasa. Afecta el cuero cabelludo: *costra láctea*. En ocasiones toma formas localizadas en frente, pliegues nasogenianos y retroauriculares, centro de espalda y región sacra. Complicación: sobrreinfección de *Candida* o bacterias.

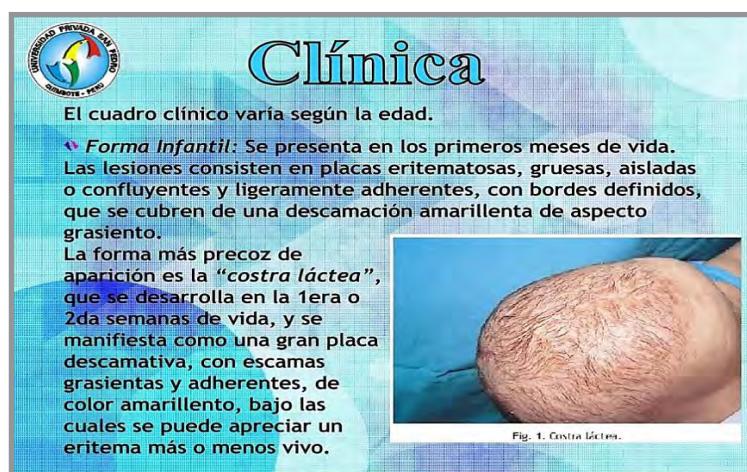


Fig. 4.31 Cuadro clínico: dermatitis seborreica del lactante (Slideshare).



Fig. 4.32 Clínica: dermatitis seborreica del lactante (Slideshare).



Fig. 4.33 Costra láctea (Slideshare).

## 2. Dermatitis seborreica del adulto (figs. 4.34 a 4.37).

Los síntomas se desarrollan de modo gradual y sólo se manifiesta por caspa. Compromete el cuero cabelludo y la cara de forma simétrica. Localización: cuero cabelludo, frente, cejas, pliegues nasogenianos, áreas retroauriculares, conducto auditivo externo, tronco: zonas preesternal, interescapular, umbilical y genital. Presenta prurito de grado variable. También se puede producir blefaritis marginal con costras secas amarillentas. No produce caída del cabello.

**Clínica**

**Forma del Adulto:** Los síntomas se desarrollan de modo gradual y la dermatitis suele ser aparente sólo por la presencia de una descamación difusa seca o grasienda en el cuero cabelludo (caspa) con prurito de gravedad variable. En las formas graves de la enfermedad se observan pápulas descamativas amarillo-rojizas a lo largo de la línea del cuero cabelludo, por detrás de las orejas, en los conductos auditivos externos, en las cejas, surcos nasogeniano, preesternal e interescapular; en los pliegues nasolabiales, axilas, región umbilical y genital. También se puede producir blefaritis marginal con costras secas amarillentas e irritación de la conjuntiva. La dermatitis seborreica no produce caída de cabello.




**Fig. 4.35 Dermatitis seborreica del adulto (Slideshare).**



**Fig. 4.36 Dermatitis seborreica del adulto (Slideshare).**



Fig. 4.37 Dermatitis seborreica del adulto (Slideshare).

#### Diagnóstico (figs. 4.38).



Fig. 4.38 Diagnóstico (Slideshare).

#### Diagnóstico diferencial.

- **Forma infantil:** *dermatitis atópica, dermatitis del pañal.*
- **Forma del adulto:** *lupus eritematoso subagudo, pitiriasis rosada, psoriasis.*

#### Tratamiento (figs. 4.39-4.40).

##### - Forma infantil:

- Corticoides tópicos.

- Corticoides orales: prednisona.
- Queratolíticos: ácido salicílico.
- Antifúngicos.
- Champú infantil.

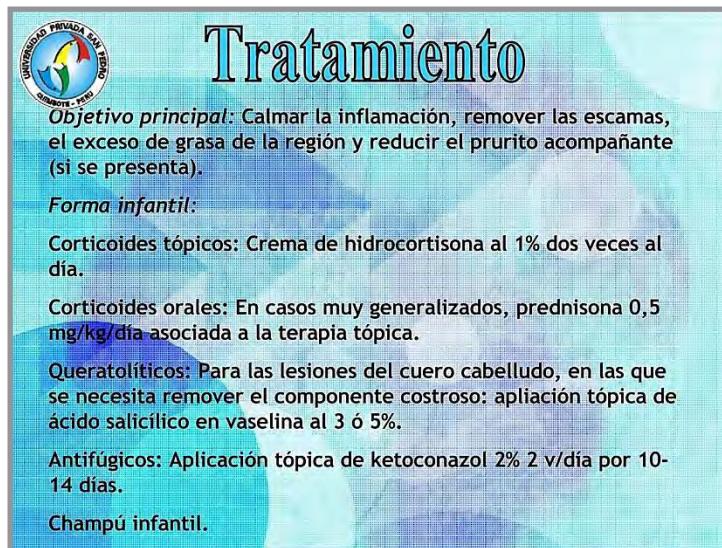


Fig. 4.39 (Slideshare).

**- Forma del adulto:**

- Piritiona de cinc.
- Sulfuro de selenio.
- Azufre precipitado.
- Ácido salicílico.
- Cuero cabelludo: loción de acetónido de tramcinolona.
- Azoles tópicos, de los cuales el ketoconazol 2 % en crema y champú es el más utilizado. La ciclopiroxolamina y el coaltar tópicos han demostrado ser eficaces.
- Brotes agudos: corticoides tópicos de baja potencia (hidrocortisona 1 %), así como los inhibidores de la calcineurina (tacrolimus 0,1 % y 0,03 % y pimecrolimus 1 %).
- Terapia de mantenimiento: champú con ketoconazol 2 % 2-3 veces por semana.



Fig. 4.40 Tratamiento de la forma adulta (Slideshare).

Síntesis: queratolíticos, antiinflamatorios, antifúngicos.

### 3. Pitiriasis rosada de Gibert (fig. 4.41).

Erupción eritemato-escamosa aguda, autolimitada, de evolución breve. La forma clásica es fácilmente reconocible, pero las variantes atípicas representan un desafío. Primero hay una lesión única y luego una erupción exantemática secundaria que se localiza en cuello, tronco y raíz de extremidades. Son asintomáticas y rara vez recidivante.

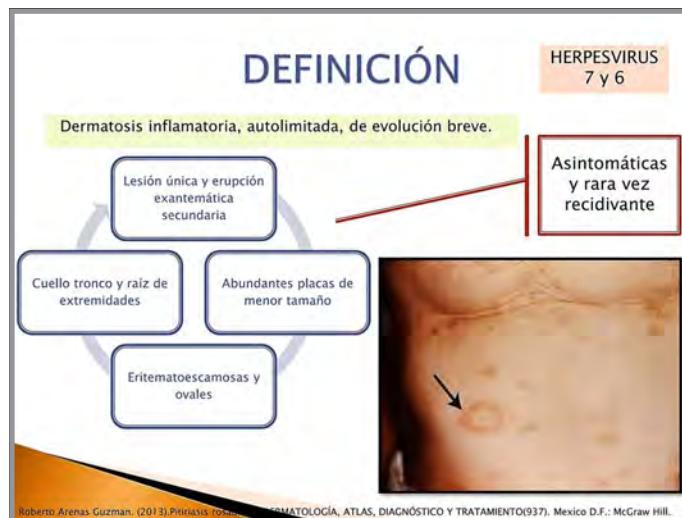


Fig. 4.41 Pitiriasis rosada (Slideshare).

## Epidemiología (fig. 4.42).

Es más frecuente en adolescentes y mujeres jóvenes (10-35 años). Suele presentarse una vez en la vida, solo recidiva en el 1 a 2 %.

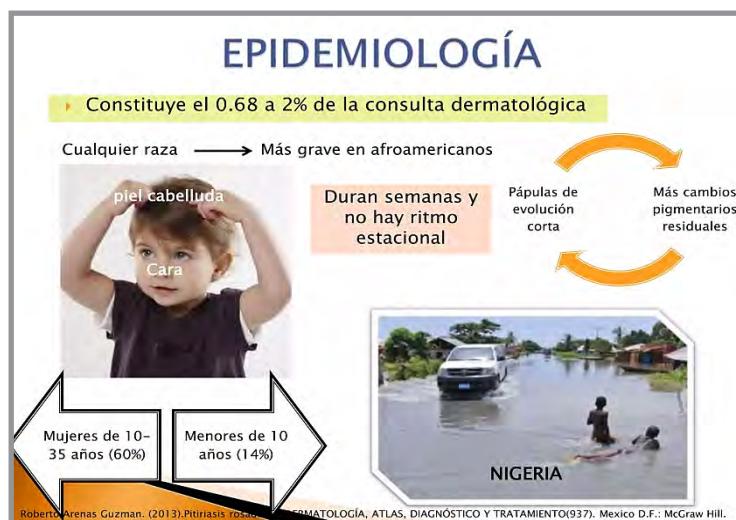


Fig. 4.42 Epidemiología (Slideshare).

## Etiopatogenia (fig. 4.43).

Su etiología es desconocida. Se postula un origen infeccioso asociado al virus herpes humano 7 (VHH-7) y, con menor frecuencia, al VHH-6. Las lesiones diseminadas dependen de anticuerpos IgM contra queratinocitos. Otros autores las asocian a embarazo, trasplante de órganos, causas psicógenas.

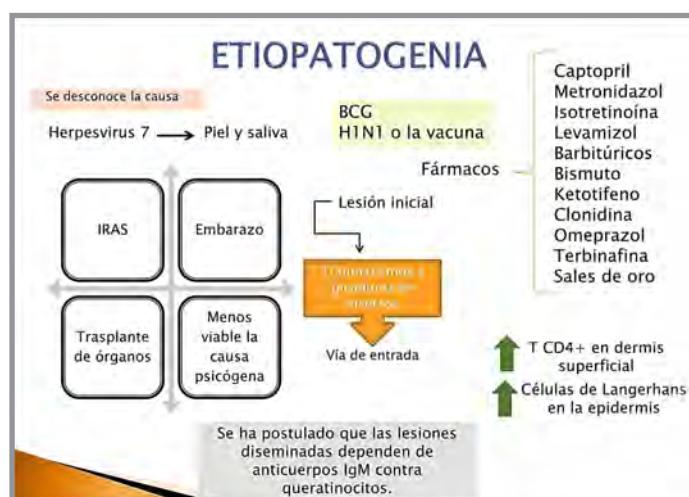


Fig. 4.43 Etiopatogenia (Slideshare).

## Clínica (figs. 4.44 a 4.46).

### - Pitiriasis rosada clásica.

Tiene una evolución característica. Las lesiones se localizan en el tronco y la raíz proximal de miembros. El cuero cabelludo, la cara, las palmas y plantas suelen estar respetados. Al comienzo, aparece una placa eritematosa de color asalmonado, con un borde sobreelevado y de 2 a 8 cm de diámetro: “placa madre o medallón heráldico”. En el centro presenta escamas finas que no llegan al borde de la placa: *collarete escamoso*. Esta lesión permanece durante 1 a 2 semanas y desaparece. Luego se presentan lesiones similares a la inicial, de menor tamaño y de distribución simétrica, cuyo eje mayor sigue las líneas de clivaje de Langer: “placas hijas”. Es característica esta distribución que da una imagen de árbol de Navidad. En un 25 % de los casos, se describe prurito. Involuciona de manera espontánea y sin secuelas en 5 a 8 semanas. En algunos casos, se observa hiper o hipopigmentación residual.



Fig. 4.44 Cuadro clínico (Slideshare).

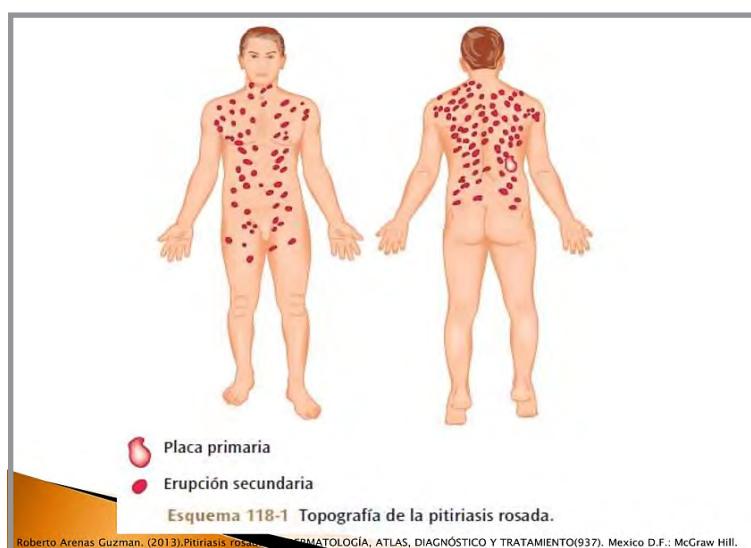


Fig. 4.45 Cuadro clínico (Slideshare).



Fig. 4.46 Cuadro clínico (Slideshare).

- Pitiriasis rosada: formas atípicas (fig. 4.47).

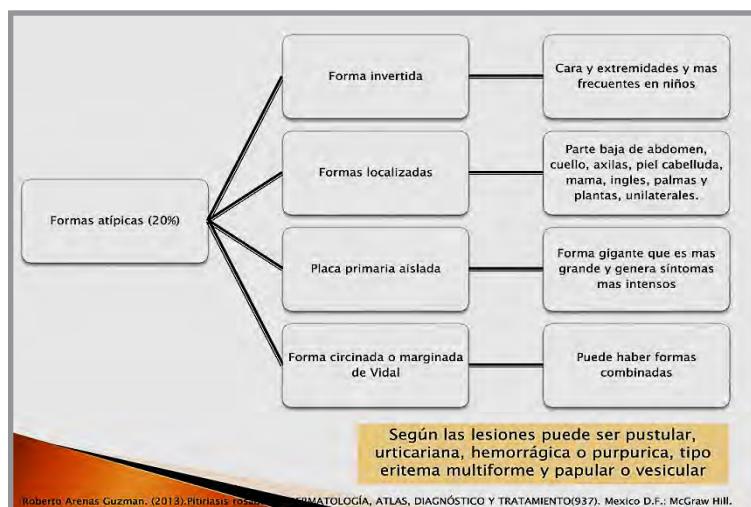


Fig. 4.47 Formas atípicas (Slideshare).

- *Invertida*: compromete axilas, ingles, cara. Más frecuente en niños pequeños.
- *Localizada*: parte baja de abdomen, cuello, axilas, cuero cabelludo, mama, ingles, palmas, plantas, unilaterales.
- *Placa primaria aislada*: más grande y con síntomas intensos.
- *Circinada*: puede haber formas combinadas.

Según las lesiones: pustular, urticaria, hemorrágica o purpúrica, eritematosa, papular, vesicular.

## Diagnóstico (fig. 4.48).

- *Clínica.*
- *Histopatología:*
  - Paraqueratosis.
  - Hipogranulosis: capa granulosa ausente o reducida.
  - Exocitosis.
  - Espiongiosis focal.
  - Dermis: extravasación de eritrocitos y edema en papilas asociado a un infiltrado linfocitario e histiocitario perivascular.

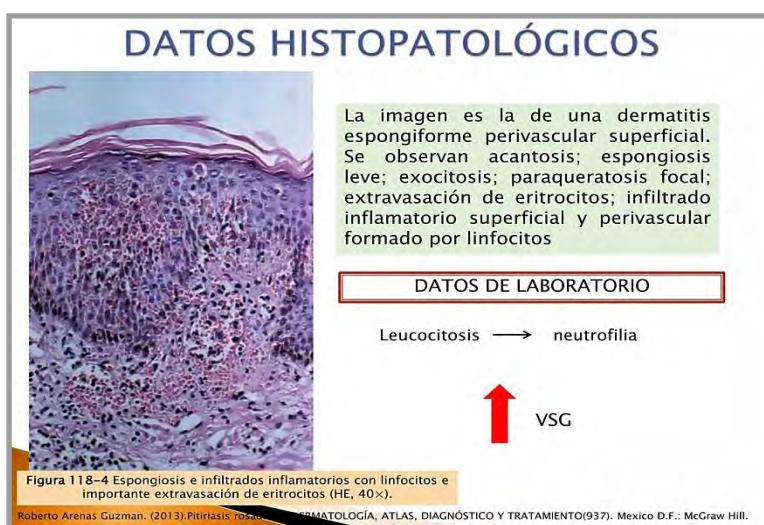


Fig. 4.48 Histopatología (Slideshare).

## Diagnóstico diferencial:

- Erupciones por fármacos.
- Dermatitis de contacto.
- Psoriasis en gotas.
- Secundarismo sifilítico.
- Tiña del cuerpo.
- Parapsoriasis en placas.

## Tratamiento (fig. 4.49).

Es un cuadro benigno y autolimitado. En caso de haber prurito, se utilizan corticoides tópicos de potencia baja o intermedia, helioterapia o antihistamínicos orales.



Fig. 4.49 Tratamiento (Slideshare).

## Referencias

- Armstrong AW, Lee C. Fisiopatología, presentación clínica y tratamiento de la psoriasis: una revisión. *JAMA* 323(19):1945-1960, 2020.
- Bissonnette R et al. Un péptido antagonista oral del receptor de interleucina-23 para la psoriasis en placas. Ensayo controlado aleatorio *Engl J Med* 390(6):510-521, 2024.
- Blauvelt A, Noe MH. Surgen los mejores medicamentos contra la psoriasis. *Revista Dermatol de la revista JAMA* 160(1):99-100, 2024.
- Chang-Yu Hsieh, Tsai Tsen-Fang. Avances clínicos en terapia biológica para la psoriasis pustulosa generalizada: una revisión. *Opinión de expertos sobre biología y terapia* 24(1-2):37-50, 2024.
- Coates LC et al. Tratamiento con bimekizumab en pacientes con artritis psoriásica activa y respuesta inadecuada previa a inhibidores del factor de necrosis tumoral: seguridad y eficacia a las 52 semanas del estudio de fase III BE COMPLETE y su extensión abierta BE VITAL 10(1):e003855, 2024.
- Goldsmith LA et al. Fitzpatrick. Dermatología en Medicina General. Ed. Médica Panamericana.
- Gordon KB et al. Seguridad del bimekizumab en pacientes con psoriasis en placas de moderada a grave: datos agrupados de hasta 3 años de tratamiento en ensayos aleatorizados de fase III. *Br J Dermatol* 190(4):477-485, 2024.
- Hwang JK et al. Eficacia y seguridad de las terapias dirigidas a la psoriasis ungueal: una revisión sistemática. *Am J Clin Dermatol* 24(5):695-720, 2023.
- Kerschbaumer A et al. Eficacia y seguridad del tratamiento farmacológico de la artritis psoriásica: una investigación sistemática de la literatura que informa la actualización de 2023 de las recomendaciones EULAR para el manejo de la artritis psoriásica. *Enfermedad de Ann Rheum* 83(6):760-774, 2024.
- Kogan N et al. Latin American Clinical Practice Guidelines on the Systemic Treatment of Psoriasis SOLAPSO-Sociedad Latinoamericana de Psoriasis. *Int J Dermatol* 58(1):4-28, 2019.

- Lebwohl M et al. Deucravacitinib en psoriasis en placas: resultados de seguridad y eficacia a 2 años de los ensayos de fase III POETYK. Br J Dermatol 190(5):668-679, 2024.
- Lu J et al. Mayor eficacia, menor tasa de recurrencia y disminución de CD8<sup>+</sup> T<sub>RM</sub> con el tratamiento con guselkumab para la psoriasis pustulosa generalizada: un estudio de cohorte prospectivo de China. Cl Inmunol 259:109899, 2024.
- Morita A et al. Eficacia y seguridad del spesolimab subcutáneo para la prevención de brotes generalizados de psoriasis pustulosa (Effisayil 2): un ensayo internacional, multicéntrico, aleatorizado y controlado con placebo. Lancet 402(10412):1541-1551, 2023.
- Rendon A , Schäkel K. Psoriasis Pathogenesis and Treatment. Int J Mol Sci 20(6), 2019.
- Sbidian E et al. Systemic pharmacological treatments for chronic plaque psoriasis: A network meta-analysis. Cochrane Database of Systematic Reviews 12:CD011535, 2017.
- Vilaça J et al. Tratamientos nuevos y emergentes para la psoriasis pustulosa generalizada: énfasis en los inhibidores del receptor IL-36. Farmacity 16(7):908, 2024.

# CAPÍTULO 5

---

## DERMATOSIS AMPOLLARES AUTOINMUNES

Las **dermatosis ampollares autoinmunes (DAA)** son un grupo de enfermedades poco frecuentes caracterizadas por la presencia de *ampollas*. Se generan por mecanismos autoinmunes, con producción de anticuerpos (Ac) que se dirigen contra blancos antigenicos de la epidermis y/o de la unión dermoepidérmica.

La presencia de anticuerpos anti-desmocolina (Dsc) rara vez se describe en pacientes con enfermedades ampollosas autoinmunes. Varios fenotipos clínicos de pénfigo pueden estar asociados con estos anticuerpos. Se analizaron las características clinicopatológicas, inmunológicas y de evolución de los pacientes con enfermedades ampollosas autoinmunes anti-Dsc, para mejorar su diagnóstico y tratamiento. Se clasificaron como pacientes con anticuerpos exclusivamente anti-Dsc y pacientes con anti-Dsc y otros autoanticuerpos. De los 93 casos con autoanticuerpos anti-Dsc incluidos, 38 (41%) tenían exclusivamente estos anticuerpos. Solo el 18% de los pacientes presentaron el fenotipo clinicopatológico típico de pénfigo vulgar o pénfigo foliáceo. Se observó afectación de las mucosas en la mitad de los pacientes. Hasta el 18% de los casos se asociaron a neoplasias. Se describió acantólisis en el 54% de los casos con información histopatológica. Los tratamientos y los resultados varían en los diferentes fenotipos clínicos. La presencia de anticuerpos anti-Dsc debe sospecharse en pacientes con pénfigo atípico, en especial con pústulas clínicas, o en casos que muestran infiltrado neutrofílico/eosinofílico intraepitelial o dérmico en el examen histológico y patrón dual por examen IF directa (Bosch-Amate Y y col., 2021).

Las DAA Se clasifican en intraepidérmicas y dermoepidérmicas.

### a. Intraepidérmicas:

- Pénfigo y sus variedades.

### b. Dermoepidérmicas:

- Penfigoide ampollar.
- Dermatitis herpetiforme
- Epidermólisis ampollar.
- Penfigoide de mucosas.
- Penfigoide gestacional.
- Dermatosis por IgA lineal.
- Penfigoide anti-laminina  $\gamma 1$ .
- Lupus ampollar.

## A. Pénfigo.

*Enfermedad ampollar autoinmune* en las que se forman **autoanticuerpos anti-proteínas de los desmosomas**. Tienen un curso agresivo y crónico, con *ampollas fláccidas* generadas por *acantólisis*. Presenta lesiones en piel, mucosas y anexos.

### Epidemiología.

Afecta tanto a hombres como mujeres. Edad: 40 a 60 años. Incidencia: 1,5 a 2,5 casos nuevos por millón, siendo mayor en judíos. Prevalencia: 0,47 por 100.000.

### Etiología (fig. 5.1).

- Factores genéticos, drogas, hormonas, radiación UV, dermatitis de contacto, radiaciones ionizantes, cicatrices quirúrgicas y quemaduras. Existe predisposición genética vinculada a ciertos alelos HLA: HLA-DRB1\*04 y DRB1\*14.

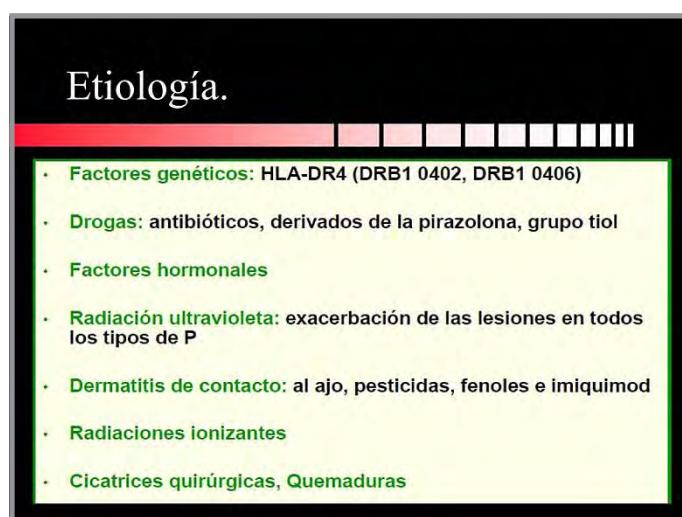


Fig. 5.1 Etiología (slideshare).

## Fisiopatogenia (fig. 5.2).

El pénfigo es una *enfermedad autoinmune* con producción de anticuerpos (IgG) que se dirigen a las *desmogleínas (Dsg) 1 y 3* presentes en los *desmosomas*. Esto genera *acantólisis* con la consecuente formación de *ampollas*.

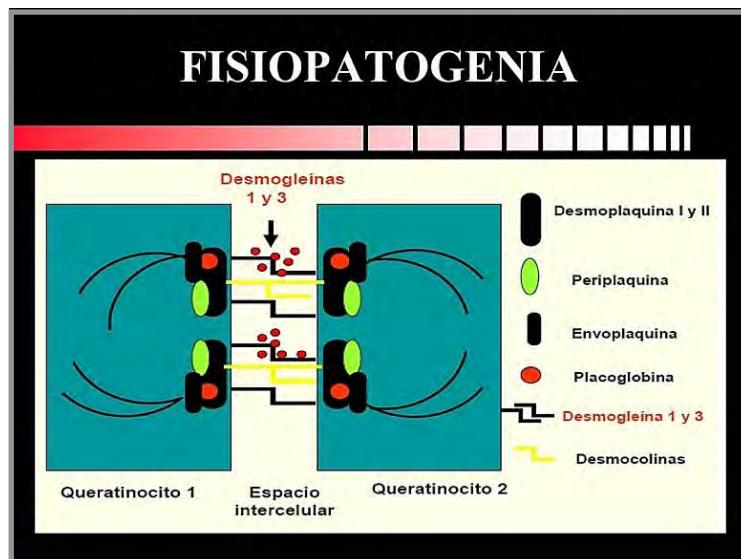


Fig. 5.2 Fisiopatogenia (slideshare).

## Clasificación (cuadro 5.1).

### A. Pénfigos profundos:

1. Pénfigo vulgar (mucoso, mucocutáneo).
2. Pénfigo vegetante.

### B. Pénfigos superficiales.

3. Pénfigo foliáceo eritrodérmico.
4. Pénfigo foliáceo endémico.
5. Pénfigo herpetiforme.
6. Pénfigo paraneoplásico.
7. Pénfigo IgA.
8. Pénfigo medicamentoso.

Cuadro 5.1 Clasificación

Clasificación	Histología	Antígeno diana	Anticuerpo
Pénfigo vulgar <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tipo mucoso</li> <li>• Tipo mucocutáneo</li> </ul>	Hendidura suprabasal	Desmogleína 3 Desmogleína 3 Desmogleína 1	IgG IgG
Pénfigo vegetante	Hendidura suprabasal, acantosis Neutrófilos/eosinófilos	Desmogleína 3	IgG
Pénfigo foliáceo	Hendidura en la granulosa	Desmogleína 1	IgG
Pénfigo herpetiforme	Espongiosis eosinofílica Pústulas subcórneas	Desmogleína 1 Desmogleína 3	IgG
Pénfigo paraneoplásico	Dermatitis de interfase Queratinocitos necróticos Acantólisis suprabasal	Desmogleína 3,1 Plectina BPAG1 Desmoplaquina 1,2 Envoplaquina Periplaquina	IgG
Pénfigo IgA <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tipo dermatosis pustulosa subcórnea</li> <li>• Tipo dermatosis neutrofílica intraepidérmica</li> </ul>	Pústulas a distintos niveles <ul style="list-style-type: none"> <li>• Subcórnea</li> <li>• Intraepidérmica</li> </ul>	Desmocolina 1	IgA IgA

### Clínica (figs. 5.3 a 5.8).

A. Pénfigos profundos: *despegamiento ampollar a nivel suprabasal*. Los antígenos involucrados son **Dsg 3** y **Dsg 1**.

#### 1. Pénfigo vulgar (PV).

Enfermedad autoinmune debida a **anticuerpos IgG anti-desmogleína 3**. Es más marcada en estratos basales y suprabasales donde se originan las ampollas. Alta frecuencia en adultos y ancianos. Es la variedad más frecuente y grave de pénfigo. Puede afectar la piel y/o las mucosas.

- *Piel*: presenta *ampollas fláccidas*, de diferentes tamaños, de contenido seroso, que asientan sobre piel sana y al romperse provocan *erosiones* dolorosas, de fondo rojizo y sangrante, con *collarete epidérmico*, sin tendencia a la reepitelización espontánea y con fetidez característica. Estas se cubren de costras hemáticas y dejan máculas hipo e hiperpigmentadas residuales, lo que hace que la clínica adopte un aspecto pseudopolimorfo. El contenido de las ampollas es seroso y se torna hemorrágico o purulento.

**Signo de Nikolski +**: despegamiento de la epidermis al realizar una ligera presión lateral. Localización: cuero cabelludo y ombligo. El estado general se encuentra comprometido.

- *Mucosas*: la mucosa oral suele ser el sitio de inicio y el último en resolverse. La manifestación inicial es la *gingivitis marginal*. Se observan *erosiones persistentes muy dolorosas*, que producen halitosis y dificultan la deglución. Comprometen cualquier sector de la mucosa oral, aunque es más frecuente observarlas en la porción anterior de la boca. Otras erosiones mucosas: conjuntival, nasal, esofágica, laríngea, genital y rectal. Malestar general, fiebre, anorexia, vómitos, diarrea. Complicaciones renales y muerte.

## Pénfigo Vulgar

- El *pénfigo vulgar* es una enfermedad ampollosa autoinmune debida a anticuerpos IgG frente a la desmogleína 3. La desmogleína- 3 es más abundante en estratos basales y suprabasales de la epidermis y esto explica que las ampollas se originen en localización suprabasal.
- Se trata de una enfermedad que es más frecuente en adultos y ancianos y los pacientes muestran grandes ampollas flácidas que se desarrollan sobre piel aparentemente sana y que se rompen con facilidad dejando grandes áreas erosivas

Fig. 5.3 Pénfigo vulgar (slideshare).

El contenido de las ampollas inicialmente seroso, se torna hemorrágico o purulento en pocas horas. Las ampollas y erosiones cutáneas pueden asentarse en cualquier área de la superficie corporal, pero el cuero cabelludo, la cara y el tronco son las zonas más afectadas.

El signo de Nikolski, que consiste en el despegamiento de la epidermis aparentemente sana al realizar una ligera presión lateral, es positivo.

La mayoría de los pacientes muestra también una intensa afectación de las mucosas, con lesiones erosivas muy dolorosas sobre todo en la mucosa bucal, pero en casos intensos también en las mucosas laringea, faringea, esofágica, ocular y genital.

Fig. 5.4 Pénfigo vulgar (slideshare).

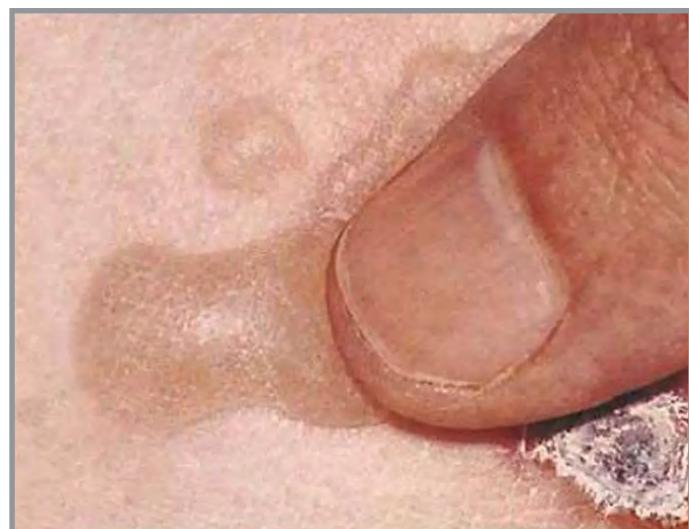


Fig. 5.5 Signo de Nikolski (slideshare).



**Fig. 5.6 Ampollas (slideshare).**



**Fig. 5.7 Erosiones en piel (slideshare).**



**Fig. 5.8 Erosiones en mucosa bucal (slideshare).**

## Tratamiento (fig. 5.9).

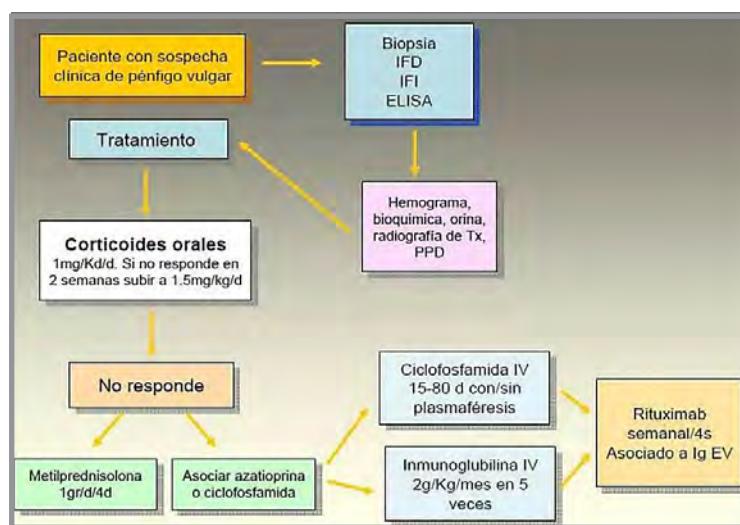


Fig. 5.9 Tratamiento del pénfigo vulgar (slideshare).

En el **pénfigo** los anticuerpos se dirigen contra los *antígenos desmogleína 1 y 3* de los desmosomas que unen los queratinocitos y contra los receptores de acetilcolina. El tratamiento convencional con **corticosteroides** en dosis altas, a veces con **agentes inmunosupresores adyuvantes**, puede estar asociado con efectos adversos. Los resultados sugieren que las dosis muy altas de corticosteroides, ya sea como terapia de pulso o en dosis diarias, no son superiores a las dosis diarias moderadas. Un nuevo estudio demostró una reducción significativa en los requerimientos de corticosteroides entre los pacientes que reciben **agentes inmunosupresores**. Las terapias con los **agentes biológicos** (rituximab), los **inhibidores de la calcineurina** o la **inmunoadsorción** tienen resultados satisfactorios (Jessop y Khumalo, 2008).

Se evaluó la relación entre la actividad de la **tiopurina metiltransferasa** (TPMT) y la seguridad y eficacia de la **azatioprina sódica** en el tratamiento del pénfigo vulgar en 139 pacientes con pénfigo vulgar tratados con azatioprina. La actividad media de TPMT fue de 44,7 ng/mL/h. Once pacientes (7,9%) presentaron una actividad baja de TPMT (TPMT-HL), 127 pacientes (91,4%) una actividad normal de TPMT (TPMT-HH) y 1 paciente (0,7%) una actividad enzimática supranormal; se observó actividad de TPMT en todos los pacientes. Se produjeron efectos adversos graves en 14 pacientes (10,1%). No hubo relación entre el desarrollo de efectos adversos y la actividad de TPMT. Once pacientes con una actividad baja de TMPT habían sido tratados con azatioprina durante una media de 10,2 meses. Sólo 1 paciente presentó efectos adversos graves. La actividad enzimática de TPMT no fue diferente en 28 pacientes con respuesta clínica desfavorable en comparación con 24 pacientes con respuesta clínica favorable (Firooz y col., 2008).

En un estudio multicéntrico, prospectivo y aleatorizado, se comparó la eficacia y los efectos secundarios de una terapia en **pulsos con dexametasona-ciclofosfamida (D/C) con una terapia con metilprednisolona-azatioprina (M/A)** en 22 pacientes con pénfigo vulgar y pénfigo foliáceo de reciente diagnóstico. A los 24 meses de iniciado el tratamiento, 5/11 pacientes del grupo D/C presentaron una remisión (remisiones completas tras la interrupción del tratamiento en 3 pacientes) y 6/11 pacientes presentaron una progresión. En el grupo M/A, hubo remisio-

nes en 9/11 pacientes (remisiones completas tras la interrupción del tratamiento en 3 pacientes) y progresión en 1/11 pacientes. Hubo más recaídas en el grupo M/A tras la remisión que en el grupo D/C. Los efectos secundarios fueron más frecuentes en el grupo M/A. Debido al elevado número de progresiones en pacientes tratados con terapia D/C, no podemos confirmar los resultados alentadores de informes anteriores sobre la terapia D/C pulsátil. No obstante, la terapia D/C pareció ser mejor tolerada y, en caso de eficacia primaria, se asoció con menos recurrencias que la terapia M/A (Rose y col., 2005).

El pénfigo es una enfermedad ampollar autoinmune, poco frecuente y potencialmente mortal, de difícil tratamiento, causada por autoanticuerpos IgG contra las desmogleínas. Se realizó un ensayo multicéntrico, aleatorizado, controlado con placebo y doble ciego para investigar el efecto terapéutico de un **ciclo único de inmunoglobulina intravenosa de dosis alta** (400, 200 o 0 mg/kg/día) administrada durante 5 días consecutivos en pacientes relativamente resistentes a los esteroides sistémicos. Se incluyeron 61 pacientes con pénfigo vulgar o pénfigo foliáceo que no respondieron a la prednisolona ( $\geq 20$  mg/día). El tiempo hasta el abandono del protocolo se prolongó significativamente en el grupo de 400 mg en comparación con el grupo placebo ( $P < .001$ ), y se observó una relación dosis-respuesta entre los 3 grupos de tratamiento ( $P < .001$ ). La actividad de la enfermedad y las puntuaciones del ensayo inmunoabsorbente ligado a enzimas fueron significativamente menores en el grupo de 400 mg que en los otros grupos ( $P < .05$  el día 43,  $P < .01$  el día 85). No hubo diferencias significativas en el punto final de seguridad entre los 3 grupos de tratamiento. Se concluye que la **inmunoglobulina intravenosa** (400 mg/kg/día durante 5 días) en un solo ciclo es un tratamiento eficaz y seguro para pacientes con pénfigo que son resistentes a los esteroides sistémicos (Amagai y col., 2009).

La **inmunoglobulina (IgIV) en dosis altas** se ha convertido en parte del arsenal terapéutico del pénfigo vulgar (PV). Algunos consideran que la Ig IV es un agente adyuvante ahorrador de esteroides en el PV, mientras que otros la consideran un modificador de la enfermedad que puede utilizarse como monoterapia. Se informó la experiencia con una serie de 12 pacientes con PV con enfermedad grave tratados con Ig IV como terapia adyuvante. Diez de los 12 pacientes (83%) mostraron respuesta a seis ciclos de IgIV, seis (50%) tuvieron remisión completa y cuatro (33%) tuvieron respuesta parcial. Esta tasa de respuesta concuerda con informes previos. La terapia fue bien tolerada. En los 12 pacientes, el tratamiento con IgIV permitió una reducción gradual de la dosis de prednisona en comparación con los niveles basales. Concluyendo, el tratamiento con IgIV fue beneficioso como agente ahorrador de esteroides en nuestra serie de pacientes con PV grave (Baum y col., 2006).

Se demostró que la combinación de múltiples ciclos de **rituximab e inmunoglobulinas intravenosas** es eficaz en pacientes con pénfigo grave. Se evaluó la eficacia de un ciclo único de rituximab en tipos graves de pénfigo. Se estudiaron 21 pacientes con pénfigo cuya enfermedad no había respondido a un tratamiento de 8 semanas con 1,5 mg de prednisona/Kg de peso corporal por día (enfermedad refractaria a los corticosteroides), que habían tenido al menos dos recaídas a pesar de dosis de prednisona superiores a 20 mg por día (enfermedad dependiente de los corticosteroides) o que tenían contraindicaciones graves para los corticosteroides. Los pacientes fueron tratados con 4 infusiones semanales de 375 mg de rituximab por metro cuadrado de superficie corporal. El punto final primario fue la remisión completa 3 meses después del final del tratamiento con rituximab; la remisión completa se definió como la epitelización de todas las lesiones cutáneas y mucosas. Un **solo ciclo de rituximab** es un tratamiento eficaz para el pénfigo. Debido a sus efectos secundarios potencialmente graves, su uso debe limitarse a los tipos más graves de la enfermedad (Joly y col., 2007).

Los **esteroides sistémicos** asociados a otros agentes inmunosupresores son la base del tratamiento y han reducido drásticamente la morbilidad y la mortalidad por pénfigo vulgar. Sin embargo, en algunos pacientes, estos agentes no pueden controlar la enfermedad o tienen efectos adversos graves. El **rituximab**, un anticuerpo monoclonal químérico anti-CD20, induce la depleción de LB in vivo y ha demostrado eficacia en pacientes con trastornos autoinmunes refractarios mediados por anticuerpos. Informamos de 10 casos de pénfigo vulgar y 2 casos de pénfigo foliáceo tratados con rituximab. La droga es capaz de inducir una remisión clínica prolongada en pacientes con pénfigo vulgar y pénfigo foliáceo después de un único ciclo de 4 tratamientos (Cianchini y col., 2007).

Muchos estudios sobre el pénfigo vulgar se centran en el uso de agentes tópicos no esteroides. Uno de estos agentes es el **pimecrolimus**; su eficacia está demostrada en algunos trastornos inflamatorios y autoinmunes. Se realizó un estudio doble ciego en 11 pacientes con diagnóstico confirmado de PV. Se seleccionaron pacientes en tratamiento con **esteroides sistémicos** y **azatioprina** que presentaban lesiones orales bilaterales simétricas y se aleatorizaron las lesiones derechas o izquierdas identificadas para ser tratadas con **crema de pimecrolimus** al 1% o placebo. Se midió el diámetro mayor de las lesiones al inicio y cada 15 días durante dos ocasiones. Se calculó el índice de epitelización (IE) y los datos se analizaron con un programa para análisis estadístico. Se incluyeron 11 pacientes (62 lesiones cutáneas; 31 lesiones en el grupo de pimecrolimus y 31 lesiones en el grupo placebo) con lesiones cutáneas de pénfigo vulgar. Al final del día 15, hubo una diferencia significativa con respecto a la IE entre los grupos de pimecrolimus y placebo. Además, la IE fue significativamente diferente al final del estudio (día 30) a favor del grupo de pimecrolimus. El **pimecrolimus** puede utilizarse como un tratamiento complementario eficaz y seguro para las lesiones cutáneas del pénfigo vulgar (Iraji y col., 2010).

Se investigó la seguridad y eficacia de la *metilprednisolona oral* combinada con *azatioprina sódica* o *micofenolato de mofetilo* para el tratamiento del pénfigo. Se hizo un ensayo clínico prospectivo, multicéntrico, aleatorizado, no ciego para comparar 2 grupos paralelos de pacientes con pénfigo (pénfigo vulgar y pénfigo foliáceo). Pacientes: pénfigo vulgar (n=33) o pénfigo foliáceo (n=7). En 13 (72%) de 18 pacientes con pénfigo que recibieron *metilprednisolona oral* y *azatioprina*, se logró la remisión completa después de una media de 74 +/- 127 días en comparación con 20 (95%) de 21 pacientes que recibieron *metilprednisolona oral* y *micofenolato de mofetilo* en quienes la remisión completa ocurrió después de una media de 91 +/- 113 días. En 6 (33%) de 18 pacientes tratados con *azatioprina*, se documentaron efectos adversos de grado 3 o 4, en contraste con 4 (19%) de 21 pacientes que recibieron *micofenolato de mofetilo*. Conclusión El micofenolato de mofetilo y la azatioprina demuestran una eficacia, efectos ahorradores de corticosteroides y perfiles de seguridad similares como adyuvantes durante el tratamiento del pénfigo vulgar y el pénfigo foliáceo (Beissert y col., 2006).

## 2. Pénfigo vegetante (PVe) (fig. 5.10).

Variedad poco frecuente que afecta pliegues y se caracteriza por *erosiones* y *lesiones vegetantes*. Mejor pronóstico. Asienta en grandes pliegues. Antígeno: **desmogleína 3**.

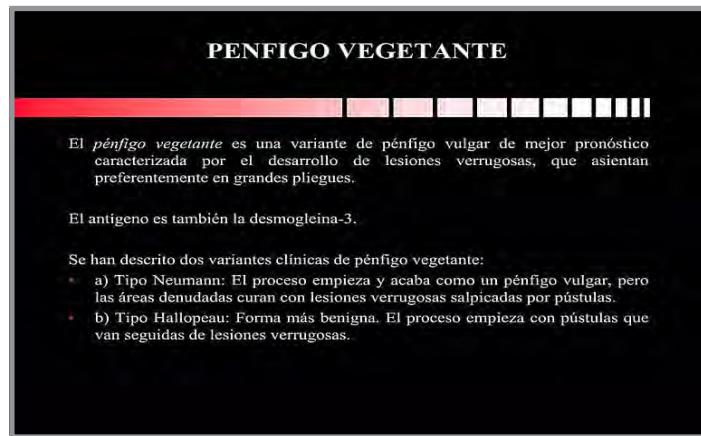


Fig. 5.10 Pénfigo vegetante (slideshare).

- *Tipo Neumann*: presenta lesiones verrugosas.
- *Tipo Hallopeau*: más benigno. Empieza con pústulas que termina en lesiones verrugosas.

#### B. Pénfigos superficiales:

Presentan *clivaje subcórneo*. El antígeno involucrado es la *Dsg1*. Debido al nivel de clivaje superficial de la ampolla, no se ve clínicamente y sí el resultado de su ruptura, por lo que las lesiones dominantes son las *escamo-costras*.

#### 3. Pénfigo foliáceo eritrodémico (síndrome de Senechal-Usher) (fig. 5.11).

Presenta lesiones cutáneas de pénfigo superficial y hallazgos clínicos de lupus eritematoso: *eritema facial* en alas de mariposa y *anticuerpos antinucleares positivos*. Representa el extremo benigno dentro del espectro, con ampollas en la capa granulosa o debajo de la misma. Antígeno: **desmogleína 1**. Presenta *ampollas flácidas* que se rompen dejando *erosiones, con descamación y costras*. Asienta en áreas seborreicas: cara, cuero cabelludo, parte alta del tronco. No afecta mucosas.

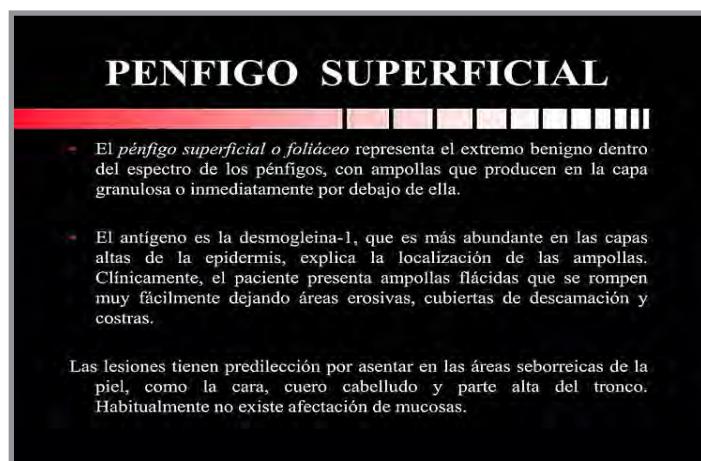


Fig. 5.11 Pénfigo foliáceo eritrodémico (slideshare).

## Epidemiología (fig. 5.12).

- Incidencia: 0.1-0.5/100.000/año.
- Prevalencia: 0.5-3.2/100.000.
- Se relaciona con la geografía y la etnia.



Fig. 5.12 Epidemiología (slideshare).

## Etiología (fig. 5.13).

- Picadura de insectos.
- Radiación UV.
- Quemaduras.
- **Fármacos.**
- Dermatitis de contacto.
- Infecciones.

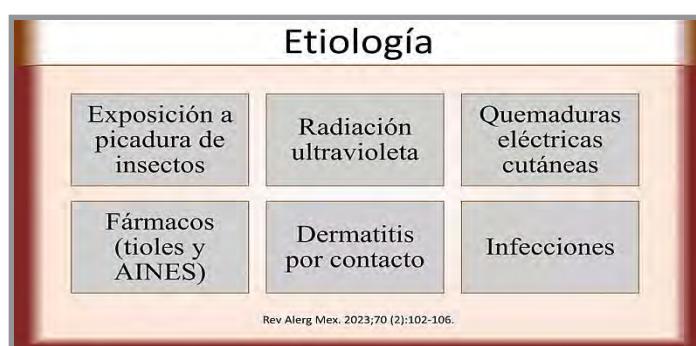


Fig. 5.13 Etiología (slideshare).

## Clínica (figs. 5.14 a 5.16).

Presenta *ampollas fláccidas* que se rompen dejando *erosiones, con descamación y costras*. Asienta en áreas seborreicas: cara, cuero cabelludo, parte alta del tronco. No afecta mucosas.

**Cuadro clínico**

**Topografía**

- Cara, región centrofacial y malar
- Se disemina a piel cabelluda y tronco



Rev Alerg Mex. 2023;70 (2):102-106.

**Fig. 5.14 Clínica** (slideshare).




**Morfología**

- Placas eritemato-escamosas costrosas de aspecto seborreico

Rev Alerg Mex. 2023;70 (2):102-106.

**Fig. 5.15 Clínica** (slideshare).

- Hombre
- 70 años
- 2 años de evolución
- Placas eritemato-escamosas y eritemato-costrosas




Dermatol Rev Mex 2015;59:303-309.

**Fig. 5.16 Clínica** (slideshare).

### Diagnóstico (figs. 5.17- 5.18).

- *Clínica.*
- *Histopatología.*
- *IF.*
- *Elisa.*



**Fig. 5.17 Diagnóstico** (slideshare).



**Fig. 5.18 Histopatología** (slideshare).

**Diagnóstico diferencial:** psoriasis, lupus.

### Tratamiento (fig. 5.19).

- Corticoides tópicos.
- Enfermedad diseminada: prednisona.
- Otras opciones:
  - Azatioprina.
  - Dapsona.
  - Hidroxicloquina.
  - Metotraxato.
  - Micofenolato.

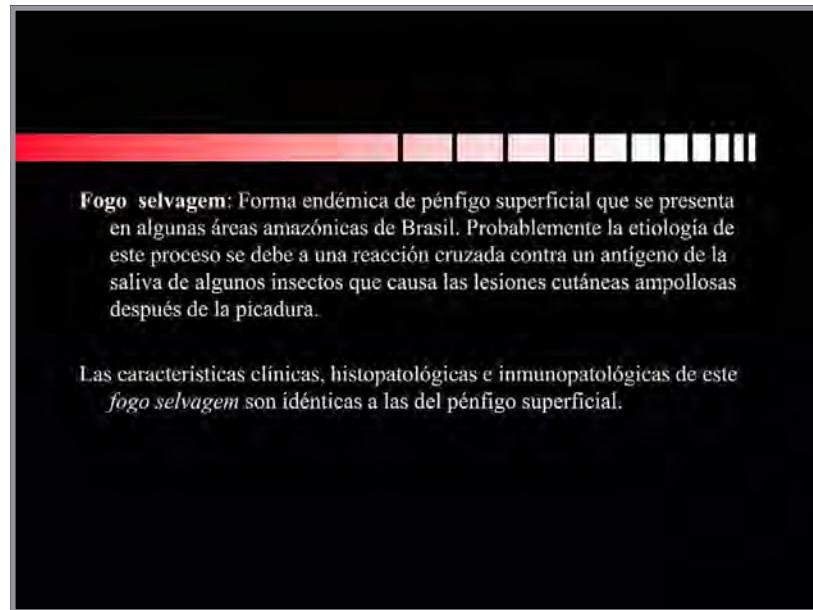
Tratamiento		
Enfermedad local	Enfermedad diseminada	Otras opciones
Corticoesteroides tópicos	Prednisolona 1 mg/kg/día vía oral	Azatioprina, Dapsone, Hidroxicloroquina, Metotrexato o Micofenolato

Rev Alerg Mex. 2023;70 (2):102-106.

**Fig. 5.19 Tratamiento (slideshare).**

#### 4. Pénfigo foliáceo endémico (fogo selvagem) (fig. 5.20).

Forma endémica de pénfigo superficial que se presenta en áreas endémicas amazónicas de Brasil. Etiología: reacción cruzada contra antígeno de la saliva de algunos insectos que causa lesiones ampollosas luego de la picadura. Las características clínicas, histopatológicas e inmunológicas son idénticas a las del pénfigo superficial.



**Fig. 5.20 Pénfigo foliáceo endémico (slideshare).**

#### 5. Pénfigo herpetiforme (fig. 5.21).

Es otra variedad de pénfigo superficial con *placas urticiformes y pequeñas vesículas agrupadas*.



Fig. 5.21 Pénfigo herpetiforme (slideshare).

## 6. Pénfigo paraneoplásico (fig. 5.22).

Se asocia a neoplasias malignas, en especial linfomas no Hodgkin. Presenta: erosiones y úlceras dolorosas en mucosa bucal y lesiones cutáneas polimorfas: ampollas, pápulas.

**PENFIGO PARANEOPLASICO**

*Pénfigo paraneoplásico*, que es una enfermedad ampollosa autoinmune asociada a neoplasias malignas, sobre todo a linfomas. La triada clínica que se requiere para poder establecer el diagnóstico de pénfigo paraneoplásico incluye:

- 1. Erosiones y úlceras dolorosas de la mucosa bucal,
- 2. Lesiones cutáneas polimorfas, que varian desde grandes ampollas tensas similares a las del penfigoide ampolloso a lesiones en diana similares a las del eritema exudativo multiforme o pápulas poligonales violáceas como las del liquen plano.
- 3. La presencia de una neoplasia maligna subyacente, siendo los linfomas no-Hodgkin el tipo de neoplasia más frecuente en estos pacientes.

Fig. 5.22 Pénfigo paraneoplásico (slideshare).

## 7. Pénfigo IgA (fig. 5.23).

Los anticuerpos son IgA. Presenta vesículas y pústulas con patrón anular y costra central. Afecta pliegues cutáneos de axilas e ingles. Rara vez se ve en mucosas.

- Dermatosis IgA neutrofílica intraepidérmica a nivel suprabasal.
- Dermatosis IgA pustulosa subcórnea a nivel de capas altas de la epidermis.

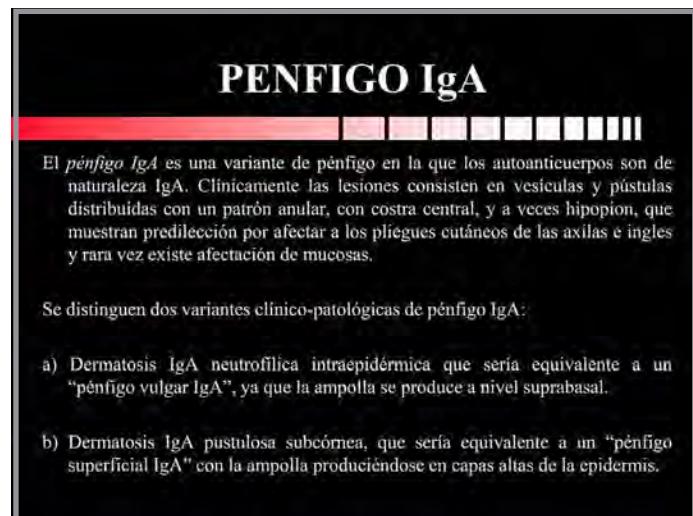


Fig. 5.23 Pénfigo IgA (slideshare).

## 8. Pénfigo medicamentoso (fig. 5.24).

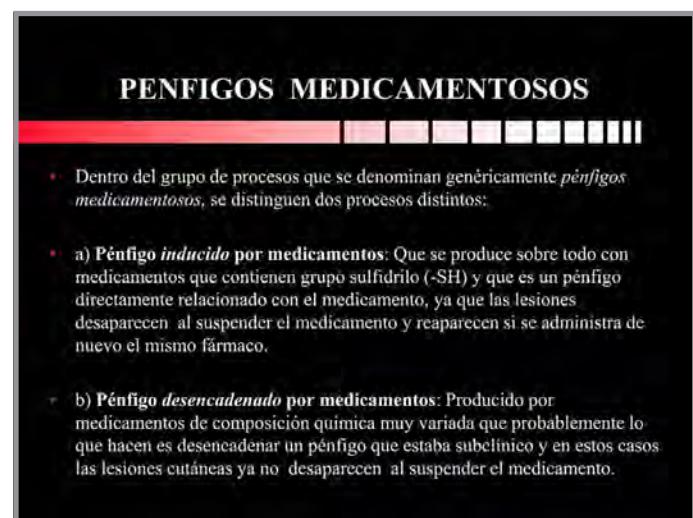


Fig. 5.24 Pénfigo medicamentoso (slideshare).

Son inducidos por medicamentos: con grupos sulfidrilo o desencadenados por medicamentos: desaparecen al sacar el medicamento.

## Fisiopatología (fig. 5.25).

- **Pénfigo paraneoplásico:** *envolplaquina-periplaquina* → *desmogleína*
- **Pénfigo vulgar (Dsg 3 y 1).**
- **Pénfigo foliáceo (Dsg 1).**
- **Pénfigo herpetiforme (Dsg 3 y 1):** *envolplaquina, periplaquina* → *desmogleína*.
- **Pénfigo IgA: Dsg 1** → *desmocolina*.

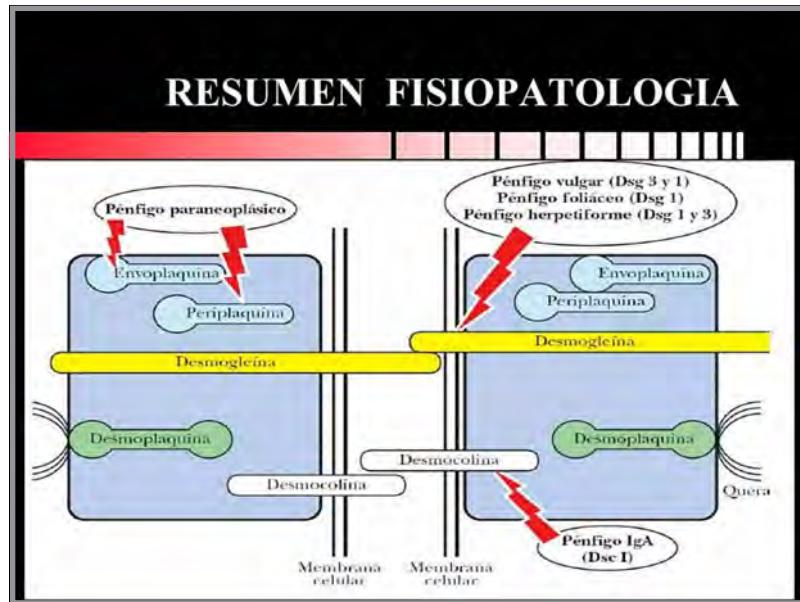


Fig. 5.25 Fisiopatología (slideshare).

### Diagnóstico diferencial.

#### - Pemphigus vulgar:

- *Lesiones de mucosa*: estomatitis herpética, aftas, eritema multiforme, liquen plano, lupus eritematoso, pemphigoides cicatricial.
- *Lesiones de piel*: enfermedad de Darier, pemphigus benigno familiar, dermatosis acantolítica transitoria, acantólisis inducida por fármacos.
- **Pemphigus foliáceo**: pemphigus ampollar, síndrome de piel escaldada estafilocócica, dermatosis pustulosa subcórnea, dermatosis lineal IgA, dermatitis seborreica, ampollas por fricción.

### Diagnóstico (fig. 5.26).

- *Citodiagnóstico de Tzanck*: células acantolíticas.
- *Histopatología*: despegamiento con acantólisis. En PVe, se agrega acanto-papilomatosis.
- *IF directa*: depósitos de IgG y anti-C3 con patrón interqueratinocitos “en panal de abejas”.
- *IF indirecta*: Ac IgG circulantes.
- *Serologías por ELISA*: Dsg 1 y 3.
- *Inmunoblot*: Ag de queratinocitos de epidermis cultivados

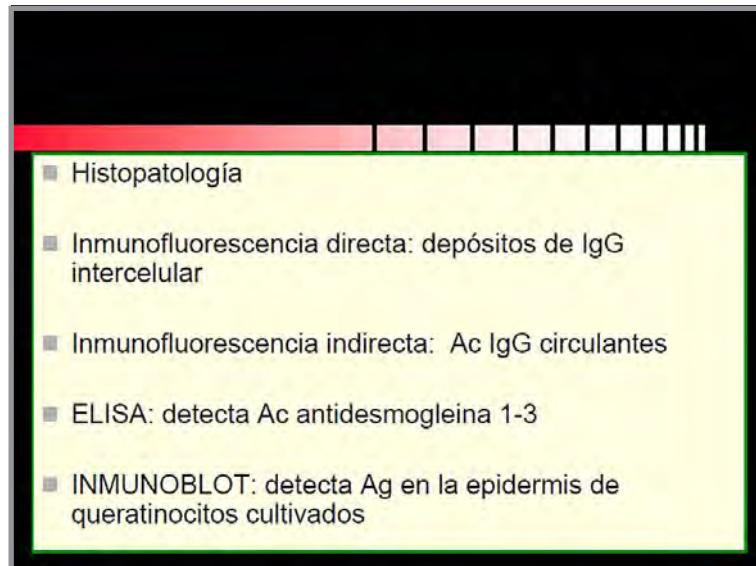


Fig. 5.26 Diagnóstico (slideshare).

### Tratamiento (figs. 5.27-5.30).

- **Esteroides sistémicos:** de elección para todos los tipos de pénfigo: **metilprednisona**, dosis de 1 a 1,5 mg/kg/día vía oral (VO) o su equivalente por vía EV.
- Ahoradores de esteroides: **azatioprina** y **micofenolato mofetil** vía oral.
- **Rituximab (RTX):** biológico anti-CD20 altamente efectivo para el control de la patología, que permite una disminución más rápida de los esteroides y disminuye efectos adversos.
- **Tetraciclinas.**

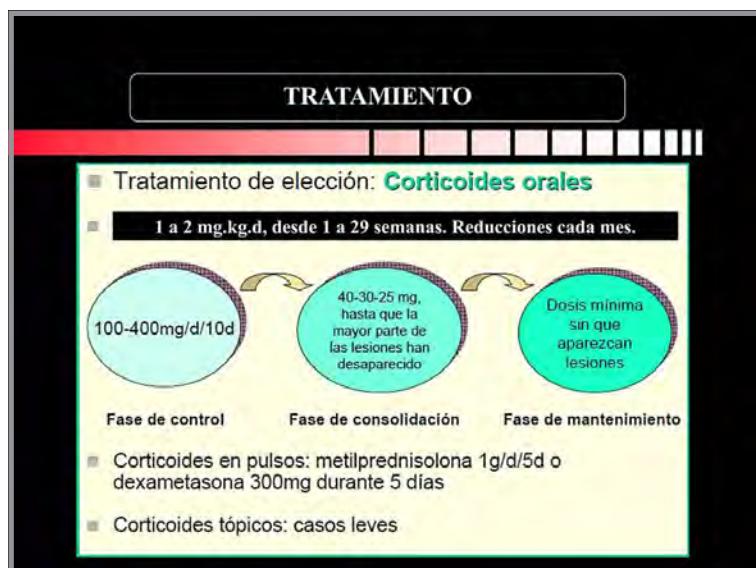


Fig. 5.27 Tratamiento (slideshare).

**AZATIOPRINA**

- Inmunosupresor ahorrador de corticoides de elección.
- Ideal realizar la medición de la tiopurina metiltransferasa (España el 0,5 % de la población presenta carencia total y un 11,9 % déficit parcial).
- Dosis inicial 50mg/12h. Dosis Mx 2.5mg/Kg/d
- Efecto terapéutico entre las 6-10 semanas
- Interacción con allopurinol, captopril y anticoagulantes
- EA: alt. gastrointestinales, leve oncogenicidad

Fig. 5.28 Tratamiento (slideshare).

**MICOFENOLATO MOFETIL**

- Antagonista de la síntesis de ADN-nucleótidos
- Dosis: 40mg/Kg/d en dos dosis
- Efecto terapéutico entre las 3-6 meses
- EA: molestias gástricas, astenia y en ocasiones linfopenia y mielosupresión. Es menos hepatotóxico que azatioprina.
- Caro

Fig. 5.29 Tratamiento (slideshare).

**TETRACICLINAS**

- Acción antiinflamatoria además de la bactericida, bacterioestática.
- Inhibe la quimiotaxis de neutrófilos y eosinófilos, y de ciertas metaloproteasas.
- Más indicada para penigoide y en personas mayores
- Pocos efectos colaterales
- Mejor si se asocia a nicotinamida

Fig. 5.30 Tratamiento (slideshare).

## Pronóstico y complicaciones.

El pénfigo sin tratamiento es potencialmente fatal. Complicaciones: infecciones.

## B. Penfigoides.

1. Penfigoide ampollar.
2. Dermatitis herpetiforme.
3. Epidermolisis ampollar: congénita y adquirida.
4. Penfigoide de mucosas.
5. Penfigoide gestacional.
6. Dermatosis IgA lineal.
7. Penfigoide anti-laminina γ 1.
8. Lupus ampollar.

### 1. Penfigoide ampollar (PA) (fig. 5.31).

Es una enfermedad ampollar autoinmune dermoepidérmica, crónica, que afecta a adultos mayores de 60 años. Autolimitada y caracterizada por ampollas grandes y lesiones urticariales. Afecta tronco y extremidades. Rara vez cabeza, cuello y mucosas. No deja cicatrices atróficas.



Fig. 5.31 Penfigoide ampollar (slideshare).

### Etiopatogenia (fig. 5.32).

- DQB1\*0301 de HLA.

- **Autoinmune:** se produce por la formación de Ac IgG contra 2 proteínas de los hemidesmosomas: **BPAg 1** (o Ag mayor, de 230 KDa) y **BPAg 2** (o Ag menor, de 180 KDa). En el PA, la unión Ag-Ac activa el complemento y desencadena una cascada inflamatoria con quimiotaxis

de polimorfonucleares (+ eosinófilos) que liberan proteasas, con la consecuente formación de ampollas. Este mecanismo inflamatorio se ve reflejado en la clínica por la presencia de *placas eritemato-edematosas y prurito*. Se han comunicado casos gatillados por diferentes factores: radioterapia, RUV, PUVA, quemaduras, cirugía y fármacos.

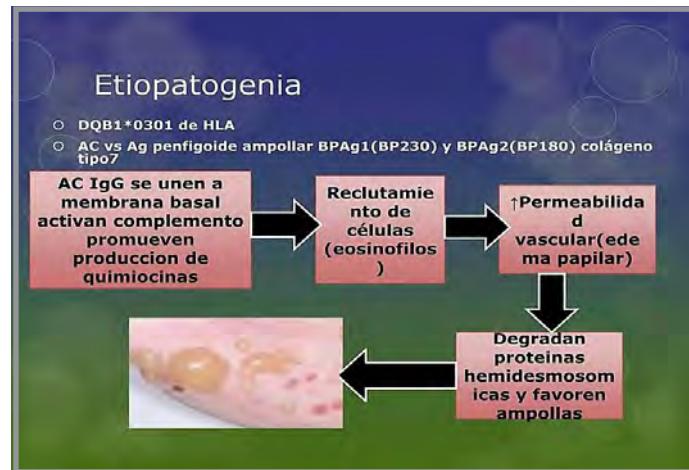


Fig. 5.32 Etiopatogenia (slideshare).

### Clínica (figs. 5.33-5.34).

- **Piel:** ampollas grandes, tensas, que asientan sobre placas eritemato-edematosas, de aspecto urticario, y alternan con erosiones que tienden a la reepitelización, dejando máculas hipo e hiperpigmentadas residuales. El cuadro se acompaña de prurito. Localización: región flexora de antebrazos, abdomen, ingle y raíz de muslos.

- **Mucosas:** la mucosa oral está comprometida en el 10 a 30 % de los pacientes. Se pueden observar erosiones no dolorosas, con tendencia a la reepitelización. No suele comprometer la alimentación. El compromiso del estado general es variable.

Fig. 5.33 Cuadro clínico (slideshare).

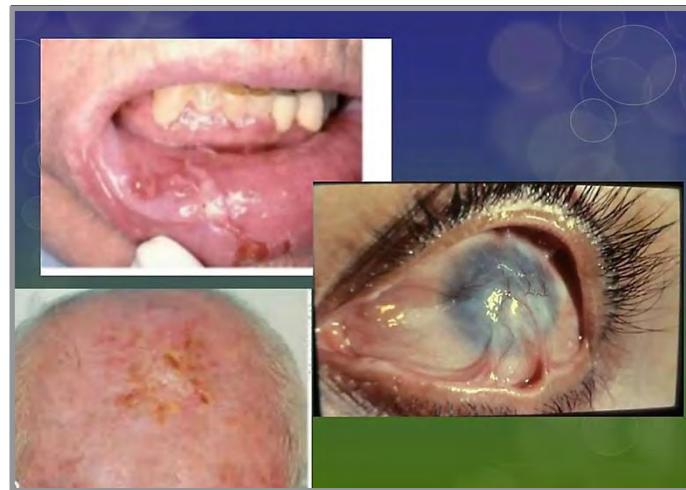


Fig. 5.34 Cuadro clínico (slideshare).

### Diagnóstico (fig. 5.35).

- *Citodiagnóstico de Tzanck*: inflamación con eosinófilos.
- *Histopatología*: ampollas subepidérmicas con techo dérmico intacto que contienen fibrina y pocas células. Infiltrado dérmico eosinofílico. Las ampollas se ubican en la lámina lúcida de la membrana basal y el antígeno en el hemidesmosoma.
- *IF directa*: depósitos lineales de IgG y anti-C3 en zona de la membrana basal.
- *IF indirecta*: depósitos lineales de IgG en zona de la membrana basal; con técnica de *salt split*, los Ac se fijan del lado epidérmico
- *Serologías por ELISA*: BP180 y/o BP 230.
- *Laboratorio*: eosinofilia, > IgE.



Fig. 5.35 Diagnóstico (slideshare).

## Asociaciones.

Los pacientes con PA tienen mayor riesgo de desarrollar enfermedades neurológica: esclerosis múltiple, epilepsia, Alzheimer, Parkinson, y, a la inversa, aquellas personas con enfermedades neurológicas tienen mayor riesgo de padecer PA. Esto se debe a que comparten blancos antigenicos, como el **BP180**.

## Tratamiento.

- **Esteroides.** En casos localizados, se pueden utilizar esteroides tópicos de alta potencia como **clobetasol**. En casos más extendidos, se puede incorporar **metilprednisona** a dosis de 0,5 a 1 mg/kg/día vía oral, asociada a diferentes ahorradores, como las tetraciclinas (doxiciclina, minociclina), por su efecto antiinflamatorio. En casos más refractarios, se pueden utilizar los **inmunosupresores**.

Aunque el *penigoide ampollar* es una enfermedad benigna y autolimitada, el tratamiento principal sigue siendo el uso de *esteroides sistémicos*, a menudo en combinación con *agentes inmunosupresores*. Esta terapia tiene un potencial de toxicidad considerable, en particular en pacientes de edad avanzada con problemas preexistentes. Se evaluó la eficacia de la *tetraciclina oral* como terapia de primera elección en pacientes con PA. En 5 pacientes, la formación de ampollas se detuvo y la reepitelización se completó en un plazo de 1 a 3 semanas. No se observó ninguna recaída ni toxicidad; el seguimiento osciló entre 16 y 24 meses. Se encontró que la tetraciclina oral era rápidamente eficaz en todos los pacientes y estaba libre de toxicidad (Thomas y col., 1993).

Se analizaron 6 ensayos controlados aleatorizados con un total de 293 pacientes con penigoides ampollar. Dos ensayos, uno que comparaba *prednisolona, 0,75 mg/kg por día, con prednisolona, 1,25 mg/kg por día*, y el otro que comparaba *metilprednisolona con prednisolona*, no encontraron ninguna diferencia significativa en la efectividad. Sin embargo, la dosis más alta de prednisolona se asoció con efectos adversos más graves. Los tratamientos combinados de *prednisona con azatioprina* en un ensayo y de *prednisolona con recambio plasmático* en otro fueron útiles para reducir a la mitad la dosis de corticosteroides requerida. Sin embargo, un quinto ensayo, que incluía los 3 grupos de tratamiento (*prednisolona sola, prednisolona y azatioprina, y prednisolona y plasmaférésis*), no logró confirmar el beneficio del tratamiento combinado sobre la prednisolona sola. Un ensayo de 20 pacientes, en el que se comparó la *prednisona con la tetraciclina y la niacinamida*, no encontró diferencias estadísticamente significativas en la respuesta entre los dos grupos, pero el grupo tratado con prednisona tuvo efectos adversos más graves. Concluyendo, no hay evidencia suficiente para recomendar un tratamiento específico para el *penigoide ampollar* y se necesitan ensayos controlados aleatorizados más amplios con potencia adecuada. Las dosis iniciales de prednisolona superiores a 0,75 mg/kg por día no parecen proporcionar un beneficio adicional y parece que dosis más bajas pueden ser adecuadas para el control de la enfermedad. No se ha establecido la eficacia de la adición de plasmaférésis o azatioprina a los corticosteroides. El tratamiento combinado con *tetraciclina y niacinamida* parece útil, aunque se necesita mayor validación (Khumalo y col., 2002).

El curso natural del *penigoide ampollar* es relativamente benigno, con una tasa de mortalidad relacionada con la enfermedad del 24% en comparación con alrededor del 70% en el pénigo. A pesar de la introducción de **corticosteroides sistémicos**, las tasas de mortalidad no han mejorado y varían entre el 0% y el 40%. Las dosis más altas de corticosteroides sistémicos parecen estar

asociadas con tasas de mortalidad más altas, lo que llevó a la adición de *agentes ahorreadores de corticosteroides* al tratamiento del penfigoide ampollar. Sin embargo, muchas de estas modalidades también están acompañadas de efectos adversos graves y no han llevado a una disminución significativa en la tasa de mortalidad. Una revisión sistemática de la literatura encontró que el tratamiento con dosis más bajas de corticosteroides sistémicos y corticosteroides tópicos potentes es eficaz y se acompaña de efectos adversos menos graves, incluida la muerte. No se ha demostrado ningún beneficio de la adición de plasmaférésis o azatioprina a los corticosteroides sistémicos. El tratamiento del penfigoide ampollar con tetraciclinas y niacinamida (nicotinamida) es eficaz y se acompaña de efectos adversos menos graves (Khumalo, 2004).

El tratamiento convencional del *penfigoide ampollar* grave se basa en el uso de **corticosteroides sistémicos en dosis altas** con o sin adyuvantes, en particular *agentes inmunosupresores*. Este enfoque puede producir efectos secundarios debilitantes y potencialmente fatales, de ahí la necesidad de explorar terapias alternativas. La terapia con **inmunoglobulina intravenosa (IgIV)** está surgiendo como una posibilidad. Los datos sobre el tratamiento de 17 pacientes indicaron que 12 pacientes (70%) experimentaron una respuesta clínica beneficiosa a la Ig IV. En 5 pacientes (30%) no se observó ningún beneficio clínico. Una dosis mínima de 2 g/kg por ciclo a intervalos mensuales durante 3 meses ha sido el enfoque más común. Sin embargo, esto no debe percibirse como una “dosis estándar” en el momento actual. En algunos pacientes, el uso de Ig IV parece permitir un efecto sistémico ahorrador de corticosteroides. El uso más prolongado ha logrado una remisión clínica sostenida en algunos pacientes. Se observó falta de respuesta en pacientes que recibieron Ig IV en dosis bajas o que recibieron una sola infusión. Se observaron efectos secundarios mínimos en forma de dolores de cabeza y náuseas y vómitos en algunos pacientes. Se necesitan estudios controlados a gran escala con criterios de inclusión definidos, objetivos, criterios de valoración y seguimiento a largo plazo para determinar el papel específico de la Ig IV en el tratamiento general de la PA (Enginneer y Ahmed, 2001).

Hasta un 24% de los pacientes con *penfigoide ampollar* (PA) no responden a la terapia convencional que consiste en *prednisona oral sola o combinada con agentes inmunosupresores ahorreadores de corticosteroides (ASI)*. No pueden mantener una remisión clínica prolongada y continúan teniendo recaídas. Se estudiaron 15 pacientes con PA recurrente que habían experimentado varios efectos secundarios significativos como resultado de la terapia convencional fueron tratados con terapia de *inmunoglobulina intravenosa (Ig IV)*. Todos los sujetos del estudio alcanzaron una remisión clínica sostenida mientras recibían Ig IV como monoterapia. Se observó una diferencia estadísticamente significativa en todas las variables estudiadas antes y después de la terapia con Ig IV. La Ig IV tuvo un efecto ahorrador de corticosteroides y mejoró la calidad de vida y no produjo ningún efecto secundario grave. Concluyendo, la inmunoglobulina intravenosa parece ser una alternativa eficaz para tratar a pacientes con PA grave cuya enfermedad no responde a la terapia convencional (Ahmed, 2001).

## 2. Dermatitis herpetiforme (DH) (fig. 5.36).

La **DH o enfermedad de Dühring-Brocq** es crónica, recurrente, muy pruriginosa, mediada por IgA. Es pápulo-vesicular. Se la considera manifestación cutánea de la *enfermedad celiaca (EC)* y, por lo tanto, su desencadenante es el gluten. Todos los pacientes con DH tienen asociada enteropatía.

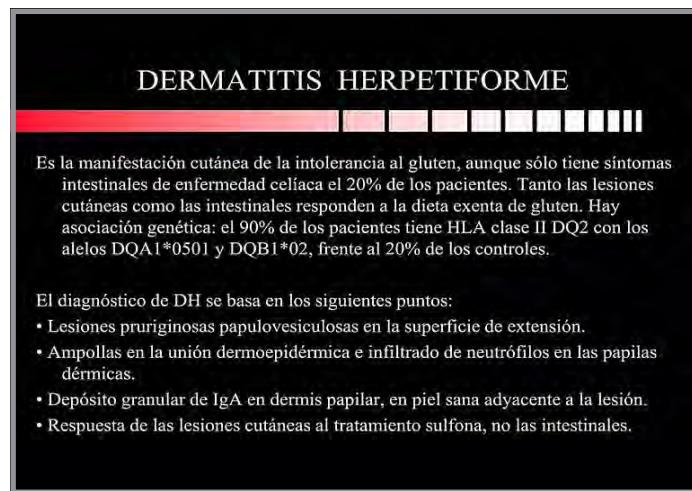


Fig. 5.36 Dermatitis herpetiforme (slideshare).

### Epidemiología (fig. 5.37).

- Puede presentarse a cualquier edad, incluso en la infancia, pero en su mayoría se trata de adultos jóvenes de 40 a 50 años.
- Predomina en hombres (2:1).
- Incidencia: 0.4-3.5.
- Prevalencia: 11.2-75.3/100.000.
- Un 20 % de los pacientes con enfermedad celíaca tienen dermatitis herpetiforme.

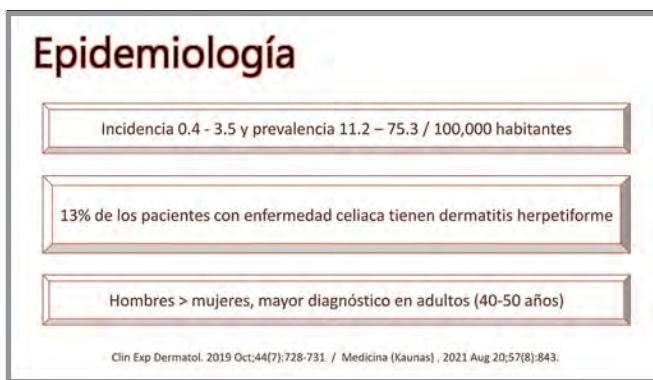


Fig. 5.37 Epidemiología (slideshare).

### Etiopatogenia (fig. 5.38).

Se involucran factores genéticos, inmunológicos y ambientales.

- Genética: vinculada a los **HLA-DQ2** y **HLA-DQ8**.
- Gluten en dieta.
- Exposición a yodo.
- Tabaquismo (mejora la afección).



Fig. 5.38 Factores ambientales (slideshare).

### Patogénesis (fig. 5.39).

El evento fundamental que desencadena esta patología autoinmune es la exposición a la *gliadina*, una de las proteínas que forma parte de la estructura del gluten. La transglutaminasa epidermica (TG2) es una enzima localizada en los queratinocitos.

- El antígeno del *gluten* es la *gliadina* que contiene *glutamina*.
- La TG2 convierte la glutamina en **ácido glutámico**.
- La gliadina y la glutamina son presentadas a los LT-CD4+.
- Los residuos de glutamina se entrecruzan con TG2.
- Se producen autoanticuerpos contra TG2.

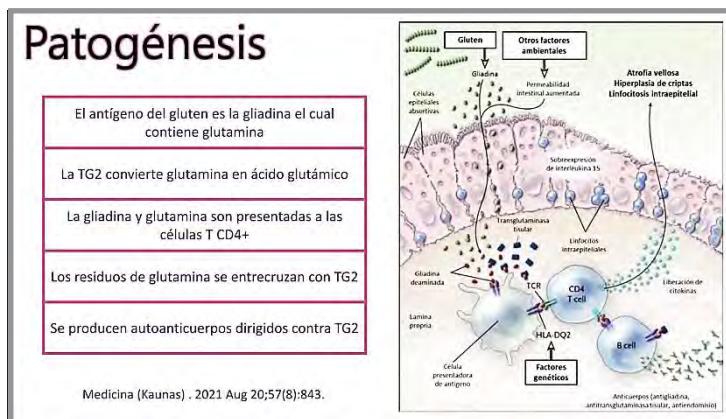
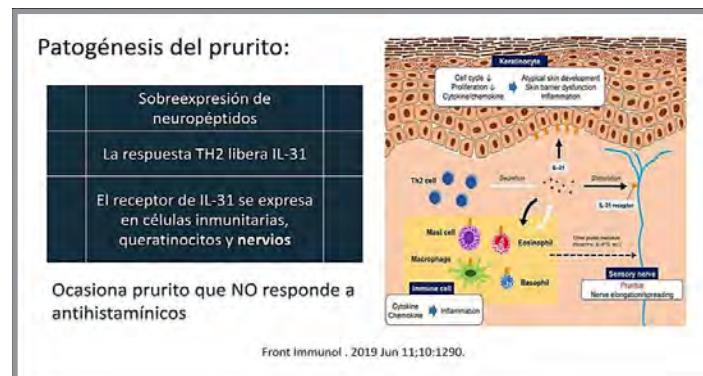


Fig. 5.39 Patogénesis (slideshare).

### - Patogénesis del prurito (fig. 5.40).

- Sobreexpresión de neuropéptidos.
- La respuesta TH2 libera IL-31.
- El receptor de IL-31 se expresa en células inmunitarias, queratinocitos y nervios.



**Fig. 5.40 Patogénesis del prurito (slideshare).**

### Clínica (figs. 5.41-5.43).

Lesiones: *pápulas eritematosas, placas urticarianas y/o vesículo-ampollas: polimorfismo*. Los síntomas varían desde sensación urente hasta *prurito intenso*, con formación de *erosiones y costuras*. **Localización:** predominio simétrico de las lesiones en zonas extensoras: codos, rodillas, glúteos, hombros y región sacra.



**Fig. 5.41 Lesiones (slideshare).**



**Fig. 5.42 Otras localizaciones (slideshare).**



**Fig. 5.43 Lesiones orales (slideshare).**

**Enfermedades asociadas:** linfoma digestivo, dermatitis atópica, enfermedades autoinmunes.

### Diagnóstico (figs. 5.44-5.48).

- *Historia clínica:* lesiones pruriginosas pápulo-vesiculosa en superficies de extensión.
- *Citodiagnóstico de Tzanck:* inflamación inespecífica.
- *Histopatología:*
  - *Piel:* ampollas en la unión dermo-epidérmica y microabscesos de neutrófilos en el vértice de las papilas dérmicas.
  - *Intestino delgado:* atrofia vellositaria.
  - *IF directa:* es el *gold standard* diagnóstico. Se observan depósitos granulares de IgA en las papilas dérmicas.
  - *IF indirecta:* negativa.
  - *Anticuerpos:* IgA total y IgA anti-transglutaminasa (prueba más sensible), anti-endomisio (prueba más específica) y anti-péptidos-desaminados. Se destaca que la negatividad de estos análisis no descarta el diagnóstico. IC con gastroenterología, con eventual biopsia intestinal (HP: atrofia vellositaria).
  - *IHQ:* depósitos granulares de IgA en dermis papilar con piel sana en la adyacencia de la lesión.
  - *Estudio genético:* HLA DQ2.

## Diagnóstico

Historia clínica	• Siempre
Inmunofluorescencia directa de piel perilesional	• Siempre
Biopsia de lesión	• En caso de duda
Anticuerpos anti TG2	• Siempre
Biopsia de intestino delgado	• Solo si síntomas GI
Estudio genético (HLA DQ2)	• En caso de duda

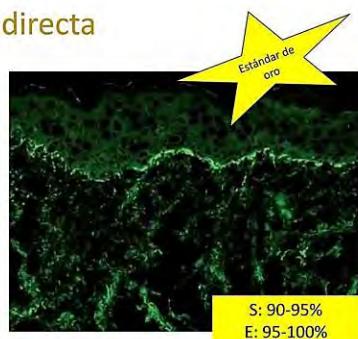
Acta Derm Venereol . 2020 Feb 12;100(5):adv00056.

Fig. 5.44 Diagnóstico (slideshare).

## Inmunofluorescencia directa

En piel sana perilesional

Depósitos granulares de IgA en dermis papilar y/o unión dermoepidérmica



S: 90-95%

E: 95-100%

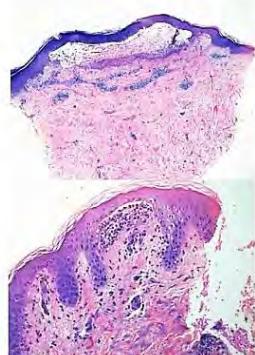
Acta Derm Venereol . 2020 Feb 12;100(5):adv00056.

Fig. 5.45 IF directa (slideshare).

## Estudio histopatológico

Se toma de vesícula intacta o piel eritematosa

Ampollas subepidérmicas con infiltrado de neutrófilos



Acta Derm Venereol . 2020 Feb 12;100(5):adv00056.

Fig. 5.46 Histopatología (slideshare).

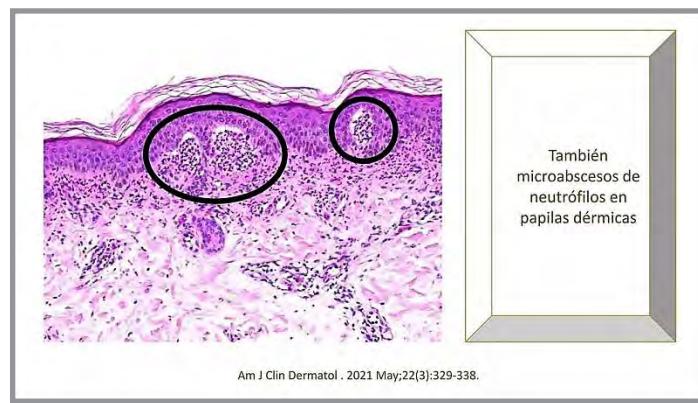


Fig. 5.47 Histopatología (slideshare).

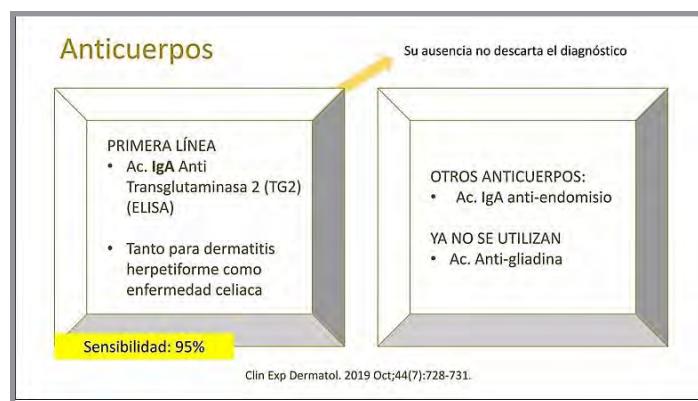


Fig. 5.48 Anticuerpos (slideshare).

### Algoritmo diagnóstico (fig. 5.49).

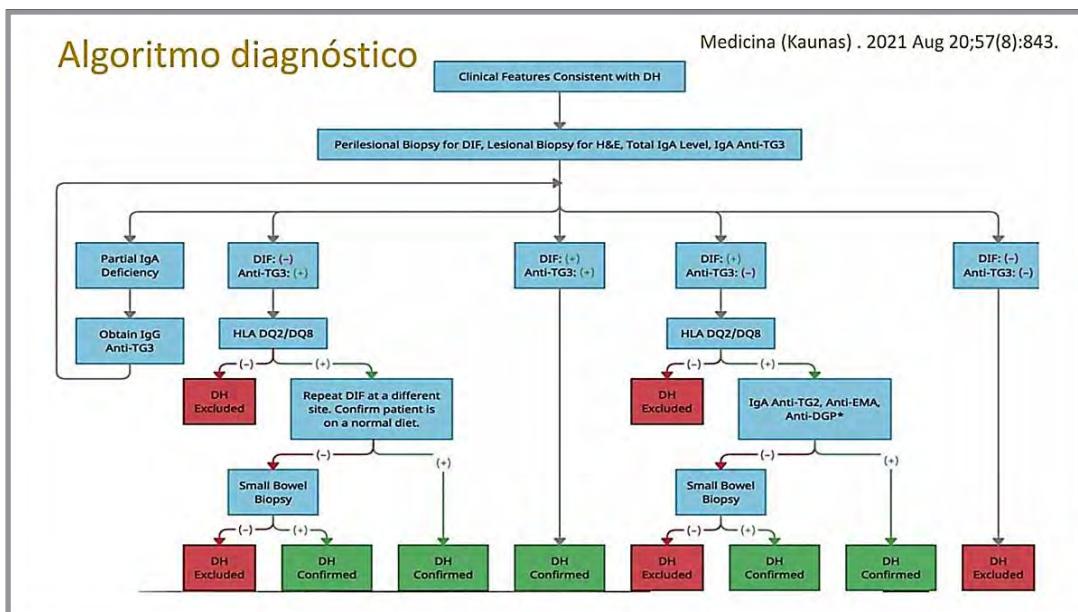


Fig. 5.49 Algoritmo diagnóstico (slideshare).

**Diagnóstico diferencial:** dermatosis IgA lineal.

**Tratamiento (figs. 5.50-5.51).**

- **Dieta libre de gluten:** excluir trigo, centeno, cebada.

- **Dapsona:** tratamiento de primera línea en los brotes, ya que propicia un rápido alivio de los síntomas y la desaparición de las lesiones cutáneas. La dosis inicial es de 100 a 200 mg/día. La dapsona está indicada hasta que se inicie su efecto, lo cual se estima en 5 a 12 meses. Es de destacar que los depósitos de IgA no se ven afectados por el tratamiento con dapsona.



Fig. 5.50 Tratamiento (slideshare).

## Tratamiento farmacológico

Fig. 5.51 Tratamiento farmacológico (slideshare).

La *dermatitis herpetiforme* es una enfermedad rara que debe considerarse la expresión cutánea de una *enteropatía sensible al gluten* indistinguible de la enfermedad celíaca. El diagnóstico de la dermatitis herpetiforme se establece clínica, histológica, inmunopatológica y serológicamente. Una **dieta sin gluten (DSG)** es el tratamiento de elección. Se debe utilizar **dapsona y/u otros medicamentos** durante el período hasta que la DSG sea efectiva (Caproni y col., 2009).

Una *dieta libre de gluten de por vida* es el tratamiento de elección para la *dermatitis herpetiforme*, que se considera una enfermedad celíaca de la piel. Se investigaron los efectos sobre la remisión a largo plazo de la dermatitis herpetiforme en pacientes que se sometieron a una prueba de provocación con gluten y posteriormente reintrodujeron gluten en la dieta. Se estudiaron 38 pacientes (14 varones y 24 mujeres) con dermatitis herpetiforme confirmada por biopsia, que habían seguido una dieta sin gluten durante una media de 8 años, consiguiendo la remisión clínica y la normalización intestinal. Se pidió a los pacientes que reintrodujeran el gluten en su dieta y aceptaron someterse a biopsias cutáneas e intestinales durante el seguimiento. De los 38 pacientes que abandonaron la dieta sin gluten, 31 informaron de la aparición de la erupción cutánea en un plazo medio de 2 meses. Siete sujetos no experimentaron recaídas clínicas ni histológicas (media de seguimiento de 12 años) y perdieron inmunoglobulina IgA de la piel. Los datos sugieren que la ingestión de pequeñas dosis de gluten en la infancia y/o el uso de un fármaco antiinflamatorio pueden modificar la respuesta inmunológica induciendo tolerancia inmunitaria. Se comunicaron remisiones clínicas e histológicas a largo plazo en 7 pacientes con dermatitis herpetiforme tras la reintroducción de gluten en la dieta (Bardella y col., 2003).

Se realizó un seguimiento de 78 pacientes con *dermatitis herpetiforme* durante períodos que oscilaron entre 3 y 14 años. Cuarenta y dos pacientes fueron tratados con *dieta sin gluten* (DSG) y 36 tomaron una *dieta normal* (ND). Treinta de los 42 (71%) que tomaron la DSG pudieron suspender los medicamentos que necesitaban previamente para controlar su erupción, en comparación con 5 (14%) de los 36 pacientes que tomaron una ND. El tiempo medio necesario para reducir los requisitos de medicamentos para los pacientes que tomaron una DSG fue de 8 meses (rango de 4-30), y para suspender los medicamentos, de 29 meses (rango de 6-108). La incidencia de anomalías macroscópicas del intestino delgado disminuyó del 69 al 15%, y el recuento medio de linfocitos intraepiteliales disminuyó significativamente en aquellos pacientes que tomaron una DSG, mientras que no hubo cambios significativos en los pacientes que tomaron una ND. *La mejoría en las lesiones cutáneas e intestinales estuvo relacionada con la rigurosidad de la DSG* (Fry y col., 1982).

### 3. Epidermólisis ampollar: congénita y adquirida.

#### a. Congénita (cuadro 5.2).

Las *epidermólisis ampollares* (EA) representan un grupo heterogéneo de patologías hereditarias caracterizadas por una marcada fragilidad de piel y mucosas, que desencadena la formación de ampollas y úlceras en respuesta a traumatismos menores. Las manifestaciones extracutáneas, como la afección de dientes y anexos cutáneos, así como de los epitelios gastrointestinal, vesicourinario y pulmonar, aumentan la complejidad clínica de esta patología.

#### Epidemiología.

Incidencia: 1 cada 17.000 nacidos vivos. A nivel mundial 6-8 %. Afecta a ambos sexos por igual.

#### Etiopatogenia.

Se han identificado más de 10 genes y se han documentado más de 1.000 mutaciones.

Se han descrito anomalías genéticas para diferentes subtipos de epidermólisis ampollosa (EB). En la EB de tipo simple dominante, las *mutaciones del gen K5 o K14* conducen a la alteración de las células basales y la formación de ampollas. Los tipos simple recesivos incluyen EB con distrofia muscular debido a *plectina anormal*, EB sin distrofia muscular en pacientes homocigotos para anomalías del *gen K14* y síndrome de fragilidad cutánea, con formación de vesículas acantolíticas dentro de la epidermis debido a *mutaciones del gen PKP1*. En la EB de unión, se han descrito mutaciones de los *genes de la laminina 5, colágeno tipo XVII y de la integrina alfa 6 beta 4*. La EB de tipo distrófica se asocia con varias anomalías del *gen del colágeno tipo VII*. Se ha propuesto una nueva clasificación de la EB basada en estas anomalías genéticas. Sin embargo, se ha expresado cierta preocupación con respecto a la utilidad clínica de una clasificación basada únicamente en anomalías genéticas. Aunque las razones no están claras, se sabe que anomalías genéticas idénticas se asocian con diferentes características clínicas. Por lo tanto, sería preferible una clasificación que incluya un componente basado en las características clínicas (Mitsuhashi y Hashimoto, 2003).

### Clasificación.

- *Simple*: lesiones en capa basal de la epidermis.
- *De unión*: lesiones en la lámina lúcida de la membrana basal.
- *Distrófica*: lesiones en la sublámina densa.

El subtipo Herlitz de la *epidermólisis ampollosa de la unión (JEB-H)* es un trastorno genético letal que se caracteriza por erosiones recurrentes y persistentes de las superficies epiteliales que se curan con un tejido de granulación exuberante. Además, a menudo se observan dificultad respiratoria, anemia refractaria y retraso del crecimiento. La mortalidad en el primer año de vida se acerca al 90%. La JEB-H es causada por mutaciones en los genes que codifican la *proteína laminina 5*, una molécula estructural involucrada en la adhesión de la epidermis a la dermis. Actualmente no existe cura para la JEB-H (Yan y col., 2007).

La *epidermólisis ampollosa distrófica recesiva (EBDR)* es un trastorno hereditario grave que produce ampollas en la piel causado por mutaciones en el *gen COL7A1* que provocan una reducción del *colágeno tipo VII y fibrillas de anclaje defectuosas en la unión dermoepidérmica (UED)*. Actualmente no existen tratamientos eficaces para este trastorno. Estudios recientes en ratones han demostrado que las *inyecciones intradérmicas de fibroblastos humanos normales pueden generar nuevo colágeno tipo VII humano y fibrillas de anclaje en la UED*. Para evaluar los posibles beneficios clínicos en humanos, administramos inyecciones intradérmicas únicas de fibroblastos alogénicos a cinco sujetos con EBDR. Observamos un aumento del colágeno tipo VII en la UED a las 2 semanas y a los 3 meses posteriores a la inyección y un aumento de las fibrillas de anclaje, aunque ninguno de ellos tenía una morfología normal. No se observaron efectos adversos, clínicos o inmunopatológicos. Creemos que el efecto principal de los fibroblastos alogénicos es aumentar los niveles de ARNm de COL7A1 de los propios receptores con una mayor deposición de colágeno de tipo VII mutante en la unión desprendible y la formación de fibrillas de anclaje rudimentarias adicionales (Wong y col., 2008).

**Cuadro 5.2 Alteraciones genéticas en la epidermólisis ampollosa congénita.**

Epidermólisis ampollosa congénita	Gen afectado	Proteína que codifica
EA simple	PKP1	Placofilina 1
	DSP	Desmoplaquina
	KRT5	Queratina 5
	KRT14	Queratina 14
	PLEC1	Plectina
	ITGA6, ITGB4	Integrina $\alpha 6\beta 4$
EA de la unión	LAMA3, LAMB3, BLAMC2	Laminina 332
	COL17A1	Colágeno XVII
	ITGA6, ITGB4	Integrina $\alpha 6\beta 4$
EA distrófica	COL7A1	Colágeno VII
Síndrome de Kindler	KIND1	Kindrina 1

**Clínica (figs. 5.52-5.53).**

Presenta *ampollas localizadas o generalizadas*, aparecen frente a traumatismos y/o fuerzas de fricción y cursan con el signo de Nicolsky positivo. Pueden presentar dolor, así como síntomas oculares, respiratorios, urológicos y/o gastroenterológicos. Aparecen al nacer, tras eventos traumáticos y al romperse no dejan atrofia ni cicatriz. La forma más frecuente es la localizada la cual se limita a manos y pies, no se afectan ni el cabello ni los dientes. El *síndrome de Kindler* se manifiesta con ampollas acrales, fotosensibilidad en período neonatal e infancia, poiquilodermia y telangiectasias. Se han reportado estenosis genitourinarias y gastrointestinales.



**Fig. 5.52 EBS congénita (slideshare).**



Fig. 5.53 EBS congénita (slideshare).

### Diagnóstico (fig. 5.54).

- *Clínica.*
- *Genoma.*
- *Histopatología.*

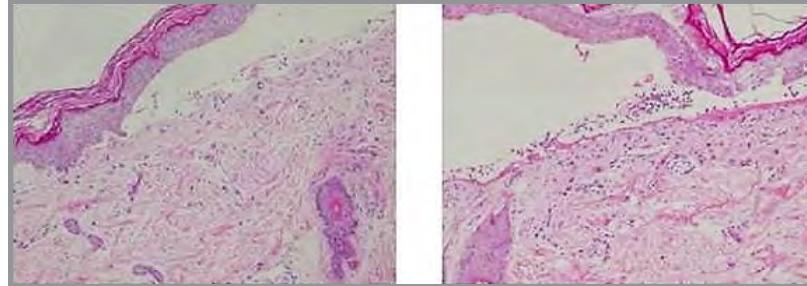


Fig. 5.54 Histopatología (slideshare).

### Tratamiento.

No existe ningún tratamiento efectivo, siendo los más utilizados los sintomáticos y paliativos.

- *Infecciones:* curaciones diarias con antibióticos tópicos.
- *Tratamiento quirúrgico:* las ampollas pueden puncionarse para evitar su crecimiento, siempre por su base, sin retirar el techo. Está destinado a liberación de pseudosindactilia y contractura en flexión.
- *Nuevas terapias:* terapia celular: fibroblastos; células del estroma mesangial: mejora la curación de las heridas y expresión de colágeno; células hematopoyéticas; terapia genética: consiste en transferencia de genes, mediante vectores virales (más efectivos) y no virales (plásmidos).

La epidermis humana está formada por un epitelio estratificado compuesto principalmente de queratinocitos y depende de un compartimento de células madre para someterse a una regeneración constante. Las mutaciones genéticas que afectan la capacidad de los queratinocitos basales para adherirse a la membrana basal epidérmica conducen a trastornos ampollares graves y, muy a menudo, letales, conocidos como *epidermólisis ampollar*. La *terapia génica* representa un tratamiento potencial prometedor para estos trastornos hereditarios devastadores. Las células madre epidérmicas humanas se pueden cultivar *ex vivo* y transducir de forma estable con vectores de transferencia génica integradores, lo que permite la corrección genética y, lo que es más importante, fenotípica de las propiedades de adhesión de los queratinocitos. En los últimos 10 años, muchos informes han demostrado que los métodos de transferencia de genes para dirigir las células madre epidérmicas son factibles y capaces de restaurar las propiedades de adhesión de los queratinocitos primarios de pacientes con epidermólisis ampollosa. Además, se han logrado enormes avances en el cultivo de células madre epidérmicas y la generación de láminas de epitelio estratificado para la cobertura permanente de quemaduras de espesor total. Por lo tanto, la modificación genética de las células madre en combinación con técnicas avanzadas de ingeniería de tejidos podría representar una opción realista para los pacientes con epidermólisis ampollar (Ferrari y col., 2005).

La renovación continua de la epidermis humana se sustenta en células madre contenidas en la capa basal epidérmica y en los folículos pilosos. Las células madre de queratinocitos cultivadas, conocidas como *holoclones*, generan láminas de epitelio que se utilizan para reparar defectos graves de la piel, las mucosas y la córnea. Las mutaciones en los genes que codifican el componente de la membrana basal *laminina 5 (LAM5)* causan epidermólisis ampollar de la unión (JEB), un trastorno de adhesión cutánea devastador y a menudo mortal. Las células madre epidérmicas de un paciente adulto afectado por JEB deficiente en LAM5-beta3 se transdujeron con un vector retroviral que expresa ADNC de LAMB3 (que codifica LAM5-beta3) y se utilizaron para preparar injertos epidérmicos cultivados corregidos genéticamente. Se trasplantaron 9 injertos en regiones preparadas quirúrgicamente de las piernas del paciente. El injerto se completó después de 8 días. Se observó la síntesis y el ensamblaje adecuado de niveles normales de LAM5 funcional, junto con el desarrollo de una epidermis firmemente adherida que permaneció estable durante el seguimiento (1 año) en ausencia de ampollas, infecciones, inflamación o respuesta inmunitaria. El análisis del sitio de integración retroviral indicó que la epidermis regenerada se mantiene mediante un repertorio definido de células madre transducidas. Estos datos muestran que la terapia génica *ex vivo* de la JEB es factible y conduce a la corrección funcional completa de la enfermedad (Mavilio y col., 2006).

#### **b. Adquirida (fig. 5.55).**

Enfermedad ampollar subepidérmica, crónica, de etiología autoinmune y de adultos (+ de 50 años). Afecta a todos los grupos étnicos y a ambos sexos por igual. Se presenta en piel y mucosas.



Fig. 5.55 Manifestaciones generales (slideshare).

### Clasificación (figs. 5.56- 5.57).

- *Simple*: lesiones en capa basal de la epidermis.
- *De unión*: lesiones en la lámina lúcida de la membrana basal.
- *Distrófica*: lesiones en la sublámina densa.



Fig. 5.56 EBS simple (slideshare).

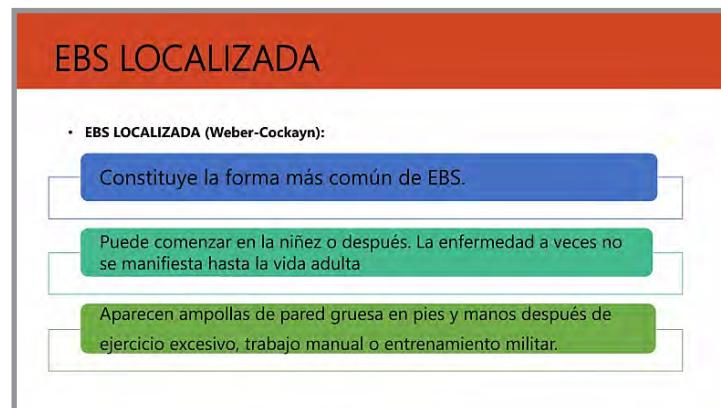


Fig. 5.57 EBS localizada (slideshare).

## Clínica.

### Localizada (fig. 5.58).



Fig. 5.58 EBS localizada (slideshare).

### Generalizada (figs. 5.59-5.62).

- Tejido de granulación en zona perioral.
- Estenosis en esofago y laringe.
- Anemia.
- Retardo del crecimiento.
- Cambios de pigmentación.
- Ausencia de pelo.
- Mayor riesgo de carcinoma espinocelular.
- Ampollas en mucosa oral.
- Amelogénesis imperfecta, hipoplasia del esmalte, caries frecuentes.



Fig. 5.59 EBS generalizada (slideshare).



**Fig. 5.60 EBS generalizada (slideshare).**



**Fig. 5.61 Clínica (slideshare).**



**Fig. 5.62 Clínica (slideshare).**

### Diagnóstico (fig. 5.63)

- *Clínica.*
- *Histopatología.*
- *IF directa.*

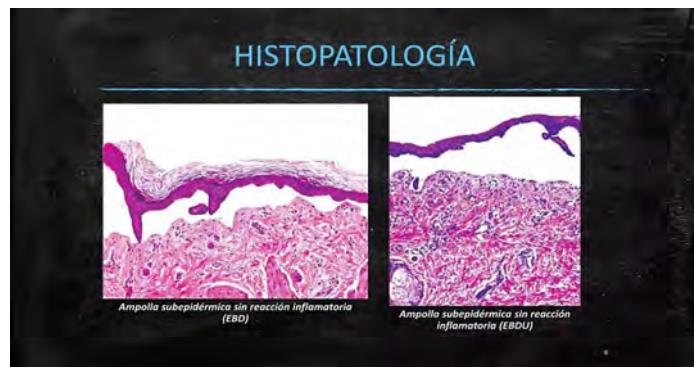


Fig. 5.63 Histopatología (slideshare).

### Tratamiento (figs. 5.64-5.66).

- Tópicos paliativos.
- Punción de ampollas.
- Vitamina D.
- Suplementos nutricionales: anemia.
- Cepillado dental suave.
- Enjuagues-pasta dental con fluor-clorhexidina.
- Ejercicios de apertura forzada de la boca antes de los tratamientos.

### Tratamiento

No se cuenta con un tratamiento causal de epidermólisis bulosa, pero está en investigación la genoterapia.

Las medidas terapéuticas se adaptan a la gravedad y extensión de la afectación cutánea:

- ✓ Cuidados de apoyo
- ✓ Atención de apoyo de otros órganos y sistemas y tratamientos sistémicos contra complicaciones.
- ✓ Los elementos básicos son el cuidado de la herida, el apoyo nutricional y el control de infecciones.

Fig. 5.64 Tratamiento (slideshare).

### TRATAMIENTO

- Se basa primariamente en cuidados **tópicos paliativos**
- Se deben puncionar **TODAS** las ampollas para evitar la disección de piel por éstas
- La **vitamina D** se indica por regla en estos pacientes
- **Suplementos nutricionales** en pacientes con anemia

Yolarg G, Ma J, Kämmer S, Gutz G, Schäfer A, Palisson F. Manual práctico: cuidados básicos en pacientes con epidermólisis bulosa. Fundación Debra Chile. 2008.

Aymar T, Yerushalmi O, Orlitzky MA, Alroy E. A 13 year old girl with recessive dystrophic epidermolysis bullosa presenting with squamous cell carcinoma. Pediatr Dermatol. 2002;19:416-8.

Fig. 5.65 Tratamiento (slideshare).



Fig. 5.66 Tratamiento (slideshare).

La *epidermólisis ampollar adquirida* (EBA) es la más rara de las enfermedades ampollares autoinmunes. Se define como una EAI secundaria a la producción de anticuerpos dirigidos contra el *colágeno tipo VII* y su posterior unión a fibrillas de anclaje en la zona de la membrana basal (ZMB) de la piel y la mucosa de Malpighi. Se ha descrito la eficacia terapéutica de la *dapsona*, la *sulfapiridina* y la *colchicina* en las formas más leves, y de la *ciclosporina*, el *micofenolato de mofetilo*, el *rituximab*, las *inmunoglobulinas intravenosas* y la *fotoquimioterapia extracorpórea* en las formas resistentes y graves. Varios autores han descrito la ineficacia de los corticosteroides sistémicos, incluso en regímenes de dosis altas, con el desarrollo de dependencia de los corticosteroides en ciertos casos (Le Roux-Villet y Prost-Squarcioni, 2011).

La *epidermólisis ampollosa adquirida* (EBA) es una enfermedad ampollar subepidérmica autoinmune crónica con características clínicas similares a la forma genética de la epidermólisis ampollosa distrófica. La EBA se caracteriza por la presencia de autoanticuerpos contra el *colágeno tipo VII*, que es un componente principal de las fibrillas de anclaje en la unión dermoepidérmica. La EBA se puede dividir en dos tipos clínicos principales: *EBA mecanoampollar (clásica)* e *inflamatoria*. Evidencia convincente de modelos de ratón respalda un papel patogénico de los autoanticuerpos contra el *colágeno tipo VII* en la EBA. El tratamiento de la EBA a menudo es insatisfactorio. El tratamiento sistémico más utilizado son los **corticosteroides**. Se ha informado que la **colchicina** y la **dapsona** son buenas modalidades de tratamiento *cuando se combinan con corticosteroides*. Algunos casos intratables de EBA se han tratado con éxito con **inmunoglobulina intravenosa o rituximab** (Kim y Kim, 2013).

La *epidermólisis ampollar adquirida* es una enfermedad autoinmune poco frecuente que produce la formación de vesículas y ampollas en la piel y erosiones en las membranas mucosas. La EBA está mediada por autoanticuerpos contra el colágeno VII. Clínicamente, puede presentarse con numerosos fenotipos, aunque los más comunes son las variantes mecanoampollosa e inflamatoria. El diagnóstico se establece por tener una presentación clínica consistente, DIF y autoanticuerpos contra el colágeno VII. En vista de la rareza de la EBA y de la falta de ensayos controlados aleatorizados, las pautas de tratamiento se basan en las pequeñas series de casos presentadas en la literatura. El uso del arsenal de **inmunosupresores y productos biológicos** ha tenido un éxito variable. El desarrollo de modelos murinos experimentales ha facilitado una comprensión más profunda de la patogénesis de la EBA y permite realizar pruebas preclínicas de numerosos fármacos nuevos que se dirigen a la inhibición de la activación de los neutrófilos (Kridin y col., 2019).

El **propranolol** es un bloqueador de **ADRB2** que regula las contracciones del músculo cardíaco, la relajación del músculo liso y la glucogenólisis. Además, se han descrito un número cada vez mayor de aplicaciones en dermatología. Se demostró que el propranolol mejora la quimiotaxis de neutrófilos inducida por IL-8 y reduce la liberación de ROS después de la estimulación con complejos inmunes. Para obtener más información molecular sobre los *efectos moduladores del propranolol en los neutrófilos activados*, realizamos la secuenciación de ARN de los neutrófilos estimulados por complejos inmunes en ausencia y presencia del fármaco. Identificamos la firma transcriptómica del propranolol y demostramos un efecto inmunomodulador independiente de ADR2. Para determinar si la firma transcriptómica antiinflamatoria del propranolol también se traduce en efectos clínicos, evaluamos a continuación el impacto del propranolol en la epidermólisis ampollar adquirida inducida por transferencia de anticuerpos en ratones. Para validar la firma genética del propranolol identificada obtenida en neutrófilos humanos, se analizó una selección de genes mediante RT-PCR en piel de epidermólisis ampollar adquirida de ratón y confirmamos que el TNF, entre otros, se regula de forma diferencial mediante el tratamiento con propranolol. El **propranolol** es una posible opción de tratamiento para las enfermedades inflamatorias de la piel mediadas por neutrófilos (Stüssel y col., 2020).

La *epidermólisis ampollar adquirida (EBA)* es una dermatosis poco frecuente de las mucosas y/o la piel. El uso de modalidades de tratamiento biológico, específicamente **rituximab (RTX)**, se ha convertido en una medida fundamental para tratar a los pacientes con enfermedades ampollares. Se incluyeron 31 estudios. La razón más común para la administración de **RTX** en pacientes con EBA fue la enfermedad recalcitrante. La respuesta clínica y la remisión de la enfermedad se registraron en el 92,7 por ciento (63 pacientes) y el 73,8 por ciento (45 pacientes) de los pacientes, respectivamente. En los estudios se informó una tasa de recaída del 39,5 por ciento (15 pacientes) en el seguimiento medio de 23 meses. De los pacientes, el 28,2 por ciento (11 pacientes) experimentó eventos secundarios relacionados con RTX, en su mayoría reacciones leves y transitorias a la infusión. Los resultados de esta revisión sistemática demostraron que el **RTX** es seguro y eficaz en pacientes con EBA (Kianfar y col., 2024).

#### 4. Penigoide de mucosas.

El *penigoide de mucosas (MMP)* es una enfermedad ampollar crónica poco común que afecta a pacientes mayores de 50 años.

#### Epidemiología.

Predomina en la mujer, con una relación hombre/mujer de 1:2 o de 1:3 con una edad promedio de comienzo entre 51-62 años y sin predilección racial.

#### Etiopatogenia.

El mecanismo patogénico del PMM es complejo. Hay una inmunoregulación alterada que involucra la formación de *autoanticuerpos*, generalmente de tipo IgG, dirigidos contra los componentes normales (antígenos) de la membrana basal del epitelio. Se han identificado 10 diferentes componentes de la membrana basal que se comportan como antígenos para los autoanticuerpos de los pacientes con PMM:

- Antígeno penigoide buloso 1 y 2 (**BP Ag 1 y BP Ag 2**).
- Laminina 5 (epilegrina).
- Laminina 6.
- Colágeno Tipo VII.
- Sub unidad  $\beta$  integrina A.

Se trataría de un proceso genéticamente determinado ya que se encontró asociación del PMM con alelos del **HLA-DQB1** y **HLA-DQ7**. También se cita su aparición en pacientes bajo tratamiento con antihipertensivos, anticonvulsivantes y antidiuréticos (penigoide medicamentoso).

### Clínica (figs. 5.67-5.68).

Las mucosas que pueden afectarse incluyen: cavidad bucal, ocular, nasal, nasofaríngea, anogenital, piel, laringe y esófago. Las *lesiones cutáneas* se observan en un 25% de los pacientes y están limitadas a la piel de la cabeza, cuello, torso superior y extremidades. Es de curso lento y progresivo, con exacerbaciones y remisiones, pudiendo permanecer meses o años. Las *manifestaciones bucales* varían desde áreas eritematosas, erosiones, ampollas y seudomembranas que cubren las áreas erosionadas localizadas con frecuencia en la mucosa gingival y en el paladar y con menor frecuencia en la mucosa labial, la lengua y mucosa yugal. Los síntomas comienzan cuando la ampolla se rompe originando escozor, ardor, dolor, sangrado y disfagia, lo cual dificulta la alimentación ocasionando la pérdida de peso corporal. Las *manifestaciones oculares* debutan siendo unilaterales y consisten en la aparición de conjuntivitis bilateral crónica y progresiva, acompañadas de fotofobia, ardor y lagrimeo. La primera lesión será una ampolla conjuntival, que ocasiona una erosión con secreción mucoide. Deja una cicatriz que se adhiere al fondo de saco conjuntival, formando bridas y sinequias, que se extienden de uno a otro párpado. La córnea se seca, se queratiniza y se vasculariza, formándose un *pannus*. En su evolución el PMM puede provocar ceguera.



Fig. 5.67 (Actas Dermo-Sifiliográficas).



Fig. 5.68 (Actas Dermo-Sifiliográficas).

### Diagnóstico.

- *Estudios inmunológicos.*
- *Histopatología:* ampollas subepiteliales.
- *IF.*

### Tratamiento.

- Primera línea: **corticoides** y sus derivados, en forma local y/o sistémica.
- Otras opciones terapéuticas: **dapsona, azatioprina, ciclofosfamida, metrotrexate.**

El propósito de este estudio retrospectivo fue investigar la eficacia de la terapia con **dapsona** en el tratamiento del *penfigoide de las membranas mucosas*. Se revisaron las historias clínicas de 29 pacientes a los que se les había diagnosticado penfigoide de las mucosas mediante análisis histológico de rutina e IF directa. Las características bucales se calificaron según la gravedad de la enfermedad de 1 a 3. Cada paciente fue asignado a uno de los 4 grupos según su respuesta a la terapia. Nueve pacientes fueron tratados con éxito solo con **corticosteroides tópicos**. Once pacientes con enfermedad moderada a grave que fueron tratados inicialmente con esteroides tópicos mostraron una mejoría mínima; después de agregar **dapsona**, 7 de los 11 tuvieron una resolución total de sus lesiones y 4 tuvieron una mejoría de más del 75%. Dos pacientes tuvieron que suspender la dapsona debido a los efectos secundarios. En este grupo de 20 pacientes con penfigoide de mucosas moderado a severo, el uso de **dapsona en combinación con corticosteroides tópicos** causó una resolución de las lesiones orales de más del 75% en todos los pacientes estudiados (Ciarrocca y Greenberg, 1999).

Se revisaron artículos sobre *penfigoide de las membranas mucosas*, publicados entre 2004 y 2005. Se comunicó una disminución de la glicosilación de la mucina en pacientes con penfigoide cicatricial ocular. Aún no se ha identificado un antígeno único en el penfigoide de la membrana mucosa oral. Se encontró un aumento de la expresión de la molécula de adhesión celular vascular y de la molécula de adhesión intercelular 1 en la piel de pacientes afectados por penfigoide de la membrana mucosa. Se identificaron LT autorreactivos a un epítopo del antígeno del penfigoide ampolloso de 180 kilodaltons en la sangre de algunos pacientes con penfigoide de la membrana mucosa. Se encontró IgA circulante contra un antígeno en el penfigoide de la membrana mucosa en aproximadamente el 20% de los pacientes. Se informó una mayor sensibilidad para la IF directa si las muestras de biopsia de piel se almacenaron durante 24 horas en solución

salina. La sensibilidad fue mayor que la IF indirecta en la piel dividida con sal y la inmunotransferencia. Se encontró que los pacientes con inicio más joven (< 60 años) de penfigoide cicatricial ocular tenían una evolución de la enfermedad similar a la de un grupo de mayor edad (> 70 años) pero presentaban deterioro visual a una edad más temprana. Se encontró que la **Ig intravenosa** como tratamiento del penfigoide cicatricial ocular era superior a los inmunosupresores convencionales, con menos efectos secundarios y un mejor resultado a largo plazo para detener la actividad de la enfermedad. La adición intraoperatoria de **mitomicina C** durante la reconstrucción del fórnix con membrana amniótica resultó en lograr un fórnix más profundo en el 83% de los pacientes con diversas conjuntivitis cicatrizantes. El trasplante de células epiteliales cultivadas de la mucosa oral en la deficiencia de células madre del limbo corneal fue exitoso en mejorar la agudeza visual y restablecer la transparencia corneal en el *penfigoide cicatricial ocular* (Eschle-Meniconi y col., 2005).

En una serie de 27 pacientes, el 67% fueron diagnosticados y referidos en los últimos 2 años. La mayoría en estadio 1 de Foster. De los pacientes, el 18,5% presentó *síndrome de Sjögren asociado*, con mala evolución: el 88,8% recibió **metotrexato**, el 74% lo utilizó como monoterapia y el 66% continuó con dicho tratamiento hasta el final. El 18,5% tuvo que combinar o rotar terapias, los fármacos utilizados fueron **micofenolato, azatioprina, ciclofosfamida, sirolimus, etanercept, rituximab**: el 29% utilizó **esteroides**. Sólo en 2 ojos se observó progresión de estadio. No hubo eventos adversos graves y el 37% presentó eventos adversos leves. Es fundamental iniciar precozmente la terapia inmunosupresora, siendo el **metotrexato** una buena alternativa inicial, debiendo intensificarse el tratamiento acorde a la progresión de la enfermedad (Smi-chowski y col., 2022).

El *penfigoide de la membrana mucosa ocular* (PMM) puede causar ceguera. Se indica **tratamiento inmunosupresor sistémico**. Los agentes inmunosupresores se eligen con un enfoque de “escalera”, comenzando con los medicamentos que tienen menos efectos secundarios. La **dapsone**, la **sulfapiridina/sulfasalazina** y la **azatioprina** tienen menos éxito en el control de la inflamación que el **micofenolato de mofetilo (MMF)** y el **metotrexato (MTX)**. La **ciclofosfamida** es el agente inmunosupresor más potente utilizado para el PMM ocular, pero debe usarse con precaución debido a los efectos adversos potencialmente mortales. La terapia con **inmunoglobulina intravenosa (Ig IV)** debe considerarse para los pacientes que son resistentes a la terapia inmunosupresora convencional, tienen efectos adversos significativos o contraindicaciones para la terapia convencional, o tienen una enfermedad de progresión rápida no controlada. Si la monoterapia con Ig IV no tiene éxito después de un período de  $\geq 1$  año, se sugiere una terapia con agentes biológicos, como **rituximab** o **medicamentos anti-TNF-α** (Sobolewska y col., 2013).

## 5. Penfigoide gestacional (fig. 5.69) (PG).

La *dermatosis ampollar autoimmune* es poco frecuente, con predisposición genética y se relaciona con el embarazo y período posparto, que no se relaciona con el virus Herpes 6. El penfigoide gestacional (PG) ocurre en 1 de cada 50.000 embarazos. Presenta una erupción vesículo-bullosa que generalmente se desarrolla en el segundo o tercer trimestre del embarazo, aunque puede aparecer clínicamente durante cualquier trimestre e incluso puede aparecer después del parto. Puede ocurrir en asociación con otras enfermedades autoinmunes, tumores trofoblásticos, mola hidatiforme y coriocarcinoma. La etiología podría relacionarse con autoanticuerpos contra la placenta. Son anticuerpos antimembrana basal, que induce el depósito de C3 a lo largo de la unión dermoepidérmica.

- Localización: tronco y extremidades. Es una erupción polimorfa y pruriginosa que presenta: *pápulas, ronchas, vesículas y ampollas*.

## PENFIGOIDE GESTACIONAL

Dermatosis autoinmunitaria poco frecuente con predisposición genética, en la cual actúan factores hormonales. Ocurre en el segundo o tercer trimestre de embarazo, con predominio en el tronco y en las extremidades.

Se caracteriza por una erupción polimorfa y pruriginosa con pápulas, ronchas, vesículas y ampollas.



Fig. 5.69 Penfigoide gestacional (slideshare).

## Epidemiología (fig. 5.70).

- 1 de 40.000 a 50.000 embarazos.
- Mujeres de 16 a 36 años.
- Mortalidad prenatal: 25 %.

## DATOS EPIDEMIOLOGICOS

- Se presenta en 1 de 40000 a 50000 embarazos, afecta con mayor frecuencia a mujeres de 16 a 36 años de edad.
- Existen casos aislados relacionados a mola y tumores trofoblásticos.
- La mortalidad prenatal es de 25%



Fig. 5.70 Epidemiología (slideshare).

## Etiología (fig. 5.71).

- Desconocida.
- Presenta Ac **BP180** anti- proteína del hemidesmosoma de placenta y membranas fetales.



Fig. 5.71 Etiopatogenia (slideshare).

### Clínica (fig. 5.72).

- Dermatosis diseminada en tronco (más en abdomen) y cara extensora de extremidades. Es polimorfa y pruriginosa. Presenta: pápulas, ronchas, vesículas y ampollas que se agrupan en placas.



Fig. 5.72 Clínica (slideshare).

### Diagnóstico.

- *Clínica.*
- *Histopatología:* ampollas subepidérmicas con edema e infiltrado inflamatorio con numerosos eosinófilos papilares y en el contenido ampollar. En las formas papular urticaria se puede ver *espongiosis eosinofílica*. Se ven ampollas entre las células basales y la membrana basal.
- *Laboratorio:* leucocitosis y eosinofilia.
- *Inmunopatología:* depósitos de C3 e IgG en la membrana basal y en piel se detectan anticuerpos IgG anti-antígeno del penfigoide ampollar o colágeno XVII.

### Diagnóstico diferencial.

- Penfigoide.
- Dermatitis herpetiforme.
- Otras dermatosis relacionadas con el embarazo.

### Tratamiento (figs. 5.73-5.74).

- Cuidados generales y antihistamínicos.
- Segunda línea: cetirizina, levoceterizina, loratadina.
- Prednisona.
- Dapsona.

### Tratamiento

- Cuidados generales y esperar la remisión espontánea del posparto.
- Antihistamínico de primera línea de 2 a 4 veces al día durante 10 a 14 días, reduciendo de manera progresiva.
- De segunda generación se recomienda cetirizina, levoceterizina y loratadina.



Fig. 5.73 (slideshare).

- Se requiere prednisona 40 mg/día con reducción progresiva.
- Algunas pacientes mejoran con dapsona o diaminodifenilsulfona 100 mg/día por el tiempo necesario.
- En casos persistentes se ha usado inmunglobulina IV, plasmaféresis, ciclosporina, ciclofosfamida, azatioprina, tetraciclina o biológicos.

Fig. 5.74 (slideshare).

### Casos persistentes:

- IgG.
- Plasmaféresis.
- Ciclosporina.
- Ciclofosfamina.
- Azatioprina.
- Tetraciclinas.
- Agentes biológicos.

Se informa de un caso de *penfigoide gestacional* que afectó a una mujer de 37 años en ambos embarazos. En su segundo embarazo no respondió a la *prednisolona oral* en dosis altas. Se la trató con éxito con *inmunoglobulina intravenosa* (2 g/kg en cada ciclo de infusión) como agente ahorrador de esteroides durante el período anterior y posterior al parto. El bebé nació en la semana 36 de gestación. No se observaron complicaciones ni para la madre ni para el bebé. Despues de suspender la inmunoglobulina intravenosa, se utilizó *azatioprina* (hasta una dosis de 1 mg/kg/día) para controlar adecuadamente su penfigoide gestacional (Chia Chin Gan y col., 2012).

## 6. Dermatosis IgA lineal.

La *dermatosis ampollar por IgA lineal* del adulto es un *desorden vesículo-ampollar autoinmune*, poco frecuente, caracterizado por la presencia de anticuerpos de IgA lineal en la membrana basal dirigidos contra diversas proteínas en la unión dermoepidérmica, entre ellas las proteínas de 97, 120, 200, 250 y 285 kD.

### Etiología.

Las infecciones y las penicilinas desencadenan muchos casos durante la infancia y la adultez. Se han sugerido también vancomicina, diclofenac, medicamentos antiinflamatorios no esteroides, captopril y litio como causas. El riesgo de enfermedad por depósitos lineales de IgA es mayor en pacientes que tienen enfermedad inflamatoria intestinal.

### Clínica (fig. 5.75).

Las *lesiones vesiculosa o ampollares* de la piel aparecen con frecuencia dispuestas formando racimos (patrón herpetiforme).

En los niños más pequeños, la cara y el periné están a menudo afectados, y con frecuencia se extiende a las extremidades, tronco, manos, pies y cuero cabelludo.

En los adultos, el tronco casi siempre está afectado, y a menudo compromete el cuero cabelludo, la cara y los miembros. Las lesiones suelen ser pruriginosas, y pueden producir ardor. La afectación de la mucosa es común en ambos grupos de edad. La remisión espontánea ocurre en la mayoría de los pacientes después de 3 a 6 años.



Fig. 5.75 Dermatosis IgA lineal (slideshare).

### Diagnóstico.

- *Clínica.*
- *Histopatología.*
- *IF:* se observan autoanticuerpos IgA contra varios antígenos presentes en la unión dermoepidérmica.

### Tratamiento.

- Suspensión de los fármacos causantes.
- Corticosteroides tópicos: enfermedad leve.
- Penicilina o eritromicina (niños).
- Dapsona.
- Sulfonamidas.
- Colchicina.

La *dermatosis ampollar lineal IgA* es una enfermedad vesículo-ampollar adquirida, subepidérmica, mediada por inmunoglobulinas. En este estudio observacional, descriptivo y retrospectivo, se describen las características clínicas, los tratamientos y la evolución de 17 pacientes con dermatosis ampollar lineal IgA. Dos niños habían sido vacunados 2 semanas antes del inicio de los síntomas, 2 habían presentado síntomas respiratorios bronco-obstructivos y 1 había recibido tratamiento antibiótico intravenoso. También observamos una asociación con hepatitis autoinmune en un paciente y alopecia areata en otro. Un niño tenía asociación con VACTERL. El diagnóstico se confirmó mediante histopatología e IF directa. Diecisésis pacientes fueron tratados con **dapsona**, que se asoció a **corticoides orales** en 8 casos y **corticoides tópicos** en dos. Destaca en esta serie la aparición de recidivas en la zona perioral coincidiendo con infecciones y vacunación (Díaz y col., 2019).

La *dermatosis ampollosa por inmunoglobulina A (IgA) lineal (BDLA)* es una enfermedad autoinmune con diversos desencadenantes. Se analizan las opciones de tratamiento a partir de una revisión bibliográfica de los tratamientos informados para brindar a los médicos una guía para el tratamiento de la BDLA. Se presenta un algoritmo para usar en el tratamiento de la BDLA (Madiha Khan y col., 2023).

## 7. Penfigoide anti-laminina gamma (anti-p200).

Penfigoide caracterizado por la presencia de autoanticuerpos contra una proteína no identificada de 200 kDa (p200) de la unión dermoepidérmica.

### Clínica (fig. 5.76).

Es una *enfermedad ampollar autoinmune subepidérmica*, adquirida y poco frecuente, con lesiones cutáneas polimórficas (ampollas, lesiones urticariales o cicatrices/milia) asociadas con el depósito de **IgG** en la membrana basal.

Las lesiones se localizan en las extremidades, el tronco, áreas palmoplantar y cefálica, así como en las mucosas.



Fig. 5.76 Penfigoide anti-laminina gamma (p200) (slideshare).

### Diagnóstico.

- *Clínica.*
- *IHQ.*
- *Electroforesis e IF:* los extractos dérmicos mostraron una banda proteica que corresponde a la laminina  $\gamma 1$ .
- *Inmunoblot.*
- *Histopatología.*

## Diagnóstico diferencial.

- Penfigoide ampollar (Lever).
- Penfigoide de las mucosas
- Epidermólisis ampollar adquirida.

El *penfigoide anti-p200* es una enfermedad ampollar subepidérmica autoinmune rara que se caracteriza por la presencia de anticuerpos circulantes de tipo IgG dirigidos contra la laminina gamma-1, una proteína de 200 kDa localizada en la lámina lúcida de la membrana basal. Se revisaron las características clínicas, histopatológicas e inmunológicas de los 2 primeros casos descritos en España. El penfigoide anti-p200 comparte hallazgos histopatológicos e inmunopatológicos con la epidermólisis ampollar adquirida, entidad principal en el diagnóstico diferencial. Sin embargo, su manejo sigue las mismas pautas que las utilizadas para el penfigoide ampollar. El diagnóstico se confirma mediante inmunotransferencia, que es una técnica compleja y disponible en pocos centros. Proponemos la detección IHQ de colágeno tipo IV en el suelo de la ampolla, combinada con técnicas estándar de IF, como una alternativa sencilla y accesible para diferenciar el penfigoide anti-p200 de la epidermólisis ampollar adquirida (García Diez y col., 2017).

## Tratamiento.

- Prednisona.
- Dapsona
- Tetraciclinas.
- Ciclosporina.
- Minociclina.
- Colchicina.
- Azatioprina.

Los tipos de *dermatosis ampollar autoinmune subepidérmica* (AIBD) se clasifican según el cuadro anatomoclínico y el antígeno diana. Se ha identificado una nueva entidad: el *penfigoide anti-p200*. Un hombre de 82 años consultó por una erupción ampollar pruriginosa profusa refractaria a los tratamientos estándar para el penfigoide ampollar. El examen de IF directa de una biopsia de piel reveló depósitos lineales de IgG y de C3 en la unión dermoepidérmica, pero la detección mediante ELISA de anticuerpos anti-BP180 y anti-BP230 circulantes fue negativa. La prueba de IF indirecta de la piel cortada reveló un depósito de anticuerpos IgG4 en el lado dérmico. La inmunotransferencia fue negativa para un extracto dérmico, pero mostró un anticuerpo dirigido contra un antígeno epidérmico de 200 kD. Finalmente se realizó un diagnóstico de penfigoide anti-p200 y el paciente fue tratado con éxito con **dapsona** (Munsch y col., 2011).

Los numerosos aspectos clínicos del penfigoide anti-p200 no están bien caracterizados. Se incluyó en el análisis cualitativo un total de 68 estudios elegibles que comprendían 113 pacientes con penfigoide anti-p200, donde hubo una edad media de aparición de 65,5 años. Todos los pacientes presentaron bullas/vesículas y el 54,3% tenía placas de urticaria. Se observó similitud

con el penigoide ampolloso en el 66,1% de los casos, pero también afectación palmoplantar (51,4%), cefálica (40,3%) y mucosa (38,5%), además del desarrollo frecuente de cicatrices/milia (15,7%). Se detectaron autoanticuerpos contra laminina  $\gamma 1$  recombinante en el suero del 73,1% de los pacientes. La psoriasis estuvo presente en el 28,3% de los pacientes con penigoide anti-p200. En conclusión, el diagnóstico de penigoide anti-p200 puede sospecharse cuando se desarrolla una enfermedad ampollosa autoinmune subepidérmica en un grupo de edad más joven, junto con una distribución acral y cefálica significativa y afectación mucosa (Kridin y Ahmed, 2019).

## 8. Lupus bulloso o ampollar.

El *lupus eritematoso sistémico bulloso* (LESB) es una enfermedad ampollar subepidérmica autoinmune secundaria a la presencia de *autoanticuerpos contra el colágeno VII de la membrana basal*. Es considerada una variante de lupus eritematoso sistémico (LES), siendo infrecuente.

### Epidemiología.

La incidencia anual es de 0,26 por millón en adultos, siendo incluso más raro en la población pediátrica. Afecta a mujeres en edad fértil.

### Etiopatogenia.

- Autoinmune: presencia de *autoanticuerpos contra el colágeno VII*, localizado en la unión dermoepidérmica (UDE). La presencia de estos auto-anticuerpos produciría una activación de la cascada inflamatoria mediada por complemento, lo que a su vez llevaría al reclutamiento de neutrófilos, con consecuente proteólisis y separación de la UDE.

### Clínica (fig. 5.77).

Se caracteriza por una erupción aguda de *vesículas o bullas* tensas sobre piel eritematosa o sana sobre áreas fotoexpuestas y asociada a compromiso mucoso en el 50% de los casos. Las lesiones evolucionan a *erosiones costrosas* que curan sin cicatriz, pudiendo dejar máculas hipopigmentadas residuales.



Fig. 5.77 Lupus bulloso o ampollar (medigraphic).

### Diagnóstico.

- *Histopatología*: presencia de una ampolla subepidérmica con abundantes neutrófilos. Existe además un infiltrado inflamatorio que puede estar acentuado en las papilas dérmicas o bien encontrarse distribuido “en banda” bajo la membrana basal.
- *IF directa*: depósito lineal o granular de todas las clases de Iggs y complemento en la UDE.

### Tratamiento.

- Dapsona.
- Corticoides.
- Inmunosupresores.

Se informó sobre el caso de una mujer de 40 años con lupus eritematoso sistémico (LES) que desarrolló una erupción ampollar grave en las zonas expuestas al sol. La manifestación ampollar se asoció con un brote de serologías lúpicas, mientras que las manifestaciones previas de la enfermedad estaban inactivas. Debido a la intolerancia previa a muchos fármacos, se le administró **metotrexato oral** (10 mg/semana). La administración del fármaco fue seguida de una resolución rápida y completa de las lesiones cutáneas. Cinco meses después desarrolló una nefritis lúpica de clase III (Malcangi y col., 2003).

El lupus eritematoso sistémico ampollar (LES) es una enfermedad vesículo-ampollar mediada por autoanticuerpos que afecta a pacientes con LES. La autoinmunidad en el LES se caracteriza por la presencia de anticuerpos circulantes anticolágeno tipo VII. Los pacientes con LES suelen presentar múltiples vesículas y ampollas tensas y llenas de líquido transparente que recubren las placas eritematosas edematosas. La biopsia de piel de los pacientes con LES muestra ampollas subepidérmicas con numerosos neutrófilos y sólo eosinófilos ocasionales. Además, el examen de IF mostró un depósito lineal de IgG, IgA, C3 y C1q a lo largo de la zona de la membrana basal. Los pacientes con LES tratados con **corticosteroides** no experimentan una mejora notable de forma constante, mientras que la **dapsona** generalmente mejora drásticamente la

condición de la piel. Se informó que bastantes casos de LES se trajeron con éxito con otros **fármacos inmunosupresores**. Por lo tanto, una revisión exhaustiva del tratamiento del LES sería beneficiosa para curar la enfermedad (Duan et al., 2015).

## Referencias

- Ahmed AR. Intravenous immunoglobulin therapy for patients with bullous pemphigoid unresponsive to conventional immunosuppressive treatment. *J Am Acad Dermatol* 45:825-35, 2001.
- Amagai M et al. A randomized double-blind trial of intravenous immunoglobulin for pemphigus. *J Am Acad Dermatol* 60:595-603, 2009.
- Bardella MT et al. Longterm remission in patients with dermatitis herpetiformis on a normal diet. *Br J Dermatol* 149:968-71, 2003.
- Baum S et al. The role of IV Ig treatment in severe pemphigus vulgaris. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 20:548-552, 2006.
- Beissert S et al. A comparison of oral methylprednisolone plus azathioprine or mycophenolate-mofetil for the treatment of pemphigus. *Arch Dermatol* 142:1447-54, 2006.
- Bosch-Amate X et al. Anti-Desmocollin Autoantibodies in Autoimmune Blistering Diseases. *Front Immunol* 12:740820, 2021.
- Caproni M et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of dermatitis herpetiformis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 23:633-8, 2009.
- Cianchini G et al. Treatment of severe pemphigus with rituximab: report of 12 cases and a review of the literature. *Arch Dermatol* 143:1033-1038, 2007.
- Ciarrocca KN, Greenberg MS. A retrospective study of the management of oral mucous membrane pemphigoid with dapsone. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 88(2):159-63, 1999.
- Díaz S et al. Dermatosis ampollosa lineal por IgA: una serie de 17 casos. *Actas Dermosifiliogr* (Ed. Inglesa) 110(8):673-680, 2019.
- Duan L et al. Tratamiento del lupus eritematoso sistémico ampollar. *J Inmunol Res* 167064, 2015.
- Enginneer L, Ahmed AR. Role of intravenous immunoglobulin in the treatment of bullous pemphigoid: analysis of current data. *J Am Acad Dermatol* 44:83-88, 2001.
- Eschle-Meniconi ME et al. Mucous membrane pemphigoid: an update. *Curr Opin Ophthalmol* 16(5):303-7, 2005.
- Ferrari S et al. Gene therapy approaches for epidermolysis bullosa. *Clin Dermatol* 23:430-436, 2005.
- Firooz A et al. Role of thiopurine activity in the safety and efficacy of azathioprine in the treatment of pemphigus vulgaris. *Arch Dermatol* 144: 1143-1147, 2008.
- Fry L et al. Long term follow up of dermatitis herpetiformis with and without dietary gluten withdrawal. *Br J Dermatol* 107:631-40, 1982.
- García-Diez A et al. *Actas Dermosifiliogr* 108(1):e1-e5, 2017.
- Jessop S, Khumalo NP. Pemphigus: a treatment update. *Am J Clin Dermatol*, 9: 147-154, 2008.

- Joly P et al. A single cycle of rituximab for the treatment of the severe pemphigus. *N Engl J Med* 357:545-552, 2007.
- Khan M, Park L, Skopit S: Management options for linear immunoglobulin A (IgA) bullous dermatosis: A literature review. *Cureus* 15(3):e36481, 2023.
- Khumalo NP et al. A systematic review of treatments for bullous pemphigoid. *Br J Dermatol* 138:385-89, 2002.
- Khumalo NP. Management of bullous pemphigoid. recommendations for immunomodulatory treatments. *Am J Clin Dermatol* 5:319-26, 2004.
- Kianfar N et al. Rituximab en el tratamiento de la epidermólisis ampollar adquirida: una revisión sistemática. *J Clin Aesthet Dermatol* 17(7):24-36, 2024.
- Kim JH, Kim SC. Epidermolysis bullosa acquisita. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 27 (10):1204-1213, 2013.
- Kridin K et al. Epidermólisis ampollosa adquirida: una revisión exhaustiva. *Autoinmune Rev* 18(8):786-795, 2019.
- Kridin K, Ahmed AR. Anti-p200 Pemphigoid: a systematic review. *Front Immunol* 10:2466, 2019.
- Le Roux-Villet C, Prost-Squarcioni C. Epidermolysis bullosa acquisita: literature review. *Ann Dermatol Venereol* 138(3):228-246, 2011.
- Malcangi G et al. LES ampolloso: respuesta al metotrexato y relación con la actividad de la enfermedad. *Lupus* 12(1):63-6, 2003.
- Mavilio F et al. Correction of junctional epidermolysis bullosa by transplantation of genetically modified epidermal stem cells. *Nat Med* 12:1397-1402, 2006.
- Mitsuhashi Y, Hashimoto I. Genetic abnormalities and clinical classification of epidermolysis bullosa. *Arch Dermatol Res* 295: S29-S33, 2003.
- Munsch C et al. Pénfigo anti-p200: una respuesta espectacular a la dapsona. *Ann Dermatol Venereol* 138(11):739-42, 2011.
- Rose E et al. Intravenous dexamethasone-cyclophosphamide pulse therapy in comparison with oral methylprednisolone-azathioprine therapy in patients with pemphigus: results of a multi-center prospectively randomized study. *J Dtsch Dermatol Ges* 3:200-206, 2005.
- Smichowski AM et al. Penfigoide cicatricial ocular: ¿Metotrexato como tratamiento inicial? *Reumatol Clin (Ed. inglesa)* 18(1):30-32, 2022.
- Sobolewska B et al. Tratamiento médico actual del penfigoide de las mucosas oculares. *Surf ocular* 11(4):259-66, 2013.
- Stanley J. Pénfigo. En: Fitzpatrick. Dermatología en Medicina General. Buenos Aires: Ed. Médica Panamericana.
- Stüssel P et al. El propranolol es una opción eficaz de tratamiento tópico y sistémico para la epidermólisis ampollosa adquirida experimental. *J Invest Dermatol* 140(12):2408-2420, 2020.
- Thomas I et al. Treatment of generalized bullous pemphigoid with oral tetracycline. *J Am Acad Dermatol* 28:74-77, 1993.
- Wong T et al. Potential of fibroblast cell therapy for recessive dystrophic epidermolysis bullosa. *J Invest Dermatol* 128:2179-2189, 2008.

# CAPÍTULO 6

## INFECCIONES CUTÁNEAS

Son afecciones frecuentes de la piel. Sus manifestaciones son variables y tienen un amplio espectro de diagnósticos diferenciales.

### 1. Impétigo (fig. 6.1).

Es una infección superficial contagiosa y frecuente de la piel, producida por *Staphylococcus aureus* (SA) (70-80%), *Streptococcus pyogenes* (SP) (15-20%) o ambos (15%). Puede presentarse en forma *ampollar* o no ampollar.

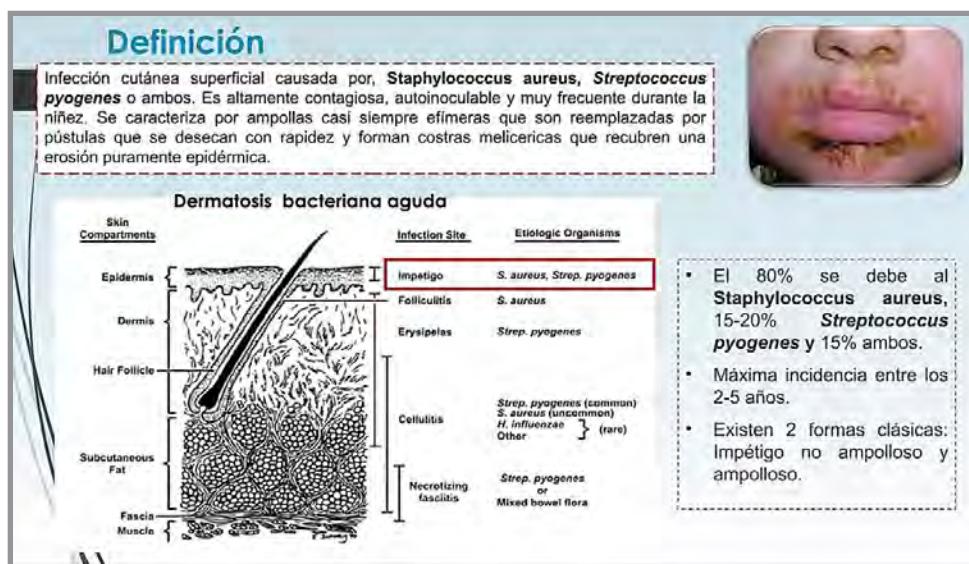


Fig. 6.1 Impétigo (slideshare).

## Epidemiología (fig. 6.2).

Es más frecuente en la infancia (2-5 años). Clases sociales bajas. Se extiende por contacto directo interpersonal.

*Factores predisponentes:* clima cálido, humedad elevada, mala higiene, dermatitis atópica u otras dermatosis pruriginosas, traumatismos.



Fig. 6.2 Epidemiología (slideshare).

## Etiopatogenia (fig. 6.3).

El *impétigo no ampollar* es la forma más frecuente y constituye el 70-80 % de los casos. El patógeno más habitual de ambas variedades de impétigo es el *Staphylococcus aureus* (SA).

El *impétigo ampollar* se debe a *Streptococcus* β-hemolítico del grupo A (SBHGA). Se debe a la producción local de toxinas exfoliativas (ETA, ETB) por el fago grupo II del SA que actúan como proteasas sobre la proteína desmosómica (**desmogleína 1**) y escinden su dominio extracelular, lo que induce una acantólisis dentro de la capa granular de la epidermis que produce la ampolla.

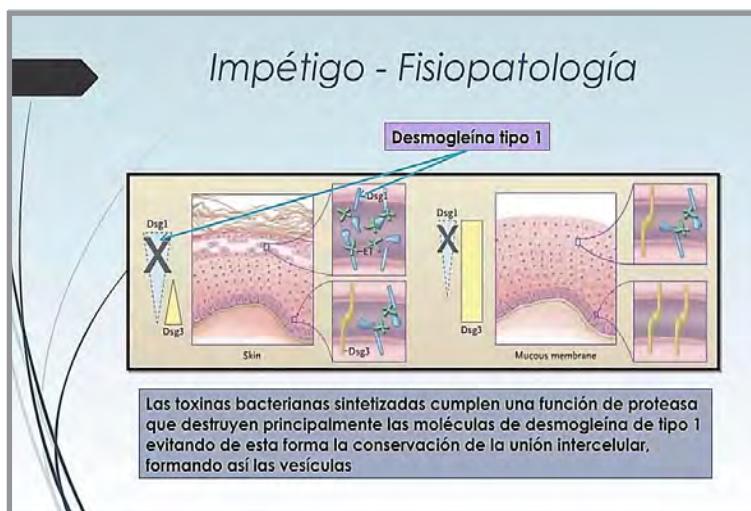


Fig. 6.3 Fisiopatología (slideshare).

## Clasificación (figs. 6.4-6.5).

- **Primario:** asienta sobre piel sana, cerca de orificios naturales.
- **Secundario:** se localiza sobre dermatosis preexistentes.
- **Contagioso (vulgar):** estreptocóccico. Puede desarrollar glomerulonefritis aguda. Costoso.
- **Ampollar (bulloso):** estafilocóccico.troso



Fig. 6.4 Clasificación (slideshare).

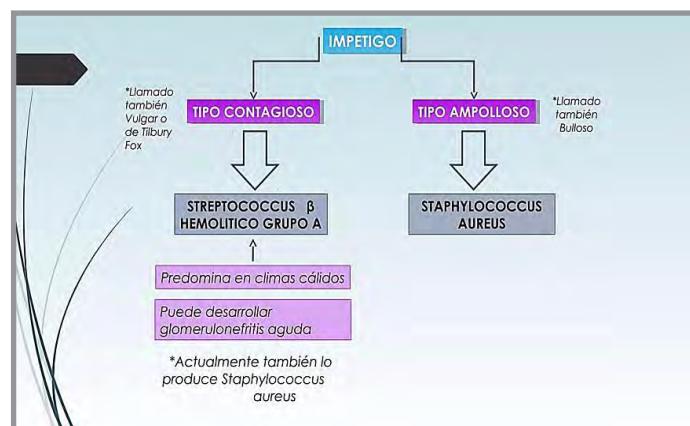


Fig. 6.5 Clasificación (slideshare).

## Clínica (figs. 6.6 a 6.11).

### a. Lesiones iniciales:

- **Impétigo no ampollar (70%):** pápulas eritematosas que evolucionan a vesículas o pústulas. Se ve en cara y extremidades.
- **Impétigo ampollar:** vesículas pequeñas que evolucionan a ampollas superficiales.

### b. Lesiones tardías:

- **Impétigo no ampollar:** erosiones con costras amarillentas.
- **Impétigo ampollar:** ampollas fláccidas grandes que al romperse forman collaretes con escamas. Se presentan en cara, tronco, nalgas, periné y grandes pliegues.



Fig. 6.6 Clínica (slideshare).

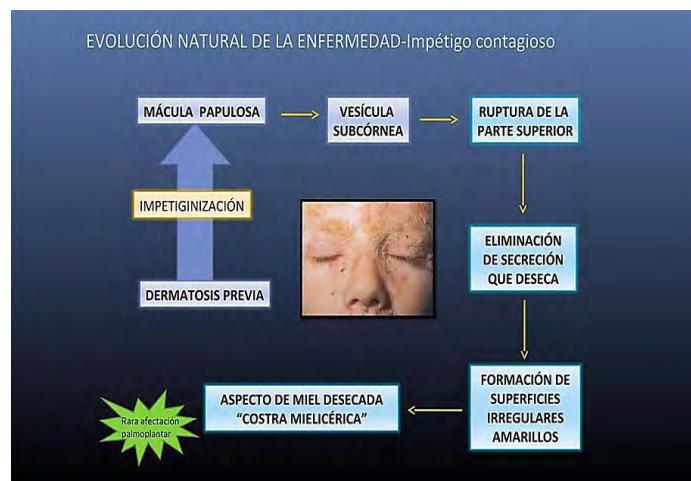


Fig. 6.7 Evolución (slideshare).

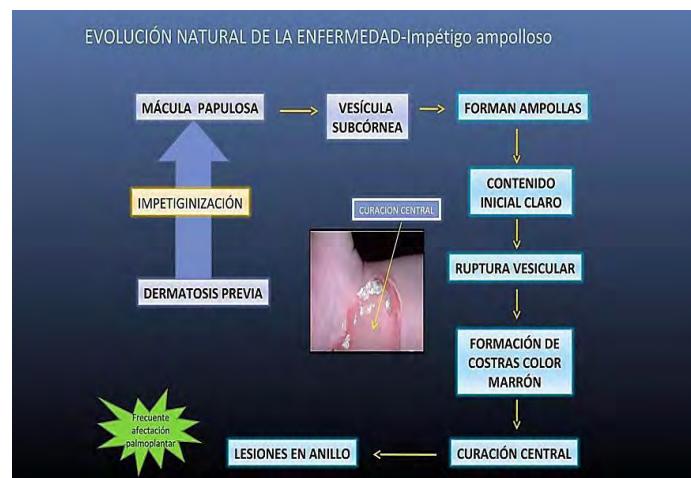


Fig. 6.8 Evolución (slideshare).



Fig. 6.9 Clínica: impétigo primario (slideshare).



Fig. 6.10 Clínica: impétigo secundario (slideshare).



Fig. 6.11 Clínica (slideshare).

### Diagnóstico (fig. 6.12).

#### - Impétigo no ampollar:

- **Clínico:** no requiere estudio microbiológico excepto en fallas del tratamiento, recurrencia o inmunosupresión.

**- Impétigo ampollar:**

- *Clínico.*
- *Histopatología.*

**Confirmación:**

- *Tinción de Gram.*
- *Cultivo.*



**Fig. 6.12 Diagnóstico** (slideshare).

**Diagnóstico diferencial (fig. 6.13).**

**Impétigo no ampollar:**

- Picaduras de insectos.
- Dermatosis eccematosa.
- Herpes simple.
- Candidiasis.

**Impétigo ampollar:**

- Picaduras de insectos.
- Quemaduras térmicas.
- Dermatitis por contacto aguda.
- Herpes simple.
- Eritema multiforme.
- Mastocitosis cutánea difusa.
- Dermatosis ampollares autoinmunes.



Fig. 6.13 Diagnóstico diferencial (slideshare).

### Tratamiento (fig. 6.14).

#### a. Tópico.

- Agua D'Alibour (fomentos).
- Mupirocina 2%
- Ácido fusídico 2%

#### b. Sistémico.

- Cefalexina.
- Cefadroxilo.
- Amoxicilina-clavulánico.
- Clindamicina.
- Trimetoprima-sulfametoxazol.
- Penicilinas.



Fig. 6.14 Diagnóstico diferencial (slideshare).

El *impétigo* afecta aproximadamente a 162 millones de niños en todo el mundo en un momento dado. La falta de consenso sobre la estrategia de tratamiento más eficaz para el impétigo y la creciente resistencia a los antibióticos siguen impulsando la investigación de opciones de tratamiento más nuevas y alternativas. Se incluyeron 10 estudios que involucraron a 6.651 participantes e informaron sobre 9 tratamientos en el análisis final. La mayoría de los ensayos clínicos se centraron en el impétigo no ampollar o no lo especificaron. En entornos no endémicos, la **crema de ozenoxacina al 1%** pareció tener la base de evidencia más sólida en comparación con la **retapamulina** y una nueva formulación de **minociclina**. En entornos endémicos, el **cotrimoxazol oral** y la inyección de **bencilpenicilina G benzatínica** fueron igualmente eficaces en el tratamiento del impétigo grave (Gahlawat y col., 2021).

El tratamiento de las lesiones localizadas se puede lograr mediante *antibióticos tópicos*. Los *antibióticos orales* se reservan para la enfermedad extensa. La creciente resistencia antimicrobiana a las terapias existentes ha generado preocupación. La gestión de los antimicrobianos, lograda mediante el uso responsable de antibióticos, es una medida importante para reducir la resistencia bacteriana. Se ha informado de resistencia bacteriana a los antimicrobianos que se utilizan habitualmente para tratar el impétigo. La gestión de los antimicrobianos es fundamental para optimizar los resultados de los pacientes y prevenir el desarrollo de resistencia. Los profesionales sanitarios deben conocer los patrones de resistencia local en el impétigo para ayudar a orientar la terapia. El uso de alternativas antibióticas tópicas más nuevas, seguras y eficaces como tratamiento de primera línea debería ser un paso importante en la gestión de los antimicrobianos (Schachner y col., 2020).

La **ozenoxacina** es un nuevo antibiótico que se utiliza para tratar el impétigo no ampollar. El objetivo de este estudio es evaluar la eficacia microbiológica y clínica de la crema tópica de ozenoxacina al 1% después de un tratamiento de 5 días dos veces al día en pacientes pediátricos con impétigo. La ozenoxacina tópica tiene una gran eficacia en el tratamiento del impétigo en pacientes pediátricos. La rápida aparición de la respuesta clínica y microbiológica llevó a considerar a este antibiótico como una nueva opción de eficacia para el tratamiento del impétigo (Gatto y col., 2023).

Se presenta una revisión de las manifestaciones clínicas, diagnóstico y tratamiento de las principales infecciones cutáneas bacterianas, así como del diagnóstico y tratamiento de las heridas punzantes y mordeduras sobreinfectadas. Las bacterias más prevalentes en las infecciones cutáneas son *Staphylococcus aureus* y *Streptococcus pyogenes*. El tratamiento suele ser empírico, ya que los estudios microbiológicos solo se recomiendan en determinadas circunstancias o en ausencia de mejoría con las terapias habituales. Las infecciones cutáneas superficiales pueden tratarse con antisépticos locales o antibióticos (**mupirocina o ácido fusídico**). El tratamiento sistémico suele reservarse para pacientes con enfermedad extensa o grave o con otros factores de riesgo. El tratamiento sistémico depende de la bacteria infectante sospechosa, siendo la **penicilina, amoxicilina, amoxicilina-ácido clavulánico y las cefalosporinas** de primera o segunda generación los fármacos más utilizados. El uso de **clindamicina o cotrimoxazol** sólo se recomienda tras enfermedad grave, recaídas o antecedentes epidemiológicos claros (Conejo Fernández y col., 2016).

El *impétigo* es la infección bacteriana cutánea más frecuente en niños de dos a cinco años de edad. Hay dos tipos principales: *no ampollar* (70% de los casos) y *ampollar* (30% de los casos). El impétigo no ampollar es causado por *Staphylococcus aureus* o *Streptococcus pyogenes*, y se caracteriza por costras de color miel en cara y extremidades. El impétigo afecta principalmente a

la piel o infecta secundariamente picaduras de insectos, eczema o lesiones herpéticas. El impétigo ampollar que es causado exclusivamente por *S. aureus*, produce ampollas grandes y flácidas y es más probable que afecte las zonas intertriginosas. Ambos tipos suelen resolverse en 2 o 3 semanas sin dejar cicatrices, y las complicaciones son poco frecuentes, siendo la más grave la glomerulonefritis postestreptococcica. El tratamiento incluye antibióticos tópicos como **mupirocina, retapamulina y ácido fusídico**. La terapia antibiótica oral se puede utilizar para el impétigo con grandes ampollas o cuando la terapia tópica no es práctica. **Amoxicilina/clavulanato, dicloxacilina, cefalexina, clindamicina, doxiciclina, minociclina, trimetoprima/sulfametoxazol y macrólidos** son opciones, pero la **penicilina** no lo es (Hartman-Adams y col., 2014).

### Evolución y complicaciones.

El **impétigo** es un proceso benigno y autolimitado. Si no se trata, suele remitir en 3 a 6 semanas sin cicatrización. El riesgo de glomerulonefritis postestreptococcica no se ve afectado por el tratamiento y es mayor para ciertos subtipos de estreptococos.

## 2. Ectima.

Es una infección dermohipodérmica por *Streptococcus pyogenes* o *Staphylococcus aureus* que afecta a las piernas (impétigo profundo no ampollar). Presenta **pústulas** que generan **úlceras en “sacabocados”** de evolución lenta. Se curan dejando cicatriz.



Fig. 6.15 Ectima (slideshare).

### Epidemiología.

- *Factores de riesgo:* edad temprana, linfedema en miembros inferiores, mala higiene, inmunosupresión, excoriaciones, desnutrición, alcoholismo.

### Etiopatogenia.

Se debe a la infección primaria por **SBHGA**, o a la sobreinfección de una ulceración preexistente o de una picadura de insecto exoriada.

### Clínica (fig. 6.16).

La lesión cutánea inicial es la formación de una *vesico-pústula* que crece en el transcurso de días y origina una *costra hemorrágica*. Posteriormente, se desarrolla una úlcera de aspecto “en sacabocados” y de base necrótico-purulenta. Suele manifestarse con pocas lesiones y en extremidades inferiores. Las lesiones tardan en curarse y dejan *cicatrices*.



Fig. 6.16 Ectima (Dermis.net).

### Diagnóstico.

- *Clínica.*
- *Cultivo y tinción de Gram.*

### Diagnósticos diferenciales.

- Ectima gangrenoso.
- Úlceras por vasculitis o vasculopatías.
- Impétigo.

### Tratamiento.

- Agua de D'Alibour (fomentos).
- Cefalexina.
- Cefadroxilo.
- Amoxicilina-clavulánico.
- Clindamicina.
- Trimetoprima-sulfametoazol.

Las infecciones de piel y partes blandas son una causa frecuente de consulta en los centros de atención primaria de la salud. Los datos de la epidemiología local de estas infecciones son escasos; el *Staphylococcus aureus* y el *Streptococcus pyogenes* son los principales agentes etiológicos. La emergencia, en los últimos años, de cepas de *S. aureus* meticilino resistentes provenientes de la comunidad y *S. pyogenes* resistentes a eritromicina plantea controversia en la elección del tratamiento empírico inicial. Trata el manejo clínico, especialmente el diagnóstico y tratamiento, de las infecciones de piel y partes blandas de origen bacteriano provenientes de la comunidad en pacientes inmunocompetentes (Consenso de infecciones de tejidos blando en niños, 2014).

### Complicaciones.

Las lesiones suelen contaminarse por **SA**. Es rara la presencia de síntomas generales, bacteriemia o complicaciones como celulitis y osteomielitis.

## 3. Celulitis.

La *celulitis* es una infección cutánea aguda, que compromete dermis profunda y tejido celular subcutáneo.

### Etiología (fig. 6.17 a 6.22).

- Los gérmenes causales más frecuentes son **SBHA** y **SA**. Otros estreptococos de los grupos B, C o G son también etiologías habituales.
- Otros gérmenes: clostridium, pseudomonas, aspergillus.

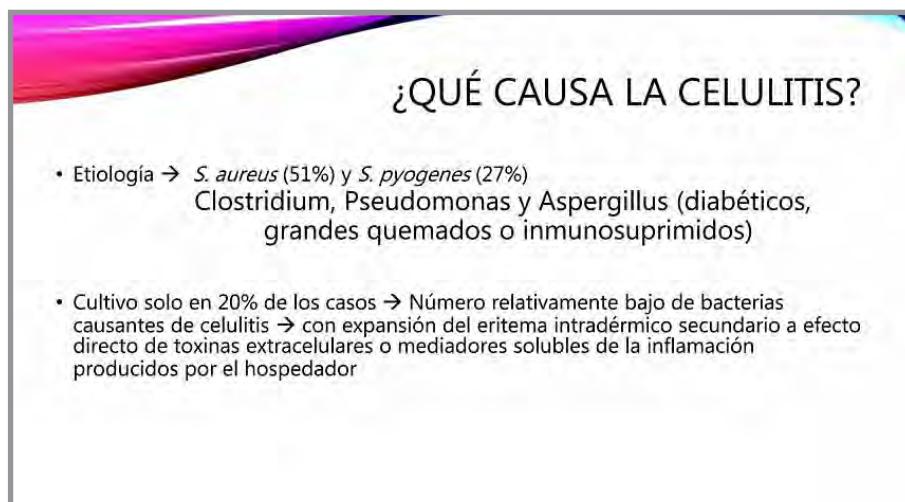


Fig. 6.17 Etiología (slideshare).

¿QUÉ CAUSA LA CELULITIS?	
Agentes Causales de la Celulitis	
Presentación Clínica	Organismo
Celulitis típica	Streptococcus pyogenes
Celulitis típica + formación de pus	Staphylococcus aureus
Mordedura de Gato o perro	Pasteurella multocida
Exposición a aguas dulces	Aeromonas hydrophila
Exposición a aguas saladas	Vibrio vulnificus
Fasceitis necrotizante	Clostridium perfringens
Manipuladores de carnes y pescados	Erysipelothrix

Fig. 6.18 Etiología (slideshare).

CELULITIS ESTAFILOCOCICAS	
• Se dispersa desde una infección central circunscrita:	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Absceso</li> <li>• Foliculitis</li> <li>• Furúnculo</li> <li>• Carbúnculo</li> <li>• Cuerpo extraño infectado (p. ej., astilla, prótesis o catéter IV)</li> </ul>
• El <b>MRSA</b> está sustituyendo con rapidez al <b>MSSA</b> como agente causal tanto en pacientes hospitalizados como extrahospitalarios → <b>59% de los casos</b>	
• Las infecciones estafilococicas cutáneas recurrentes son más frecuentes en individuos con eosinofilia e IgE sérico alto (Síndrome de Job) y entre los portadores nasales de estafilococos.	

Fig. 6.19 Celulitis estafilocóccicas (slideshare).

CELULITIS ESTREPTOCOCICAS	
• Proceso difuso de diseminación rápida	
• Con frecuencia, concomitante con linfangitis y fiebre	
• Las recurrentes en extremidades inferiores puede ser causada por microorganismos del grupo A, C o G en relación con:	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Estasis venosa crónica</li> <li>• Venectomy de la safena para la intervención quirúrgica de derivación coronaria</li> </ul>

Fig. 6.20 Celulitis estreptocóccicas (slideshare).



Fig. 6.21 Celulitis estreptocóccicas (slideshare).



Fig. 6.22 Otras bacterias (slideshare).

## Epidemiología.

- *Factores de riesgo*: úlceras, lesiones por rascado y/o otras dermatosis. Es importante considerar las heridas punzantes tanto secundarias a procedimientos médicos (ej.: venoclisis) como de otra índole (por ejemplo, *piercing*, abuso de drogas intravenosas).

## Clínica (fig. 6.23).

*Placa* eritematosa, edematosas, caliente, dolorosa, con ausencia de límites netos (a diferencia de la erisipela). En su superficie se observan *ampollas*, *púrpura* y *áreas de necrosis*. Hay compromiso del estado general: fiebre, astenia, escalofríos. Linfadenopatías regionales.

- *Localización*: más frecuente en miembros inferiores; le siguen: miembros superiores, cabeza, cuello, tronco y abdomen. Las lesiones localizadas en la extremidad cefálica presentan más riesgo debido a su mayor capacidad de diseminación y llegada al SNC.



Fig. 6.23 Clínica (slideshare).



Fig. 6.24 Clínica (slideshare).

## Diagnóstico.

- *Clínica.*
- *Laboratorio:* neutrofilia y aumento de reactantes de fase aguda.

## Diagnósticos diferenciales (fig. 6.25):

- Infecciosos: herpes simple, herpes zoster, absceso cutáneo, fascitis necrotizante, citomegalovirus, parvovirus B19, fúngicos, parásitos.
- Inflamatorios: medicamentosos, dermatitis de contacto, angioedema, eritema nudoso.
- Vasculares: estasis venosas, lenfedema, trombosis venosa profunda, tromboflebitis superficial.
- Neoplásicos: carcinoma erisipeloide, enfermedad de paget, linfoma, leucemia.
- Misceláneos: picadura de insectos, reacción de cuerpo extraño, síndrome compartimental.

Diagnósticos diferenciales			
Infecciosos	Inflamatorios	Vasculares	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Herpes simplex</li> <li>• Herpes zóster</li> <li>• Absceso cutáneo</li> <li>• Faescitis necrotizante</li> <li>• Citomegalovirus</li> <li>• Parvovirus B19</li> <li>• Fúngicos</li> <li>• Parasitos</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Reacciones medicamentosas</li> <li>• Dermatitis de contacto</li> <li>• Angioedema</li> <li>• Eritema nodoso</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Estasis venosa, hematomas</li> <li>• Linfedema</li> <li>• Trombosis venosa profunda</li> <li>• Tromboflebitis superficial</li> </ul>	
Neoplásicos		Miscláneos	
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Carcinoma erisipeloide</li> <li>• Enfermedad de Paget</li> <li>• Linfoma</li> <li>• Leucemia</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Picaduras de insectos</li> <li>• Reacción de cuerpo extraño o posterior a inyecciones</li> <li>• Síndrome compartimental</li> </ul>	

Fig. 6.25 Diagnósticos diferenciales (slideshare).

### Tratamiento (figs 6.26 a 6.31).

#### Bases terapéuticas.

- Tratamiento con antimicrobianos:  $\beta$  lactámicos, cefalosporinas anti-estafilocóccicas.
- Hospitalización.
- Manejo de los factores de riesgo: antifúngicos tópicos para el intertrigo.

#### 1. Celulitis no purulenta.

##### a. Celulitis no purulenta/no SAMR

- Dicloxacilina.
- Cefadroxilo.
- Clindamicina.
- Cefazolina.
- Nafcilina.

##### b. Celulitis no purulenta- $\beta$ hemolíticos/SAMR.

- Clindamicina.
- Amoxicilina+trimetoprim/sulfametoxazol.
- Amoxicilina+doxiciclina.
- Amoxicilina+minociclina
- Linezolid.
- Tedizolid.

## 2. Celulitis purulenta.

- Clindamicina.
- Trimetoprim/sulfametoxazol.
- Doxiciclina.
- Minociclina.
- Linezolid.
- Tedizolid.
- **Incisión y drenaje.**

Bases terapeúticas		
A	B	C
<p><b>Tratamiento con antimicrobianos de elección</b></p> <p>β-lactámico estable a β-lactamasas de <i>S. aureus</i> (cloxacilina o amoxicilina-ácido clavulánico) o cefalosporinas antiestafilocóccicas (cefazolina).</p> <p><b>En caso de alergia a β-lactámicos,</b> utilizar cefazolina, eritromicina o clindamicina.</p>	<p><b>Considerar hospitalización</b></p> <p>Se debe considerar la hospitalización en pacientes con cuadros severos o en los que <b>no se pueda asegurar</b> un tratamiento adecuado en forma ambulatoria</p>	<p><b>Manejo de los factores de riesgo</b></p> <p><b>Antifúngicos tópicos para manejo del intertrigo</b> (clotrimazol, miconazol, ciclopirox u otro con cobertura sobre <i>Candida albicans</i> y en crema).</p> <p>Control de obesidad, manejo de la insuficiencia venosa y/o edema.</p>

Fig. 6.26 Bases terapéuticas (slideshare).

Celulitis No Purulenta - No SAMR		
Medicamento	Dosis de adulto	Dosis en niños >28 días
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dicloxacilina</li> <li>• Cefadroxilo</li> <li>• Clindamicina</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 500mg c/6 h V.O</li> <li>• 500mg c/12 h V.O</li> <li>• 300-450mg c/6-8 h V.O</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 25-50 mg/kg/d en 4 dosis</li> <li>• 25-50 mg/kg/d en 3 - 4 dosis</li> <li>• 20-30 mg/kg/d en 4 dosis</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cefazolina</li> <li>• Oxacillina</li> <li>• Clindamicina</li> <li>• Nafcilina</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 1 - 2 g c/8 h I.V</li> <li>• 2 g c/4h I.V</li> <li>• 600 - 900mg c/8 h I.V</li> <li>• 2 g c/4 h I.V</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 100 mg/kg/d en 3-4 dosis</li> <li>• 150 - 200 mg/kg/d en 4-6 dosis</li> <li>• 25 - 40 mg/kg/d en 3-4 dosis</li> <li>• 150 - 200 mg/kg/d en 4-6 dosis</li> </ul>

Fig. 6.27 Celulitis no purulenta/no SAMR (slideshare).

<b>Celulitis No Purulenta - <math>\beta</math>-hemolíticos/SAMR</b>	
<b>Medicamento(s)</b>	<b>Dosis de adulto</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Clindamicina</li> <li>• Amoxicilina+Trimetoprim/sulfametoxazol</li> <li>• Amoxicilina+Doxiciclina</li> <li>• Amoxicilina+Minociclina</li> <li>• Linezolid</li> <li>• Tedizolid</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 300-450mg V.Oc/8 h</li> <li>• [500mg V.O c/8 h] + [160 mg/800mg c/12 h]</li> <li>• [500mg V.Oc/8 h] + [100mg V.O c/12 h]</li> <li>• [500mg V.O c/8 h] + [200 mg/d, luego 100mg V.O c/12 h]</li> <li>• 600mg V.O c/12 h</li> <li>• 200 mg/dia V.O</li> </ul>

Fig. 6.28 Celulitis no purulenta- $\beta$  hemolíticos/SAMR (slideshare).

<b>Celulitis Purulenta - SAMR-AC (V.O)</b>	
<b>Medicamento(s)</b>	<b>Dosis de adulto</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Clindamicina</li> <li>• Trimetoprim/sulfametoxazol</li> <li>• Doxiciclina</li> <li>• Minociclina</li> <li>• Linezolid</li> <li>• Tedizolid</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 300 - 450 mg 3-4 veces al día</li> <li>• 160 - 320 mg + 800-1,600mg 2 veces al día (forte)</li> <li>• 100 mg 2 veces al día</li> <li>• 200 mg al día, luego 100mg 2 veces al día</li> <li>• 600 mg 2 veces al día</li> <li>• 200 mg 1 vez al día</li> </ul>

Fig. 6.29 Celulitis purulenta/SARM-AC (VO) (slideshare).

<b>Celulitis Purulenta - SAMR-AC (I.V)</b>	
<b>Medicamento(s)</b>	<b>Dosis de adulto</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Vancomicina</li> <li>• Daptomicina</li> <li>• Tigeciclina</li> <li>• Linezolid</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 15-20 mg/kg dosis cada 8-12 h (máx 2 g/dosis)</li> <li>• 4 mg/kg 1 vez al día; si bacteriemia: 6 mg/kg/d</li> <li>• 100 mg al día por una vez, luego 50mg c/12 h</li> <li>• 600mg 2 veces al día</li> </ul>

Fig. 6.30 Celulitis purulenta/SARM-AC (IV) (slideshare).

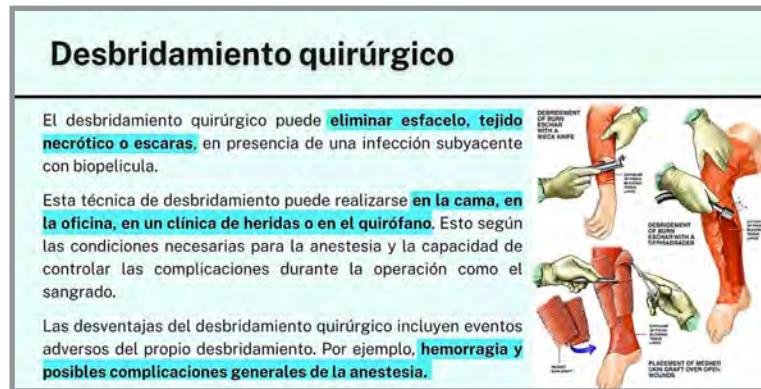


Fig. 6.31 Desbridamiento quirúrgico (slideshare).

La *celulitis* presenta buena respuesta al tratamiento antibiótico oral. En casos de inmunodepresión, cuadros severos, afectación facial o falta de respuesta al tratamiento oral, se requiere hospitalización y tratamiento parenteral. Las infecciones dermohipodérmicas agudas no necrotizantes son procesos infecciosos que incluyen la *erisipela* y la *celulitis infecciosa*, y están causadas principalmente por estreptococos β-hemolíticos del grupo A. Los miembros inferiores se ven afectados en más del 80% de los casos y los factores de riesgo son la alteración de la barrera cutánea, el linfedema y la obesidad. El diagnóstico es clínico y en un contexto típico observamos una placa inflamatoria aguda con fiebre, linfangitis, adenopatías y leucocitosis. La bacteriología no suele ser útil debido a la baja sensibilidad o la positividad tardía. En caso de presentaciones atípicas, la erisipela debe distinguirse de la fascitis necrotizante y la trombosis venosa aguda. La **flucloxacilina** y la **cefradina** siguen siendo la primera línea de tratamiento. La recurrencia es la principal complicación, por lo que el tratamiento correcto de los factores de riesgo es crucial (Rodríguez y col., 2021).

Se analiza el uso de **bencilpenicilina** intravenosa además de **flucloxacilina** intravenosa que daría como resultado una respuesta clínica más rápida en pacientes con celulitis de miembros inferiores. Se hizo un ensayo controlado aleatorizado en el que participaron 81 pacientes con celulitis de miembros inferiores que requerían antibióticos intravenosos. La principal medida de resultados fue el número medio de dosis de antibióticos necesarias hasta obtener una respuesta clínica. El número medio de dosis necesarias fue de 8,47 (intervalo de confianza (IC) del 95%: 7,09 a 9,86) en el grupo combinado de **bencilpenicilina** y **flucloxacilina**. Este estudio no aporta evidencia que respalde la adición de bencilpenicilina intravenosa a la flucloxacilina intravenosa en el tratamiento de la celulitis de miembros inferiores (Leman y Mekherjee, 2005).

El *S. aureus* resistente a la **meticilina** asociado a la comunidad (SAMR-CA) es el organismo más común aislado en infecciones cutáneas purulentas. Los antibióticos no suelen ser beneficiosos para los abscesos cutáneos y las directrices nacionales no recomiendan la cobertura del SAMR-CA para la celulitis, excepto la celulitis purulenta, que es poco común. A pesar de esto, los antibióticos dirigidos al SAMR-CA se prescriben comúnmente y cada vez más para las infecciones cutáneas, quizás debido, en parte, a la falta de evidencia experimental entre los pacientes con celulitis. Realizamos un ensayo aleatorizado, multicéntrico, doble ciego, controlado con placebo desde 2007 hasta 2011. Inscribimos a pacientes con celulitis, sin abscesos, con síntomas durante <1 semana y sin diabetes, inmunosupresión, enfermedad vascular periférica u hospitalización.

Todos los participantes recibieron **cefalexina**. Además, cada uno fue asignado aleatoriamente a **trimetoprima-sulfametoxazol o placebo**. Proporcionamos 14 días de antibióticos e instruimos a los participantes para que continuaran la terapia durante  $\geq 1$  semana, y luego la suspendieran 3 días después de que sintieran que la infección estaba curada. Se inscribieron 153 participantes y 146 tenían datos de resultados para el análisis por intención de tratar. La mediana de edad fue de 29 años, con un rango de 3 a 74 años. De los participantes de la intervención, 62/73 (85%) se curaron frente a 60/73 controles (82%), una diferencia de riesgo del 2,7% (intervalo de confianza del 95%, -9,3% a 15%;  $P = 0,66$ ). Ninguna covariable predijo la respuesta al tratamiento, incluida la colonización nasal por SAMR y la purulencia en el momento de la inscripción. Entre los pacientes con diagnóstico de **celulitis** sin absceso, la adición de **trimetoprima-sulfametoxazol a la cefalexina** no mejoró los resultados generales ni por subgrupo (Pallin et al., 2013).

Se estudió la eficacia de los distintos regímenes antibióticos en la era de la infección por *Staphylococcus aureus* resistente a la **meticilina** (SARM) adquirida en la comunidad. Se incluyeron pacientes ambulatorios con infecciones cutáneas no complicadas que presentaban celulitis, abscesos de más de 5 cm de diámetro (menos grandes en los niños más pequeños) o ambos. Los pacientes se incluyeron en 4 centros de estudio. Todos los abscesos se sometieron a incisión y drenaje. Los pacientes fueron asignados aleatoriamente en una proporción de 1:1 para recibir **clindamicina o trimetoprima-sulfametoxazol (TMP-SMX)** durante 10 días. El resultado primario fue la curación clínica entre 7 y 10 días después de finalizar el tratamiento. Se incluyeron 524 pacientes (264 en el grupo de clindamicina y 260 en el grupo de TMP-SMX), incluidos 155 niños (29,6%). Ciento sesenta pacientes (30,5%) tenían un absceso, 280 (53,4%) tenían celulitis y 82 (15,6%) tenían una infección mixta, definida como al menos una lesión de absceso y una lesión de celulitis. Se aisló *S. aureus* de las lesiones de 217 pacientes (41,4%); los aislamientos en 167 (77,0%) de estos pacientes fueron SAMR. La proporción de pacientes curados fue similar en los dos grupos de tratamiento en la población por intención de tratar (80,3% en el grupo de **clindamicina** y 77,7% en el grupo de **TMP-SMX**). No se encontraron diferencias significativas entre **clindamicina** y **TMP-SMX**, con respecto a la eficacia o al perfil de efectos secundarios, para el tratamiento de infecciones cutáneas no complicadas, incluyendo celulitis y abscesos (Miller y col., 2015).

La **celulitis de las piernas** es una infección bacteriana frecuente de la piel y el tejido subyacente. Comparamos la penicilina profiláctica en dosis bajas con placebo para la prevención de la celulitis recurrente. Se realizó un ensayo controlado, aleatorizado y doble ciego en el que participaron pacientes con dos o más episodios de celulitis en las piernas que fueron reclutados en 28 hospitales del Reino Unido e Irlanda. Se reclutaron 274 pacientes. Las características iniciales fueron similares en ambos grupos. El tiempo medio hasta la primera recurrencia de la celulitis fue de 626 días en el **grupo de penicilina** y de 532 días en el **grupo placebo**. Durante la fase de profilaxis, 30 de 136 participantes en el grupo de penicilina (22%) tuvieron una recurrencia, en comparación con 51 de 138 participantes en el grupo placebo (37%), lo que arroja un número necesario a tratar para prevenir un episodio recurrente de celulitis de 5 (IC del 95%, 4 a 9). Durante el período de seguimiento sin intervención, no hubo diferencias entre los grupos en la tasa de una primera recurrencia (27% en ambos grupos). En pacientes con celulitis recurrente en las piernas, la **penicilina** fue eficaz para prevenir ataques posteriores durante la profilaxis, pero el efecto protector disminuyó progresivamente una vez que se suspendió la terapia farmacológica (Thomas y col., 2013).

#### 4. Erisipela (fig. 6.32).

La *erisipela* es una infección cutánea aguda en placas, que afecta epidermis y dermis papilar con un importante compromiso linfático.

- La erisipela consiste en una inflamación cutánea aguda, en placas, que afecta a las capas más superficiales de la piel (epidermis y dermis papilar) y cuyo diagnóstico es fundamentalmente clínico.

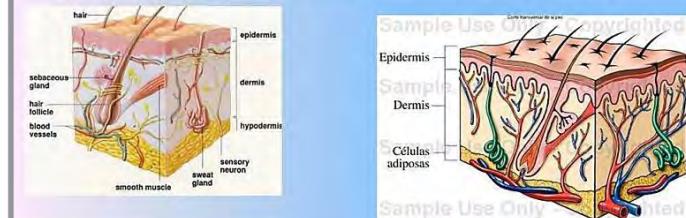


Fig. 6.32 Erisipela (slideshare).

#### Epidemiología.

- *Factores predisponentes*: edad (más de 60 años), obesidad, diabetes, inmunodepresión, alcoholismo y patologías por estasis venoso y linfático.

#### Etiopatogenia (fig. 6.33).

Está causada, sobre todo, por **SBHGA**, y en ocasiones, por los grupos G, B, C y D. Más raramente, por SA, sobre todo en pacientes con trastornos de la circulación linfática o traumas penetrantes.

#### PATOGENIA

- Los estreptococos piógenos penetran en la piel a través de pequeñas erosiones y heridas consecutivas a traumatismos o intervenciones quirúrgicas.

Puede constituir una complicación de obstrucciones linfáticas de carácter congénito (enfermedad de Milroy) o iatrogénica en injertos de la vena safena.

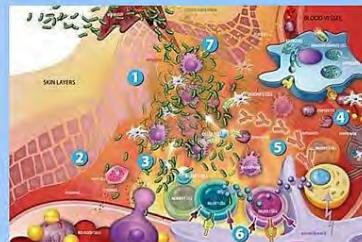


Fig. 6.33 Etiopatogenia (slideshare).

### Clínica (fig. 6.34).

- *Placa eritemato-edematosas*: bordes delimitados, bien definidos (signo del escalón), caliente, tensa e indurada, de superficie brillante, con aspecto de piel de naranja y consistencia pastosa, que crece progresivamente de forma centrífuga (incubación: 2 a 5 días).
- Síntomas generales: fiebre, malestar, escalofríos, cefalea, náuseas y vómitos. Pueden evidenciarse linfadenopatías regionales con o sin linfangitis. En ocasiones, en la superficie de la *placa*, también se desarrollan *vesículas, ampollas, púrpura y pequeñas áreas de necrosis hemorrágica*. Cuando la infección se resuelve, se puede observar descamación e hiperpigmentación post-inflamatoria.
- *Localización*: con mayor frecuencia en miembros inferiores y en segundo lugar el rostro, pero puede presentar cualquier localización. Las puertas de entrada: traumatismos, heridas cortantes, intertrigos y onicomicosis. En numerosas ocasiones, las soluciones de continuidad son pequeñas y pueden pasar inadvertidas.



Fig. 6.34 Cuadro clínico (slideshare).

### Diagnóstico.

- *Clínica*.
- *Laboratorio*: leucocitosis a expensas de elevación de los neutrófilos, elevación de la proteína C reactiva y aumento de la velocidad de eritrosedimentación.
- *Cultivos*.
- *Histopatología*: infiltración de neutrófilos que afecta la dermis. Hay edema y dilatación vascular (fig. 6.35).

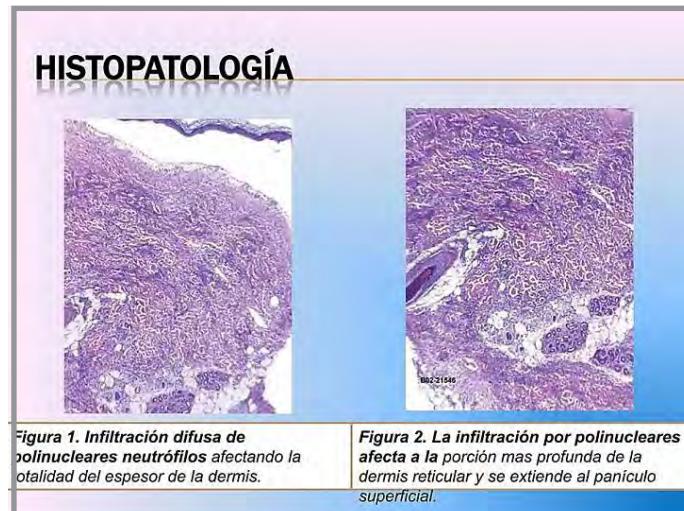


Fig. 6.35 Histopatología (slideshare).

#### Diagnósticos diferenciales (fig. 6.36).

- Celulitis.
- Dermatitis de contacto.
- Angioedema.
- Urticaria gigante.
- Paniculitis.
- Eritema polimorfo.
- Herpes zoster.
- Lupus eritematoso erisipeloide.



Fig. 6.36 Diagnóstico diferencial (slideshare).

### Tratamiento (figs. 6.37-6.38).

- Reposo, miembro elevado.

#### - Tratamiento local:

- Compresas (soluciones: salina, permanganato de potasio, sulfato de zinc. Cremas antibióticas. Desbridamiento quirúrgico.

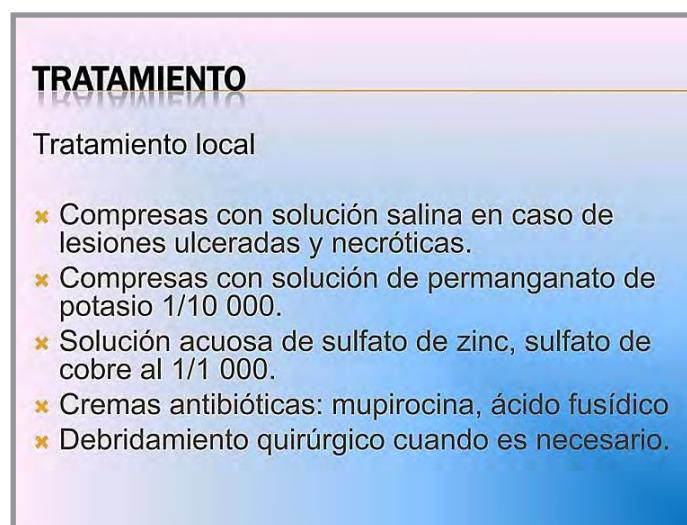


Fig. 6.38 Tratamiento local (slideshare).

### Tratamiento sistémico.

- Penicilina cristalina

- Fenoximetilpenicilina o penicilina V.

- Cefalotina.

- Ampicilina.

- Fenoximetilpenicilina o penicilina V.

- Ante sospecha SA, cefalexina y hasta resultados de cultivos, asociar clindamicina.

#### - Casos de alergia:

- Clindamicina.

- Vancomicina.

- Eritromicina.

## TRATAMIENTO SISTÉMICO

- ✖ Penicilina cristalina 2 millones de unidades IV c /4h por 7 días.
- ✖ **Alternativas:**
  - Cefalotina 1gr IV c/8 h por 7 días
  - Ampicilina sulbactam 1.5 gr IV c/6 h por 7 días
- ✖ **En caso de alergia a la penicilina utilizar:**
  - De elección: Clindamicina 600 mg IV c/8 h por 7 días
  - Segunda opción: Vancomicina 1gr IV c/12 por 7 días
  - Tercera opción: Eritromicina 500 mg c/6h por 7 días

Fig. 6.39 Tratamiento sistémico (slideshare).

La *erisipela* es una infección dermohipodérmica aguda (no necrosante) de origen bacteriano, principalmente estreptococo beta hemolítico del grupo A. Afecta a los miembros inferiores en más del 80% de los casos y los factores de riesgo identificados son la alteración de la barrera cutánea, el linfedema y la obesidad. El diagnóstico es clínico y se basa en la asociación de una placa inflamatoria aguda con fiebre, linfangitis, adenopatías y leucocitosis. La bacteriología no suele ser útil debido a su baja sensibilidad o a su positividad tardía. En las formas atípicas, la erisipela debe distinguirse de la fascitis necrosante y de la trombosis venosa aguda. La **penicilina** sigue siendo el tratamiento de referencia, aunque se pueden utilizar nuevos fármacos, dado su perfil farmacodinámico. La recurrencia es la principal complicación, siendo crucial el tratamiento correcto de los factores de riesgo (Caetano y Amorín, 2005).

### 5. Foliculitis (figs. 6.39-6.40).

La *foliculitis* bacteriana es una infección superficial o profunda del *folículo piloso*. Es una *pápula eritematosa* que forma una *pústula central*. Si compromete todo el folículo y el tejido circundante se forma un *forúnculo*.

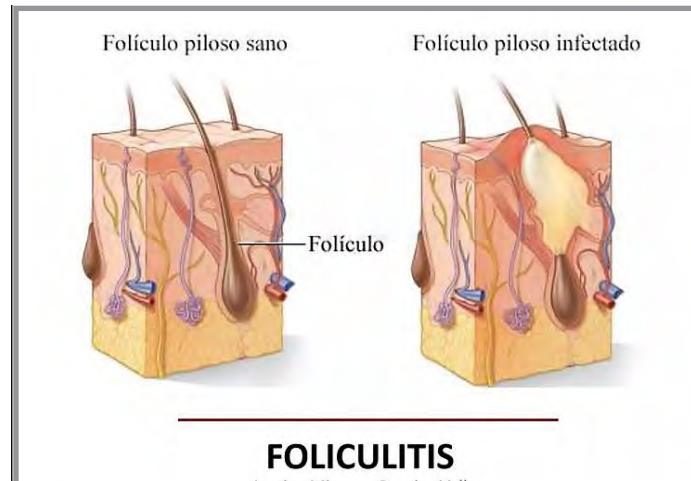


Fig. 6.39 Foliculitis (slideshare).



Fig. 6.40 Foliculitis (slideshare).

### Epidemiología.

- *Factores predisponentes*: oclusión, roce, maceración e hiperhidratación de la piel, afeitado y depilación, uso tópico de corticoides, climas húmedos y cálidos, dermatitis atópica y diabetes.

### Etiopatogenia (fig. 6.41).

El *Sthaphylococcus aureus* (SA) es la causa infecciosa más común. También puede deberse a bacterias *Gram negativas* en pacientes con acné vulgar tratados con antibióticos orales, o a *Pseudomonas*, por el uso de bañeras para hidromasajes o piscinas mal cloradas.

## AGENTE ETIOLOGICO

- *Staphylococcus aureus* (más común)
- *Pseudomonas aeruginosa* (por contacto con superficies contaminadas)

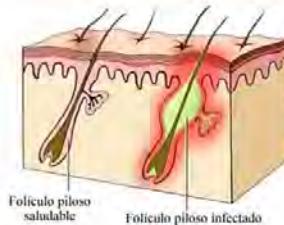


Fig. 6.41 Agente etiológico (slideshare).

## Clínica (fig. 6.42).

La foliculitis compromete áreas pilosas, en especial de la cara, cuero cabelludo, tórax, axilas y nalgas. Se manifiesta con *pústulas pequeñas* (1 a 4 mm) o *pápulas costrosas* sobre una base eritematosa. Estas suelen aglomerarse y curarse sin dejar cicatriz.

## Cuadro clínico

- Pústulas (mms), a nivel de cada folículo
- Color amarillento
- Se abren y dejan salir una gota de pus, al secarse formará una costra melicérica.



Fig. 6.42 Clínica (slideshare).

**1. Foliculitis de la barba:** crónica, recidivante, rebelde al tratamiento.

**2. Foliculitis de la nuca:** se inicia con pústulas que coalescen y forman plastrones, sin dolorosas y presentan falata de pelo.

Se inicia con pústulas que coalescen y forman plastrones, sin dolorosas y presentan falata de pelo.

## Diagnóstico.

- Clínica.
  - Tinción de Gram y cultivo bacteriano.

## Diagnósticos diferenciales (fig. 6.43).

- Impétigo simple.
  - Acné vulgar.
  - Rosácea.
  - Pseudofoliculitis de la barba.
  - Foliculitis eosinofílica.
  - Pustulosis transitorias del recién nacido.
  - Queratosis pilar.
  - Acné.
  - Tiña.



Fig. 6.43 Diagnóstico diferencial (slideshare).

## Tratamiento.

**a. Tópico.**

- Agua D'Alibour.
  - Mupirocina 2%
  - Ácido fusídico 2%

## b. Sistémico.

- Clindamicina.
  - Trimetoprima-sulfametoazol.
  - Antimicóticos

La *foliculitis* por *Malassezia spp* (MF), causada principalmente por *Malassezia furfur*, se caracteriza clínicamente por una erupción acneiforme que expresa pápulas y pústulas foliculares, predominantemente en el tronco. El diagnóstico de MF requiere la confirmación de la presencia de levaduras en el folículo piloso. El tratamiento de elección es tópico u oral con azoles. Presentamos 2 casos de foliculitis por *Malassezia spp* de distribución atípica en pacientes inmunodeprimidos. La MF es una entidad frecuente pero de baja sospecha diagnóstica. Los pacientes inmunodeprimidos pueden manifestar características clínicas atípicas en áreas no seborreicas, lo que implica dificultad diagnóstica. La biopsia y el examen directo son fundamentales para corroborar la etiología en pacientes con inmunodepresión o con presentación no clásica (Marín Hernández y col., 2022).

## 6. Absceso, forúnculo y ántrax.

- **Abscesos:** colecciones de contenido purulento que comprometen la dermis profunda y la hipodermis.
- **Forúnculo:** afecta el complejo pilo-sebáceo. Forma un nódulo doloroso, firme y eritematoso que crece para formar un absceso fluctuante.
- **Ántrax:** colección contigua de forúnculos. Asociación estafilo-estreptococcica.

### Epidemiología.

Los forúnculos ocurren en los adolescentes y adultos jóvenes.

- **Factores predisponentes:** portador crónico de SA, contacto estrecho con personas afectadas, diabetes, obesidad, falta de higiene e inmunodeficiencias primarias (enfermedad granulomatosa crónica).

### Etiopatogenia.

El agente causal habitual es el **SA**. En raras ocasiones, en área anogenital, pueden intervenir *bacterias anaerobias*. En abscesos se asocian estafilococos y estreptococos.

### Clínica.

- **Abscesos:** colecciones inflamatorias de material purulento localizadas. Pueden ocurrir en cualquier lugar de la piel. *Absceso caliente:* doloroso, pulsátil, edematoso, con enrojecimiento periférico y colección central reblandecida.

Síntomas generales: fiebre, cefalea, escalofríos, insomnio, anorexia.

Síntomas locales: rubor, tumor, calor, dolor. Fluctuación.

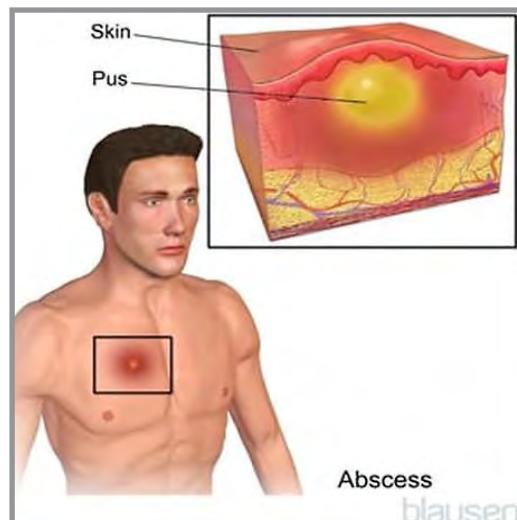


Fig. 6.44 Absceso (slideshare).

Diagnóstico	
<b>Cuadro clínico</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Induración rojiza, dolorosa, urente</li> <li>Uno o más pelos cuya raíz aparece rodeada de una pustulita</li> <li>Dolor local</li> <li>Ulceración que segregá inicialmente líquido sanguinolento y posteriormente pus abundante</li> <li>Cefalea, anorexia, malestar general, fiebre, constipación.</li> <li>Cráter de bordes políciclicos, blando, color violáceo</li> </ul>	
<b>Prevención</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Aseo personal y tratamiento de las enfermedades de base.</li> </ul>	

Fig. 6.45 Absceso caliente (slideshare).

- **Forúnculos:** abscesos inflamatorios agudos de los folículos pilosos individuales y del tejido circundante.
- **Localización:** cara, cuello, axilas, nalgas, muslos y periné. Suelen comenzar como nódulos duros, dolorosos y eritematosos, que aumentan paulatinamente de tamaño hasta producir dolor y fluctuación.
- **Forunculosis:** lesiones múltiples o recurrentes, se asocia a estados de portador crónico de SA.
- **Ántrax:** colección de forúnculos que se extienden en la profundidad del tejido celular subcutáneo y se unen entre sí. Suelen apreciarse trayectos fistulosos en la superficie y ulcerarse. Se observa en zonas de piel más gruesa: nuca, dorso y muslo. Suele haber síntomas generales. Tarda en curarse y deja cicatriz.

## Diagnóstico.

- *Clínica.*
- *Tinción de Gram y cultivo de la lesión.*

## Diagnósticos diferenciales.

- Rotura de un quiste epidermoide o piloso.
- Hidradenitis supurativa.
- Acné noduloquístico.

## Tratamiento.

- **Local:** calor- fomentos, analgésicos, drenaje o cirugía, antibióticos locales.

### - **Quirúrgico:**

- Incisión, drenaje. Cultivo. Antibiograma.

### - **Sistémico:**

- Cefalexina.
- Cefadroxilo.
- Amoxicilina-clavulánico.
- Clindamicina o TMS.

Conducta
A. <b>Medidas generales</b>
B. <b>Sistémico</b>
✓ <b>Antibioticoterapia sistémica</b>
C. <b>Local</b>
✓ <b>Médico:</b> Proceso de Induración o Formación (no delimitado, no hay pus)
1) Fomentos tibios (compresas humedecidas en Solución de Acetato de Alúmina o de Plomo)
2) Analgésicos
3) Antibióticos locales
4) Investigación y Tratamiento de la Diabetes
✓ <b>Quirúrgico:</b> Proceso Delimitado y Fluctuación
1. Incisión y Drenaje
2. Toma de Cultivo y Antibiograma
3. Explorar la cavidad para evitar tabiques y bridas
4. Desinfección
5. Colocar un tubo de drenaje y retirar progresivamente
6. Enzimoterapia (acerla el proceso de cicatrización)
7. Punciones Aspiradoras Diagnósticas e Inyección de Antibióticos (fines estéticos, cuando el absceso se localiza en la cara.)

Fig. 6.46 Tratamiento (slideshare).

## Complicaciones.

El *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina adquirido en la comunidad (SARM-AC) se ha convertido en un problema cada vez mayor para personas jóvenes sanas. En la actualidad, constituye la causa más frecuente de infección purulenta de la piel y de los tejidos blandos.

### - Indicadores clínicos para sospechar SAMR-AC:

- Infección pulmonar y de piel concomitantes.
- Presencia de foliculitis periumbilical localizada.
- Dolor excesivo.
- Otros casos de forunculosis familiar en los últimos meses

La *forunculosis* es la manifestación más frecuente de la infección por SARM-AC. Estas lesiones pueden evolucionar hacia grandes abscesos, celulitis o placas necróticas. Con menos frecuencia, se aprecia impétigo, SEPE y foliculitis, y en ocasiones se producen complicaciones potencialmente mortales: shock séptico, SST y fascitis necrosante.

## 7. Enfermedad estreptocóccica perianal.

### Etiopatogenia.

Enfermedad de localización perianal producida por el **SBHGA**, también llamada “celulitis estreptocóccica perianal” o “dermatitis estreptocóccica fisurada perianal”.

### Epidemiología.

Afecta niños menores de 4 años. Puede ser precedida por una faringitis o acompañada de un brote de psoriasis en gotas, pero muchas veces se trata de portadores asintomáticos.

### Clínica.

- *Localización*: presenta una zona eritematosa, brillante, macerada e incluso descamada, de límites bien definidos, adyacente a la zona perianal con posible extensión a nalgas. En ocasiones, se presentan también fisuras perianales.

- *Síntomas*: prurito y exudado en zona perianal, trastornos en el ritmo defecatorio y/o incontinencia por rebosamiento, y rectorragia en un tercio de los casos. No se acompaña de afectación del estado general. La evolución puede ser crónica, recidivante y durar varios meses.



**Fig. 6.47 Enfermedad estreptocócica perianal (slideshare).**

### **Diagnóstico.**

- *Clínica.*
- *Cultivo.*

### **Diagnósticos diferenciales.**

- Dermatitis del pañal.
- Psoriasis.
- Dermatitis seborreica.
- Candidiasis.
- Oxiuriasis.
- Enfermedad inflamatoria intestinal.

### **Tratamiento.**

- a. Tópico:* mupirocina.
- b. Sistémico:*
  - Fenoximetilpenicilina.
  - Penicilina V.
  - Eritromicina.
  - Macrólidos.
  - Amoxicilina oral con ácido clavulánico.

Se investigó la eficacia de la **penicilina** en comparación con la **cefuroxima** para la dermatitis perianal causada por *Streptococcus pyogenes* beta-hemolítico del grupo A (GABHS). Se asignó al azar a niños de 1 a 6 años de edad con signos y síntomas de dermatitis perianal y un hisopado anal positivo a tratamiento con penicilina o cefuroxima y se los reevaluó clínicamente el día 3 y al final del tratamiento (cefuroxima, día 7; penicilina, día 10). Se inscribieron pacientes y se los asignó aleatoriamente a recibir tratamiento con penicilina (n=18) o cefuroxima (n=17). El tratamiento con penicilina fue inferior al de cefuroxima, lo que llevó a la finalización prematura del estudio después de consultar con el comité de ética. La **cefuroxima** fue más efectiva que la penicilina y por lo tanto debe considerarse como el tratamiento de elección para la dermatitis perianal por GABHS (Navarini Meury y col., 2008).

La **dermatitis estreptocócica perianal (DSP)** es una enfermedad dermatológica infecciosa pediátrica que afecta predominantemente a niños pequeños, y que es causada más comúnmente por *estreptococos beta-hemolíticos del grupo A (GABHS)*. Aunque el cuadro clínico de un eritema bien delimitado es muy característico, la DSP a menudo se diagnostica erróneamente durante largos períodos de tiempo y los pacientes son sometidos a tratamientos para una variedad de diagnósticos diferenciales. El diagnóstico se realiza mediante un hisopado de la región afectada que se envía para análisis microbiológico con la pregunta específica para GABHS, o una prueba rápida de estreptococos. Los antibióticos sistémicos como **penicilina, eritromicina, macrólidos** complementados con ungüentos antisépticos o antibióticos tópicos, son el tratamiento de elección. La duración del tratamiento debe ser de al menos 14 días o, incluso mejor, 21 días, y debe estar dictada por la curación clínica y microbiológica (Herbst, 2003).

Un estudio prospectivo de 50 niños con infección perianal por estreptococo betahemolítico y trastornos relacionados identificó la piel perianal edematosa y el agrietamiento al separar las nalgas, que formaba fisuras múltiples superficiales, como rasgos característicos de dicha infección, y confirmó el valor del cultivo de piel en su diagnóstico. El tratamiento con **amoxicilina oral con ácido clavulánico** y un ungüento tópico que contenía **bacitracina** fue eficaz en todos los pacientes (Wright y Trasero, 1994).

Más del 80% de los casos son niños  $\leq 7,0$  años de edad con trastornos de la defecación, dolor perianal, prurito local, sangrado rectal o fisura y un enrojecimiento perianal claramente delimitado. La perianitis se asocia con una faringo-amigdalitis estreptocócica en aproximadamente uno de cada cinco casos. El tiempo hasta el diagnóstico es  $\geq 3$  semanas en el 65% de los casos. Las recurrencias ocurren dentro de los  $3\frac{1}{2}$  meses en aproximadamente el 20% de los casos. En el 63% de los casos se produce un estado faríngeo asintomático de portadores de estreptococos del grupo A. En comparación con el cultivo perianal de estreptococos A, las pruebas rápidas de estreptococos tienen un valor predictivo positivo del 80% y un valor predictivo negativo del 96%. Se plantea la hipótesis de que la inoculación digital desde la nasofaringe hasta el ano es la causa subyacente de la perianitis. La perianitis es una infección con una presentación distintiva y un tiempo bastante largo hasta el diagnóstico. El **estreptococo del grupo A** puede causar perianitis en la infancia. Los antimicrobianos sistémicos: **penicilina V, amoxicilina o cefuroxima** son superiores al tratamiento tópico. La presentación clínica es distintiva: trastornos de la defecación, dolor perianal, prurito local, sangrado rectal o fisura y enrojecimiento perianal claramente delimitado. El tiempo hasta el diagnóstico suele ser  $\geq 3$  semanas. Las recurrencias ocurren en aproximadamente el 20% de los casos (Gualtieri y col., 2021).

## Referencias

- Caetano M, Amorín I. Erisipela. Puerto Acta Med 18(5):385-93, 2005.
- Conejo Fernández AJ et al. Documento de Consenso SEIP-AEPAP-SEPEAP sobre la etiología, el diagnóstico y el tratamiento de las infecciones cutáneas bacterianas de manejo ambulatorio. An Pediatr (Barc) 84(2):121.e1-121.e10, 2016.
- Consensus on diagnosis and treatment: skin and soft tissue infections in children. Arch Argent Pediatr 112(2):183-191, 2014.
- Gahlawat G et al. Nuevas estrategias de tratamiento para el impétigo en entornos endémicos y no endémicos: una revisión sistemática. Cl Termot 43(6):986-1006, 2021.
- Gatto A et al. Estudio observacional, prospectivo y de centro único sobre el manejo y tratamiento del impétigo en una población pediátrica. Revista Europea de Ciencias Farmacéuticas y Médicas 27(19):9273-9278, 2023.
- Gualtieri R et al. Enfermedad estreptocócica perianal en la infancia: revisión sistemática de la literatura. Eur J Pediatr 180(6):1867-1874, 2021.
- Hartman-Adams H et al. Impetigo: Diagnosis and treatment. Am Farm Physician 90(4):229-35, 2014.
- Herbst R. Dermatitis/enfermedad estreptocóccica perineal: reconocimiento y tratamiento. J Clin Dermatol 4(8):555-60, 2003.
- Leman P, Mekherjee D. Flucloxacillin alone or combined with benzylpenicillin to treat lower limb cellulitis: A randomised controlled trial. Emerg Med J 22:342-346, 2005.
- Marín Hernández E et al. Foliculitis atípica causada por *Malassezia* spp en pacientes inmunodeprimidos. Hospital Infantil Bol Med Mex 79(1):62-68, 2022.
- Miller LG et al. Clindamycin versus trimethoprim-sulfamethoxazole for uncomplicated skin infections. N Engl J Med 372:1093, 2015.
- Navarini Meury SN et al. Ensayo comparativo aleatorizado de eficacia de penicilina oral versus cefuroxima para la dermatitis estreptocócica perianal en niños. J Pediatr 153(6):799-802, 2008.
- Pallin DJ et al. Clinical trial: comparative effectiveness of cephalexin plus trimethoprim-sulfamethoxazole versus cephalexin alone for treatment of uncomplicated cellulitis: A randomized controlled trial. Clin Infect Dis 56: 1754, 2013.
- Rodríguez MA et al. Infecciones dermohipodérmicas agudas no necrotizantes: erisipela y celulitis infecciosa. Puerto Acta Med 34(3):217-228, 2021.
- Schachner LA et al. Tratamiento del impétigo en la población pediátrica: consenso y orientaciones futuras. J Drugs Dermatol. 19(3):281-290, 2020.
- Thomas KS et al. Penicillin to prevent recurrent leg cellulitis. N Engl J Med 368:1695, 2013.
- Wright JE, Trasero HL. Infección perianal por estreptococo betahemolítico. Perianal infection with beta haemolytic streptococcus. Arch Dis Child 70:145-6, 1994.

# CAPÍTULO 7

## NEOPLASIAS CUTÁNEAS BENIGNAS

Las *neoplasias cutáneas benignas* son lesiones muy frecuentes. En la mayor parte de los casos carecen de relevancia clínica pero pueden ser importantes desde un punto de vista estético.

### 1. Nevos (lunares) (fig. 7.1).

Son *proliferaciones benignas de melanocitos* en epidermis, dermis, hipodermis, anexos, vasos y nervios. La palabra *nevo* deriva del latín y significa marca, señal o signo. Se originan en la epidermis, la dermis, la hipodermis y anexos, vasos y nervios.

La palabra *nevo* deriva del latín y significa “marca” o “señal”. Los **nevus melanocíticos** se originan en la progenie melanoblástica de la cresta neural embrionaria, célula que cuando migra a la piel sufre transformaciones estructurales y funcionales que explican su heterogeneidad histológica.

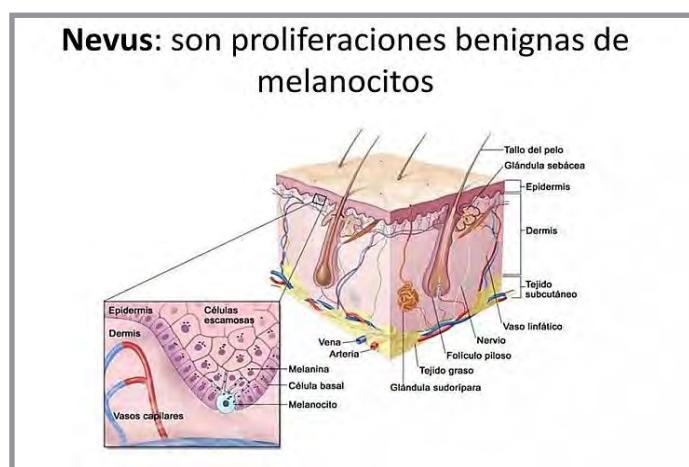


Fig. 7.1 Nevus (slideshare).

## Epidemiología (fig. 7.2).

- *Nevos congénitos*: se ven en 1.2 % de recién nacidos. Se deben a factores genéticos. Se trata de lesiones pigmentadas melanocíticas de tamaño variable. Incidencia: 1 a 6 %. Pequeños: 1:100 nacidos; medianos: 1:1.000; grandes: 1:20.000.
- *Nevos adquiridos*: 1 cada 200.000 a 500.000 se torna maligno. Se producen 14.6 nevos en la raza blanca; mestizos: 11; raza negra: 7. El 54% miden menos de 1 cm.



Fig. 7.2 Epidemiología (slideshare).

## Clasificación.

### A. Nevos congénitos.

Son lesiones pigmentadas que aparecen al nacimiento o en las primeras semanas de vida. Tienen herencia multifactorial. Se producen por mutación del gen RAS. En la clínica no se diferencian de los nevos adquiridos cuando son pequeños. Incidencia: 1 a 6%.

#### Etiología.

Parece existir un error en la embriogénesis del neuroectodermo por la que se distorsiona la migración de los melanoblastos desde la cresta neural.

### Clínica (fig. 7.3 a 7.6).

Son lesiones pigmentadas, redondeadas, simétricas, ligeramente elevadas, de color marrón claro y tamaño variable. Con el tiempo desarrollan superficie rugosa. Patrón: reticular, globular, retículo-globular. *Localización*: tronco (47%), extremidad (30%), cabeza (22%), múltiples. Por su tamaño se dividen en pequeños, medianos, grandes y gigantes.



Fig. 7.3 Clínica (slideshare).

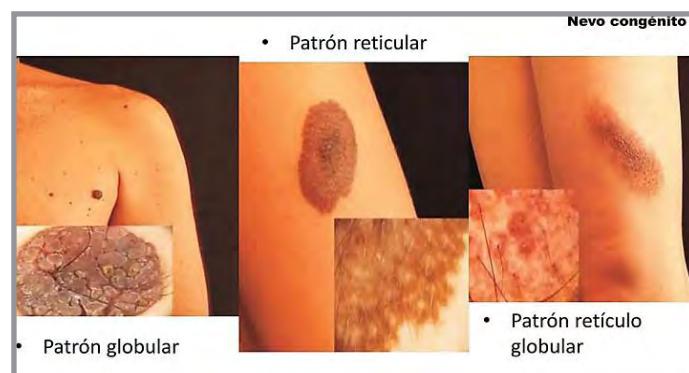


Fig. 7.4 Clínica (slideshare).



Fig. 7.5 Clínica (slideshare).



Fig. 7.6 Nevo congénito gigante (slideshare).

Los **nevos melanocíticos congénitos gigantes** son lesiones melanocíticas secundarias a la *migración anormal de melanoblastos durante la embriogénesis*, afectando a 1 de cada 20.000 nacidos vivos. Suelen estar presentes desde el nacimiento y se distinguen por cambiar sus características morfológicas con el tiempo, y aumentar su tamaño de forma paralela al crecimiento del niño, alcanzando un diámetro  $\geq 20$  cm en el adulto. Su importancia radica en las complicaciones asociadas: melanoma o melanosis neurocutánea, además del impacto psicológico o social. Se requiere seguimiento multidisciplinario y el tratamiento debe hacerse según las características del nevo (Escandón Pérez y col., 2019).

### Histopatología (fig. 7.7).

Presentan nidos de melanocitos que afectan epidermis y se extienden a dermis profunda.

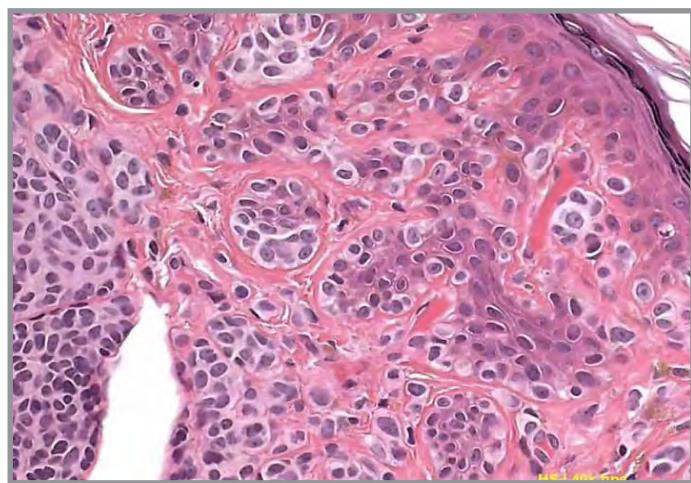


Fig. 7.7 Histopatología (slideshare).

### Tratamiento (fig. 7.8).

- Escisión quirúrgica, vigilancia anual.

**Conducta frente a un nevo congénito**

**Nevo congénito**

- Nevos congénitos pequeños: no requieren tratamiento
- Escisión quirúrgica si el familiar lo desea
- Vigilancia anual por Dermatología



Fig. 7.8 Tratamiento (slideshare).

El *síndrome del nevo melanocítico congénito* describe los nevos melanocíticos congénitos (NMC) asociados con anomalías extracutáneas, que con mayor frecuencia afectan al sistema nervioso. El síndrome del NMC suele estar causado por mutaciones poscigóticas en el gen homólogo del oncogén viral RAS del neuroblastoma (NRAS). Los NMC, acumulaciones de melanocitos dentro de la piel, suelen ser múltiples en número y sirven como un marcador cutáneo visible de este síndrome. Los NMC se pueden clasificar por el diámetro máximo previsto en la edad adulta, así como por la ubicación anatómica, la heterogeneidad del color, la hipertricosis, el número de nevos satélites, los nódulos y la rugosidad de la superficie. Las anomalías neurológicas comunes en el síndrome del NMC incluyen la melanina en el sistema nervioso central (SNC), convulsiones y retrasos en el desarrollo neurológico. La detección temprana mediante imágenes por RM del SNC durante los primeros meses de vida es crucial para predecir el riesgo de anomalías del desarrollo neurológico, convulsiones y la necesidad de intervención neuroquirúrgica. El pronóstico varía ampliamente dada la amplitud de las anomalías neurológicas que pueden ocurrir en el síndrome de NMC; sin embargo, si el melanoma primario se desarrolla en la piel o el SNC, los resultados suelen ser malos (Ruth, 2024).

#### - **Nevo de Spilus (fig. 7.9).**

Es un nevo melanocítico que suele desarrollarse a poco de nacer. Su prevalencia es muy baja: 0,2 % de las lesiones pigmentarias congénitas. Desarrolla máculas y pápulas más oscuras en su interior, las cuales dan un aspecto moteado. Aparece en la infancia o adolescencia. Localización: tronco y extremidades. La probabilidad de transformación maligna es excepcional, por lo que se la considera una lesión de curso benigno.

El *nevo lentiginoso moteado* (NS), también conocido como nevo lentiginoso moteado (SLN), es una lesión cutánea relativamente común que se caracteriza por múltiples máculas o pápulas pigmentadas dentro de una mancha pigmentada. Tiene el ligero potencial de convertirse en melanoma. En consecuencia, se recomienda considerar la escisión con sacabocados de las máculas solo si se rechaza la escisión de todo el NS (Vaidya y col., 2007).



**Fig. 7.9 Nevo de Spilus (slideshare).**

## B. Nevos adquiridos:

Tienen aspecto regular, superficie y coloración homogénea, forma redondeada u oval y bordes bien delimitados y uniformes. Pueden tener pelos que suelen ser largos y gruesos. Máxima prevalencia: tercera década. No requieren extirpación ya que no son lesiones premalignas.

1. Nevus de unión: epidermis: membrana basal.
2. Nevus intradérmicos: dermis.
3. Nevus compuestos: epidermis y dermis.

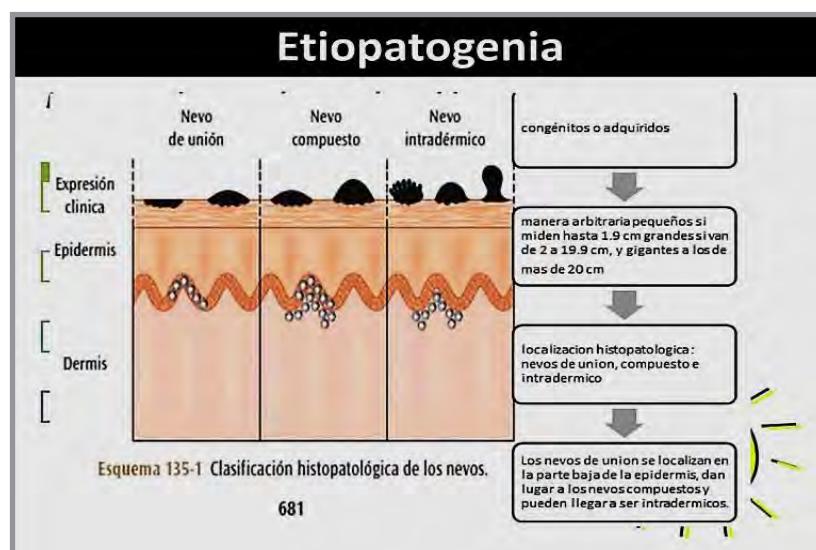


Fig. 7.10 Nevos (slideshare).

### 1. Nevo de unión (juntural) (figs. 7.11-7.12).

Presentan *melanocitos en la membrana basal (unión de epidermis y dermis)*. **Histopatología:** hay grupos (tecas) de melanocitos que toman forma de células epiteloides con pigmento melánico. Puede mostrar melanófagos. Sin infiltrado inflamatorio.



Fig. 7.11 Nevo melanocítico de unión (slideshare).

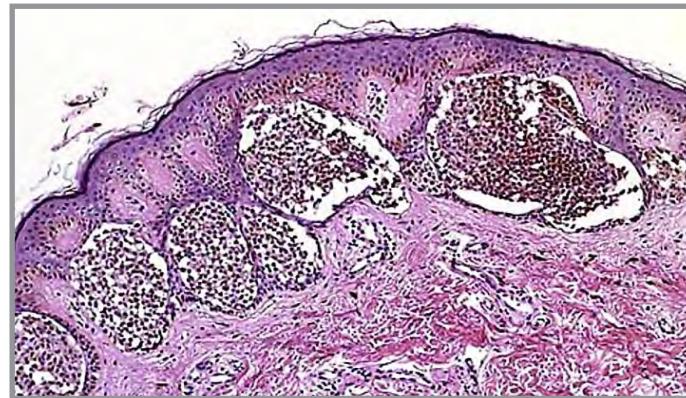


Fig. 7.12 Nevo melanocítico de unión: histopatología (slideshare).

## 2. Nevo intradérmico (figs. 7.13-7.14).

Es una neoformación elevada y cupuliforme. **Histopatología:** se ven *nidos o mantos de melanocitos en la dermis*. Presenta células epitelioides, pequeñas o fusiformes. El pigmento se ubica en la parte alta de la neoformación. Se ve en adultos. Cabeza, cara, cuello: 81%.

**Nevo dermico.**  
 adultos, y casi no se niñez.  
 Cualquier parte superficie cutánea  
 cabeza, la cara , cuello en 81%.  
 Es neoformación elevada y cupuliforme

**nidos o mantos de melanocitos,**  
 limitados tejido conjuntivo  
 **dermis forma localizada,**  
 **extenderse / los anexos**  
 **Las cels pueden ser epitelioides (tipo A), pequeñas (tipo B), o fusiformes (tipoC).**  
 **El pigmento melanico permanece en la parte superior de la neoformacion.**

**Nevo intradérmico**



Figura 135-6 Nevo intradérmico (HE, 20x).





A B C

Figura 135-5 A. Nevo intradérmico. B. Nevo melanocítico papilomatoso de Unna. C. Vasos en coma en el interior de las papilas.

Fig. 7.13 Nevo intradérmico (slideshare).

Fig. 7.14 Nevo intradérmico: histopatología (slideshare).

ENFERMEDADES DE LA PIEL / GLORIA M. CÓNSOLE-AVEGLIANO

225

### 3. Nevo compuesto (mixto) (figs. 7.15-7.16).

Pápula verrucosa o polipodea, color marrón oscuro, bordes netos y regulares. Aparece en cualquier parte de la piel de cabeza y cuello (47%), palmas, plantas, dorso de manos.

**Histopatología:** presenta *melanocitos en unión dermo-epidérmica y dermis*. Tienen menos melanina y no muestran reacción inflamatoria. Expresan S100, HMB-45, Melan A.



Fig. 7.15 Nevo melanocítico de compuesto (slideshare).

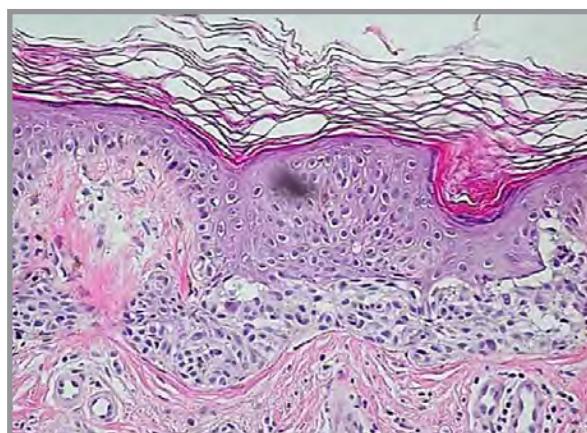


Fig. 7.16 Nevo melanocítico de compuesto: histopatología (slideshare).

### 4. Nevo displásico o atípico (Nevo de Clark) (figs. 7.17-7.18).

Lesiones pigmentadas de 5-15 mm con bordes irregulares (ABCDE), discromía y bordes irregulares. Localización: dorso, pecho, glúteos, mamas, cuero cabelludo. **Histopatología:** displasia melanocítica intraepitelial. Deben ser extirpados por su potencial malignidad.

**Fisiopatología:** pueden ser esporádicos o hereditarios.

- Mutación CDK2NA, CDK4 en 9p21 y 12q14. CMM1 en 1p.
- Pérdida de heterocigosisidad de genes supresores tumorales.
- Radiación UVA y UVB.

## Histopatología.

Hiperplasia de melanocitos en capa basal, elongación de papilas, atipia: melanocitos con núcleos elongados. Fibroplasia dérmica. Infiltrado linfocítico en dermis superficial. Muestran marcadores o precursores de melanoma.

## Tratamiento.

Evitar exposición al sol, bloqueador spf 30+, examen sistemático. **Cirugía:** ante aumento de tamaño, desarrollo de bordes irregulares, aumento de pigmentación, ulceración, prurito.

Se presenta una serie de 100 nevus de Clark. El **nevus de Clark** no es tan común pero se observa principalmente en personas de piel clara y puede ser reconocido por el clínico entrenado. Observamos 4 casos asociados con melanoma pero ningún paciente tenía los criterios para ser considerado con el llamado síndrome del nevus displásico, que puede ser raro en la población mestiza de México (Magaña, 1994).



Fig. 7.17 Nevo displásico (slideshare).

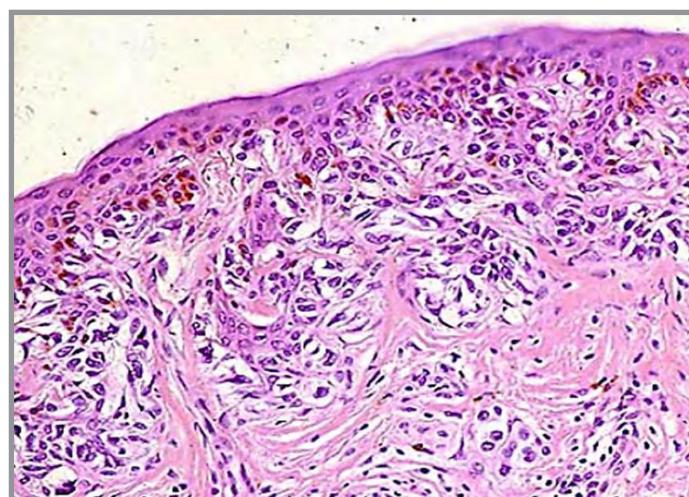


Fig. 7.18 Nevo displásico: histopatología (slideshare).

## 5. Lentigo simple o juvenil (fig. 7.19).

Mácula pigmentada, parda o negruzca, contornos regulares, de número y formas variables (2-5 mm). Localizada o múltiple, asienta sobre piel, mucosas y semimucosas. Aparición prepupal. Las lesiones pueden formar parte de síndromes: *síndrome de Peutz-Jeghers* (autosómico dominante) con afectación cutáneo-mucosa asociada a poliposis intestinal. Los lentigos están a nivel oral, perioral y acral.

### Histopatología.

Proliferación de melanocitos aislados en capa basal de la epidermis.



Fig. 7.19 Lentigo simple (slideshare).

## 6. Lentigos actínicos o solares (fig. 7.20).

Están en *zonas fotoexpuestas*: escote, hombros, cara, dorso de manos. Mantienen el mismo color durante todo el año, sin modificarse, y están presentes en la mayoría de la población mayor de 60 años. Pueden verse en personas más jóvenes, en especial luego de una quemadura solar intensa. Deben diferenciarse de las pecas, o **efélides**, genodermatosis autosómica dominante, compuesta por pequeñas máculas de menos de 5 mm, de color pardo, únicas o múltiples, bien delimitadas, que se ponen en evidencia en los primeros años de la vida en la piel de zonas fotoexpuestas.



**Fig. 7.20 Lentigo solar (slideshare).**

Los tratamientos para los lentigos solares incluyen terapias tópicas y físicas, como peelings químicos, láseres, luz pulsada intensa y crioterapia. No existe una comparación directa de los métodos de tratamiento y su eficacia. Se comparó la eficacia del tratamiento y los eventos adversos de diferentes modalidades de tratamiento para lentigos. Se analizaron 1.763 pacientes. En general, los tratamientos basados en combinaciones mostraron la mayor frecuencia de casos con respuesta completa (65%, n=299/458), seguidos de los tratamientos basados en láser (43%, n=395/910), retinoides tópicos (21%, n=12/57), crioterapia (15%, n=25/169) y peelings (6%, n=8/125). Los eventos adversos ocurrieron con mayor frecuencia durante el uso de retinoides tópicos (82 %, n=23/28), seguidos de tratamientos combinados (39 %, n=184/466), crioterapia (33 %, n=47/144), tratamientos con láser (23 %, n=173/738) y peelings (19 %, n=21/110). **Conclusión:** A pesar de la heterogeneidad de los diseños de los estudios incluidos, las poblaciones de pacientes, los regímenes de tratamiento y las mediciones de resultados, se sugiere que los tratamientos combinados y los tratamientos con láser fueron las modalidades de tratamiento más eficaces. Aunque anteriormente se consideraba que la crioterapia era la primera opción, nuestros resultados muestran que tiene tasas de respuesta combinadas sustancialmente más bajas en comparación con otras modalidades de tratamiento (Mukovozov y col., 2023).

## 7. Nevo de Spitz (figs. 7.21-7.22).

Es una lesión papulosa solitaria en la cara de un niño o adolescente. Es cupuliforme, de superficie lisa o adoquinada, forma variable y bien delimitado, de color rosado rojizo, pardusco, pardo oscuro e incluso casi negro (forma pigmentada). Su tamaño oscila entre 0,2 y 2 cm. Suele ser una lesión única pero se han descripto formas múltiples. Predomina en la cabeza y el cuello, aunque puede presentarse en tronco y miembros.

**Histopatología:** presenta una proliferación de melanocitos en epidermis y dermis que está compuesta por células fusiformes y epiteloides. El nevo de Spitz atípico puede plantear un desafío en la diferenciación con el melanoma.

El **nevo de Spitz** es una neoplasia melanocítica de células epiteloides y/o fusiformes que suele aparecer en la infancia. Estas lesiones son benignas por naturaleza, pero sus características a veces pueden hacer que sea difícil distinguirlas de los melanomas. Las lesiones melanocíticas

spitzoides se han agrupado en 3 tipos en las últimas décadas: nevos de Spitz, tumores de Spitz atípicos y melanomas spitzoides. Los tumores de Spitz atípicos son proliferaciones melanocíticas spitzoides que presentan características histopatológicas atípicas que son insuficientes para apoyar un diagnóstico de melanoma. El potencial maligno de estas lesiones es incierto en la actualidad (Sainz-Gaspar y col., 2020).



Fig. 7.21 Nevo de Spitz (slideshare).

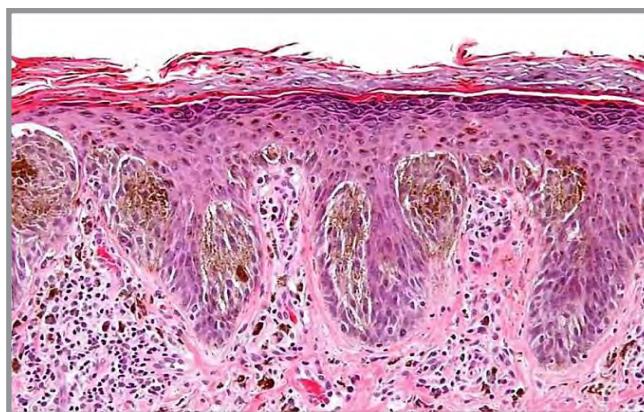


Fig. 7.22 Nevo de Spitz: histopatología (slideshare).

## 8. Queratosis seborreica (figs. 7.23-7.24).

Es un tumor benigno muy frecuente que aparece hacia la mitad de la vida, pero puede observarse en personas jóvenes. Puede ser una lesión aislada o lesiones múltiples; se localiza con más frecuencia en cara y tronco, aunque puede encontrarse en cualquier área corporal (a excepción de mucosas, palmas y plantas). Tamaño: mm a 1 cm. Inicialmente es plana, con límites bien definidos; cuando evoluciona, se sobreeleva y puede adquirir un aspecto verrugoso característico.

### **Histopatología.**

Se debe a la proliferación de células epidérmicas basaloides. Presenta: hiperqueratosis, acantosis, papilomatosis con seudoquistes cónicos.

### **Tratamiento.**

Se eliminan mediante cirugía, electrocoagulación, criocirugía.



Fig. 7.23 Queratosis seborreica (slideshare).

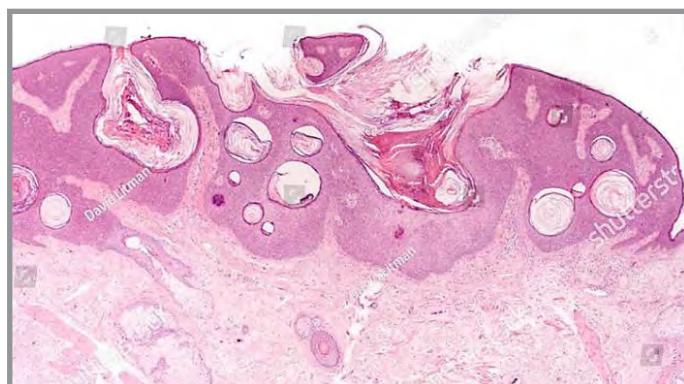


Fig. 7.24 Queratosis seborreica: histopatología (slideshare).

Las **queratosis seborreicas (QS)** son fácilmente reconocibles mediante un abordaje clínico y dermatoscópico, sin embargo, algunas lesiones actúan como simulador de diferentes afecciones cutáneas que carecen de criterios clínicos y dermatoscópicos típicos. El objetivo del estudio fue encontrar características dermatoscópicas específicas o un patrón global para mejorar las habilidades diagnósticas para el SK desafiante. Se examinaron 72 SK atípicas. Se encontró un promedio de 4,04 de 15 criterios dermatoscópicos específicos para SK (por ejemplo, múltiples quistes similares a milios). Los criterios adicionales no incluidos en el algoritmo de 2 pasos fueron velo azul blanquecino (encontrado en 3 SK; 4,2%), vasos polimorfos (18 SK; 25%), mancha/glóbulos (6 SK; 8,3%), estrías blancas brillantes (3 lesiones; 4,2%). Los patrones globales más representados fueron reticulares (27 SK; 37,5%) y no específicos (15 SK; 20,8%). Todas las lesiones exhibieron hallazgos peculiares de SK, además, se encontraron elementos sugestivos de lesión melanocítica en el 79,2% de todas las lesiones. Se halló: a) Menor prevalencia de criterios específicos de SK; b) Descripción de hallazgos que no suelen estar relacionados con la SK, entre los que se encuentran el velo azul blanquecino, los vasos polimorfos, las manchas/glóbulos y las estrías blancas brillantes, y c) Se describieron 2 patrones no definidos previamente representados por el “patrón no específico” (20,9%) y el “patrón vascular” (12,5%). No se ha encontrado ninguna característica específica o patrón global estadísticamente significativo para el diagnóstico dermatoscópico de la SK de difícil diagnóstico (Mazzeo y col., 2019).

## 9. Nevo halo o nevo de Sutton (fig. 7.25).

Lesión pigmentada con un halo blanco. Frecuente en la adolescencia. Se ve con más frecuencia en espalda. Se lo asocia a vitílico. Puede desaparecer en meses o años. **Tratamiento:** cirugía.



Fig. 7.25 Nevo halo (slideshare).

Se estudió el infiltrado de células inflamatorias de 7 **nevos halo** mediante métodos IVQ. Se emplearon anticuerpos monoclonales, Cris-1, OKT3, OKT4, OKT8, A47, Edu-1, OKT6 y anti- Ig. Los resultados muestran que las células predominantes en el infiltrado de células inflamatorias fueron LT citotóxicos/supresores. También se observó un mayor número de células de Langerhans epidérmicas y depósitos de IgM en la unión epidérmica-dérmica. Por lo tanto, los resultados permiten postular que la autoinvolución de los nevos del halo estuvo mediada por reacciones inmunitarias celulares citotóxicas (Vignale y col., 1986).

## 10. Nevo azul (figs. 7.26-7.27).

Presenta una pápula azul oscura, de superficie lisa que crece lentamente de carácter benigno. Los melanocitos migran desde la cresta neural hasta la epidermis. **Localización:** extremidades, dorso de manos y pies, cara, cuero cabelludo. Se ve en adultos. **Histopatología:** se trata de una hiperplasia de melanocitos dérmicos fusiformes con acúmulos de melanina.



Fig. 7.26 Nevo azul (slideshare).

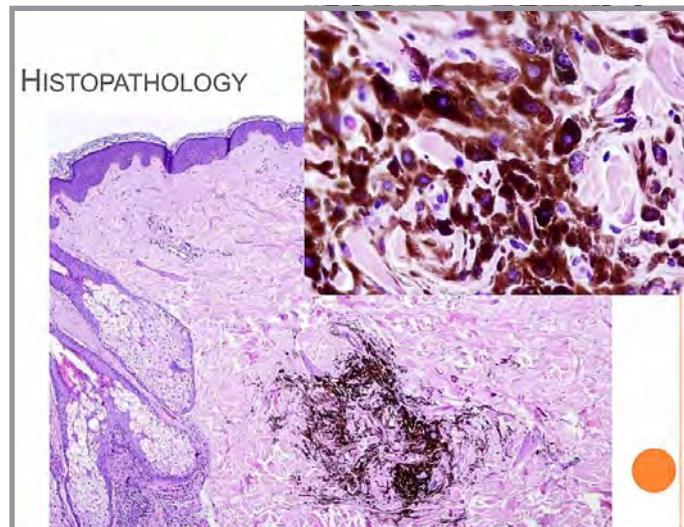


Fig. 7.27 Nevo azul: histopatología (slideshare).

El melanoma que surge en un **nevo azul**, también conocido como *melanoma ex nevo azul*, es una forma específica de melanoma cuyo perfil genético es diferente al de otros melanomas cutáneos y similar al del melanoma uveal. Aunque el melanoma ex nevo azul puede aparecer *de novo*, generalmente surge en un nevo azul preexistente o una melanocitosis dérmica. Sin embargo, no todas las lesiones nodulares que surgen en asociación con un nevo azul o una melanocitosis dérmica son melanomas, y debido a que los hallazgos clínicos e histológicos pueden ser insuficientes para un diagnóstico definitivo, son importantes estudios adicionales como la hibridación genómica comparativa. La detección de aberraciones cromosómicas respalda el diagnóstico de malignidad. Los estudios del gen BAP1 son particularmente útiles en este contexto porque la pérdida de expresión es indicativa de melanoma. Se presentan 3 casos en el espectro de nevo azul a melanoma ex nevo azul que se estudiaron mediante técnicas de biología molecular (Requena y col., 2023).

### 11. Nevo rubí (angioma en cereza) (fig. 7.28).

Son hemangiomas que aparecen alrededor de la tercera década de la vida, genéticamente determinados. Son pápulas pequeñas (pocos mm de diámetro), sobrelevadas, de color rojo. Suelen ser múltiples y pueden localizarse en cualquier sector del tegumento. No tienen potencial maligno. **Histopatología:** neoformación de capilares dispuestos en lóbulos en dermis superficial.

**Tratamiento:** laser, electrocoagulación, crioterapia.



Fig. 7.28 Nevo rubí (slideshare).

## 12. Lago venoso (fig. 7.29).

Aparece en los labios (preferentemente, el inferior). Se trata de una lesión aislada, en personas adultas con antecedentes de exposición solar prolongada. Tiene una coloración violácea (por su origen vascular) y no tiene relevancia clínica.

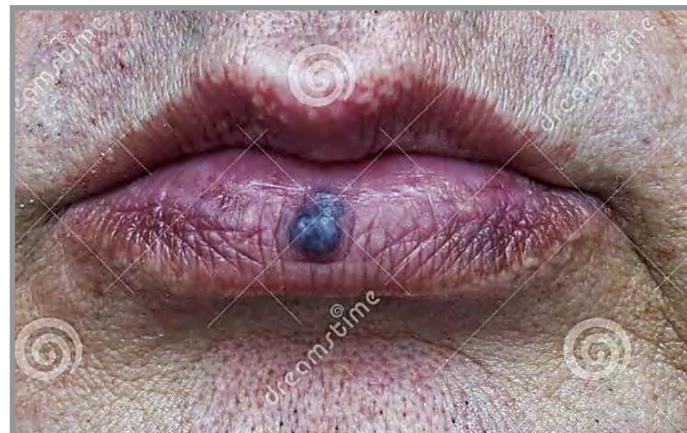


Fig. 7.29 Lago venoso (dreamstime.com).

**Criterios ABCDE para descartar malignidad en lesiones pigmentadas (figs 7.30 a 7.34).**

Valor de los diferentes criterios utilizados para descartar malignidad en lesiones pigmentadas				
Hallazgos únicos para melanoma con ABCDE				
Hallazgo				CP+ (IC 95%)
A (asimetría)		2,1 (1,9-2,5)		CP- (IC 95%)
B (bordes)		2,1 (1,8-2,4)		0,59 (0,52-0,66)
C (color)		1,6 (1,5-1,8)		0,59 (0,53-0,67)
D (diámetro)		2,3 (2,1-2,5)		0,59 (0,52-0,68)
E (evolución)		11 (8,5-14)		0,17 (0,13-0,22)
0,18 (0,15-0,22)				
Valor de las combinaciones numéricas de los diferentes criterios <sup>15</sup>				
Número de hallazgos ABCDE +	CP+ (IC 95%)	CP- (IC 95% no disponible)	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)
5 positivos	98 (31-303)	0,570	43	99
≥ 4	8,3 (6,2-11)	0,490	54	93
≥ 3	3,3 (2,8-3,9)	0,430	65	80
≥ 2	2,6 (2,3-2,9)	0,160	89	65
≥ 1	1,5 (1,4-1,6)	0,080	97	36
0	0,07 (0,04-0,13)			

CP: cociente de probabilidad; IC: intervalo de confianza.

Fig. 7.30 (slideshare).

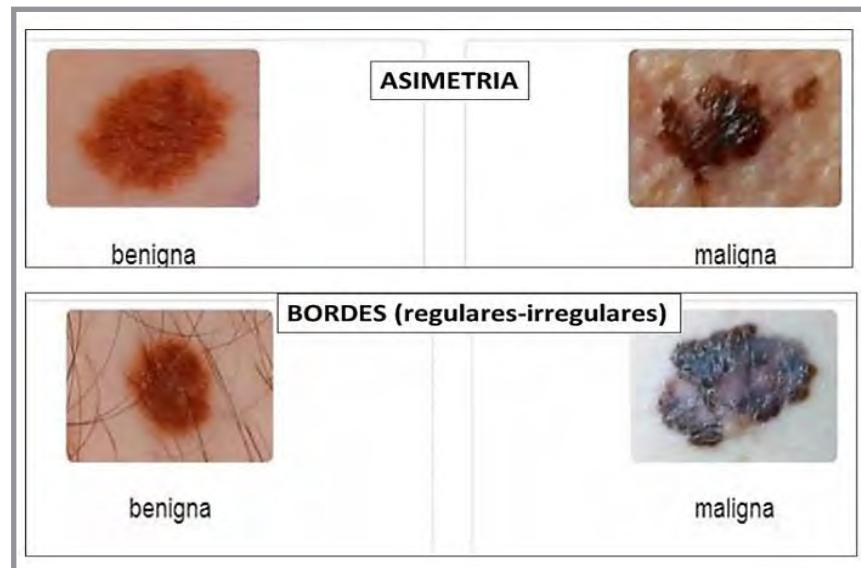


Fig. 7.31 ABC (slideshare).

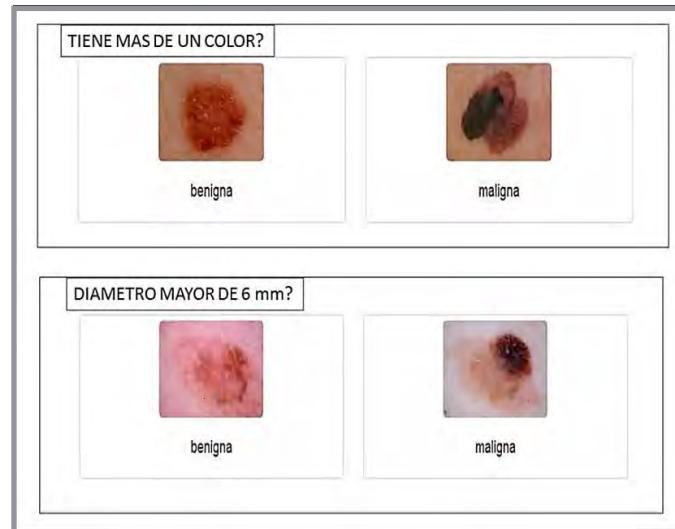


Fig. 7.32 ABC (slideshare).

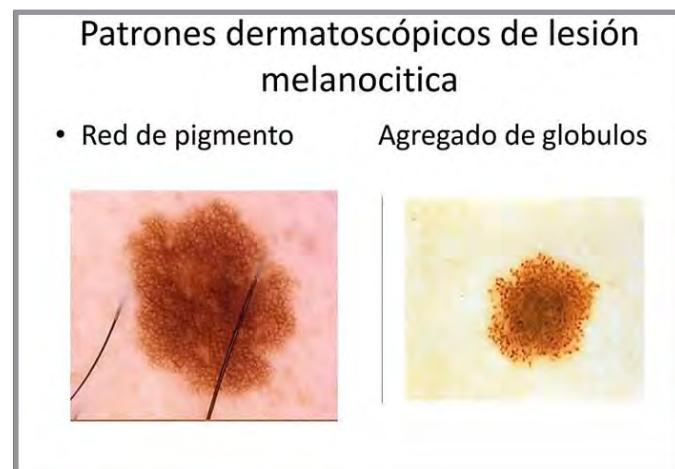


Fig. 7.33 Patrones dermatoscópicos (slideshare).



Fig. 7.34 Patrones dermatoscópicos (slideshare).

### 13. Acrocordones (fig. 7.35).

Proliferaciones benignas de pocos mm, exofíticas pedunculadas o filiformes, de consistencia blanda, que se localizan en zonas de grandes pliegues: cuello, axilas e ingles. Pueden ser únicos o múltiples y tener una tendencia familiar. En algunos casos, se asocian a la presencia de endocrinopatías (DBT, acantosis nigricans) o neoplasias de colon. Cuando tienen mayor tamaño, se los denomina **fibromas blandos** o **nevos péndulos**. Carecen de potencialidad maligna.

**Etiopatogenia:** suele ser de carácter genético. VPH 6 y 11. Roce.

**Tratamiento:** cirugía, cauterización.



Fig. 7.35 Acrocordones (slideshare).

Los **acrocordones** (pólipos fibroepiteliales, verrugas cutáneas, papilomas) son neoplasias benignas comunes de la piel, a menudo asociadas con la obesidad. Estos pequeños pólipos pediculados son con frecuencia una molestia para los pacientes, ya que se desarrollan típicamente alrededor del cuello, las axilas y las ingles. Pueden molestar a los pacientes debido a los síntomas asociados, como dolor, picazón y roce con la ropa. Existe una asociación establecida de los acrocordones con la resistencia a la insulina y la obesidad, junto con una predisposición familiar para desarrollar tales lesiones (Belgam Syed y col., 2024).

Los **acrocordones** son tumores cutáneos comunes y benignos. El objetivo fue determinar si la presencia de acrocordones podría ser un marcador de diabetes, hiperlipidemia, anomalías de las enzimas hepáticas e hipertensión comparándolo con un grupo control. Se incluyeron en el estudio 110 pacientes con dos o más acrocordones y 110 controles de la misma edad y sexo. Se registraron la localización, el tamaño y el número total de acrocordones en el grupo de pacientes. Se analizaron los niveles de glucosa plasmática en ayunas, lípidos séricos y enzimas hepáticas en pacientes y controles. Todos los participantes se sometieron a una prueba estándar de tolerancia a la glucosa oral de 2 horas con 75 g de glucosa. Se diagnosticó a un total de 56 pacientes y 10 controles con DM manifiesta. El 13% de los pacientes y el 9% de los controles tenían una prueba de tolerancia a la glucosa alterada. La diferencia fue estadísticamente significativa para el diagnóstico de DM y no significativa para la tolerancia a la glucosa alterada. Los niveles medios de FPG, colesterol total, colesterol LDL, triglicéridos, aspartato aminotransferasa, alanina aminotransferasa, gamma-glutamiltransferasa y fosfatasa alcalina fueron significativamente más altos en los pacientes que en los controles. Además, los niveles séricos de HDL fueron menores en los pacientes. Los pacientes con acrocordones tenían presiones arteriales sistólicas y diastólicas más

altas que los controles. Los resultados sugieren que los acrocordones pueden representar un signo cutáneo de deterioro del metabolismo de carbohidratos o lípidos, anomalías de las enzimas hepáticas e hipertensión (Senel y col., 2023).

#### 14. Dermatofibroma (fibrohistiocitoma) (figs. 7.36-7.37).

Es una proliferación fibrohistiocítica benigna única o múltiple, de 1 a 2 cm y aspecto nodular. Predomina en los miembros inferiores. Aparece entre la tercera y quinta década de la vida. Si se comprime lateralmente, se palpa la lesión indurada, como una “pastilla”. En ocasiones, es muy pigmentado. *Localización:* extremidades, tórax.

Los **dermatofibromas** son lesiones cutáneas frecuentes. En la mayoría de los casos, se pueden identificar fácilmente clínicamente y muestran una histología típica. En un pequeño porcentaje de casos, muestran características clínicas y, más a menudo, histológicas inusuales que pueden causar problemas de diagnóstico diferencial. Además, existen lesiones fibrosas reactivas con características neurales o de músculo liso que especulamos que pueden representar variantes de dermatofibroma (Zelger y col., 2004).

El **histiocitoma fibroso epitelioides (EFH)** es una lesión poco frecuente que se cree que surge de los fibroblastos de la unidad microvascular dérmica y de los histiocitos dendríticos. El EFH se ha considerado durante mucho tiempo una variante morfológica del histiocitoma fibroso benigno (dermatofibroma), con una citomorfología epitelioides prominente que puede imitar tanto a las neoplasias vasculares como a las melanocíticas. La base molecular de la relación entre el EFH y el histiocitoma fibroso benigno ha permanecido en gran medida desconocida, y algunos autores sugieren que el EFH representa una entidad biológicamente distinta del histiocitoma fibroso benigno. Estudios moleculares recientes han identificado la presencia de reordenamientos recurrentes del gen de la cinasa del linfoma anaplásico (ALK), un fenómeno que no se ha descrito en el histiocitoma fibroso benigno. Estos nuevos hallazgos moleculares resaltan la singularidad de este tumor poco frecuente y pueden resultar útiles como herramienta de diagnóstico para la diferenciación de otros imitadores histológicos (Felty y Linos, 2019).

Es importante diferenciarlos de las neoplasias malignas de la piel. La mayoría de las lesiones cutáneas benignas se diagnostican en función de la historia clínica y las características. Sin embargo, si el diagnóstico clínico es incierto, es necesaria una biopsia de la piel, por ejemplo, por escisión o punción para examen histopatológico, para descartar una neoplasia maligna. Las queratosis seborreicas son los tumores cutáneos benignos más comunes y su incidencia aumenta con la edad. Otras lesiones cutáneas benignas comunes incluyen nevos melanocíticos, acrocordones y dermatofibromas, que pueden parecerse a neoplasias malignas (Saritas y aol., 2022).

El **dermatofibroma**, también conocido como **histiocitoma fibroso**, es una lesión cutánea benigna y frecuente de los tejidos blandos que se caracteriza por la presencia de nódulos subcutáneos firmes. El término “histiocitoma fibroso” describe principalmente la apariencia morfológica de las poblaciones celulares que forman estas lesiones. Clínicamente, estas lesiones de células mesenquimales de la dermis se encuentran comúnmente en las extremidades y son relativamente pequeñas, midiendo típicamente 1 cm o menos de diámetro. Los dermatofibromas son frecuentes en todos los grupos de edad; sin embargo, se observan con mayor frecuencia en personas de entre 20 y 50 años, especialmente entre las mujeres. Los dermatofibromas suelen ser asintomáticos, pero a veces pueden causar dolor, sensibilidad o picazón. Las lesiones re-

presentan una proliferación dérmica benigna de fibroblastos. A pesar de que se desconoce su patogenia, a veces pueden aparecer como consecuencia de picaduras de insectos, traumatismos, heridas menores o heridas punzantes superficiales. Aunque los dermatofibromas son tumores benignos, se han descrito casos de recurrencia local y, más raramente, metástasis a distancia. Por lo tanto, al considerar el diagnóstico diferencial de estas lesiones, es fundamental distinguir el dermatofibroma del dermatofibrosarcoma protuberans (DFSP), una neoplasia cutánea de aspecto similar pero más agresiva (Myers y Fillman, 2024).

## Dermatofibroma o histiocitoma.

**Fibromas Duros**

- Tumor de 1 a 2 cm, es de consistencia dura, apenas saliente sobre la superficie cutánea, o elevado y de aspecto nodular
- Esta variabilidad de color depende de la proporción de histiocitos en la lesión y su capacidad fagocítica de grasas o hemosiderina .
- Predomina en las caras de extensión de las extremidades, también se observa en el tórax.



Fig. 7.36 Dermatofibroma (slideshare).

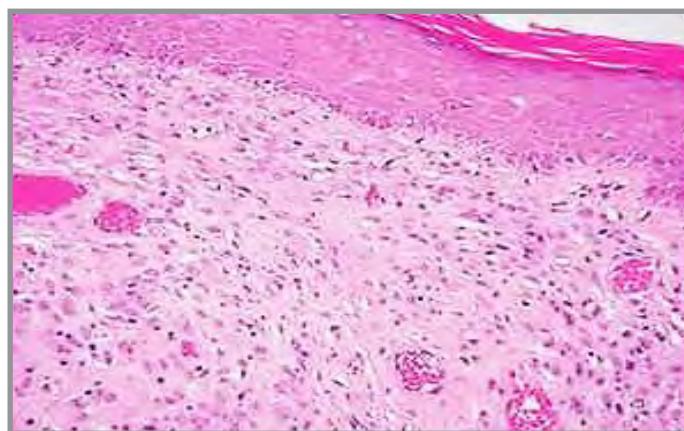


Fig. 7.37 Dermatofibroma: histopatología (slideshare).

**Histopatología:** denso componente fibrohistiocítico dérmico acompañado con rica vascularización en la periferia de la lesión.

**Tratamiento:** cirugía.

## 15. Quistes cutáneos.

Se presentan como pápulas o nódulos dérmicos o subcutáneos. Son un motivo de consulta por razones cosméticas o por inflamación.

Las estructuras quísticas representan uno de los hallazgos más frecuentes en dermatopatología. Engloban tanto tumores quísticos como pseudoquistes resultantes de la acumulación de ciertas sustancias, como la mucina. Se han revisado los principales tipos de quistes y pseudoquistes que se pueden observar en biopsias cutáneas, examinando sus características histopatológicas y diagnósticos diferenciales primarios. Se presentan quistes infundibulares, quistes dermoides eruptivos, quistes foliculares pigmentados, quistes pilonidales, quistes tricolemales, quistes de milium y quistes híbridos (Fernández Figueras y col., 2024).

### a. Quiste epidérmico (figs. 7.38 a 7.40).

Lesión quística que se forma en la porción infundibular del folículo piloso; es nodular, cupuliforme, tapizado por epitelio.

#### Etiopatogenia.

Secuestros de restos epidérmicos del período embrionario; oclusión de la unidad pilosebácea, implantación traumática o quirúrgica de elementos epiteliales. **Localización:** cara, cuello y tronco. Su contenido es blanquecino amarillento y maloliente (queratina, sebo y proliferación bacteriana). Puede inflamarse por ruptura de la pared folicular. **Histopatología:** Cavidad unicocular tapizada por epitelio plano estratificado. **Tratamiento:** extirpación por fines estéticos.

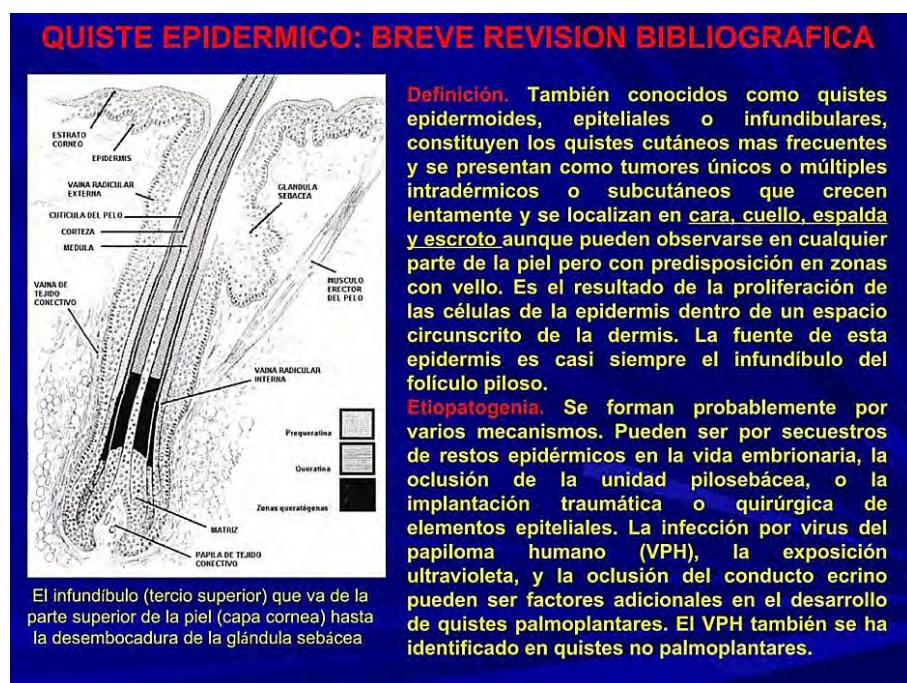


Fig. 7.38 Quiste epidérmico (slideshare).



Fig. 7.39 Quiste epidérmico (slideshare).

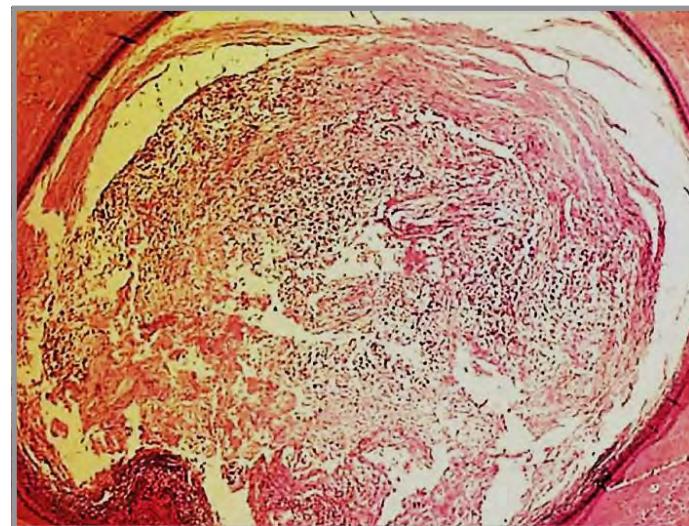


Fig. 7.40 Quiste epidérmico: histopatología (slideshare).

### b. Quiste de milium.

Contiene queratina que queda atrapada en la epidermis. Es único o múltiple, en general del tamaño de la cabeza de un alfiler. Estos quistes se localizan en cara. Blanquecinos o blanco amarillentos, son asintomáticos y pueden aparecer en cualquier etapa de la vida.

### c. Quiste pilar, quiste triquilemal, o lupia.

Es mucho 4 a 5 veces menos frecuente, en general único y puede tener una herencia autosómica dominante. Se origina en la porción media del folículo y tiene una queratinización abrupta y compacta. Localización: cuero cabelludo como un nódulo profundo, de crecimiento lento. Puede ser asintomático por muchos años y puede calcificarse. Es raro que se inflame.

## 16. Pilomatrixoma (figs. 7.41-7.42).

Neoplasia originada en las células inmaduras de la matriz del folículo piloso. Puede ser única. Es una lesión nodular sólida de crecimiento lento. Se presenta en las 2 primeras décadas de la vida y en la sexta. Se caracteriza su dureza y puede tener calcificación secundaria. Puede ser duro como una piedra y facetado a la palpación. Asienta en cualquier superficie pilosa, en especial en cabeza y tronco superior. Diagnóstico diferencial: carcinoma basocelular.

### Histopatología.

Presenta 2 tipos de células: a. Periféricas: basófilas, de pequeño tamaño y núcleo redondo y b. Células fantasma: queratinizadas, con abundante citoplasma eosinófilo y sin núcleo, ubicadas en el centro de la neoplasia. Es frecuente observar calcificaciones. **Tratamiento:** cirugía.



Fig. 7.41 Pilomatrixoma (slideshare).

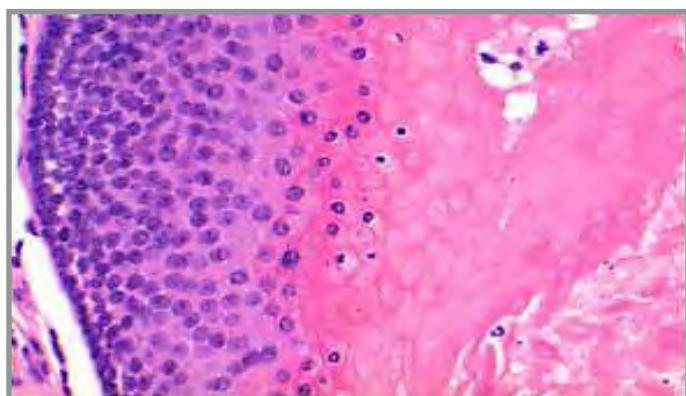


Fig. 7.42 Pilomatrixoma: histopatología (slideshare).

El **pilomatrixoma**, también conocido como *epitelioma calcificante de Malherbe*, es un tumor cutáneo benigno superficial que surge de las células de la matriz del folículo piloso. Aunque los pilomatrixomas son lesiones bien reconocidas, clínicamente se diagnostican con frecuencia de forma errónea como otras afecciones cutáneas. Las lesiones se presentaron con mayor frecuencia en la primera y segunda décadas (edad media 16 años, 7 meses). La presentación más común fue un nódulo asintomático, firme, de crecimiento lento y móvil. Solo el 16% se diagnosticó con precisión en el examen clínico. Se han reportado estudios de imagen en forma de ecografía, tomografía computarizada y RM. El diagnóstico patológico se logró mediante biopsias por inci-

sión, punción y raspado. Se cree que los pilomatrixomas surgen de una mutación en la vía Wnt y se han relacionado con varias enfermedades genéticas. Suele diagnosticarse erróneamente antes de la operación. La escisión quirúrgica completa con márgenes limpios casi siempre es curativa (Jones y col., 2018).

El **pilomatrixoma**, también conocido como epiteloma calcificante de Malherbe, es una neoplasia cutánea benigna que demuestra diferenciación hacia la porción matriz de los folículos pilosos. Es la neoplasia cutánea benigna más frecuente en la infancia y la juventud, aunque puede presentarse a cualquier edad. Con una incidencia general que oscila entre el 0,001% y el 0,0031% de todos los tumores cutáneos. Existe una ligera predilección por el sexo femenino, con una relación mujer-hombre de 1,15:1. Se registraron 200 pilomatrixomas en 177 pacientes. El tumor afectó predominantemente al sexo femenino en edad pediátrica, con una edad promedio de 23 años. La localización más frecuente fue la cabeza (región periorbitaria), seguida de las extremidades superiores y el tronco. Los resultados revelaron datos estadísticos sólidos que destacan la distribución por edad, género, topografía, morfología, síntomas acompañantes y frecuencia de diagnósticos diferenciales clínicos (Figueroa-Basurto y col., 2024).

## 17. Mucocele (figs. 7.43-7.44).

Se ve en la mucosa retrolabial inferior, piso de la boca y lengua. Es una lesión papulosa o nodular translúcida azulada, de pocos mm o cm, generada por la disruptión de los conductos salivales y en su interior se acumula un material mucoide.

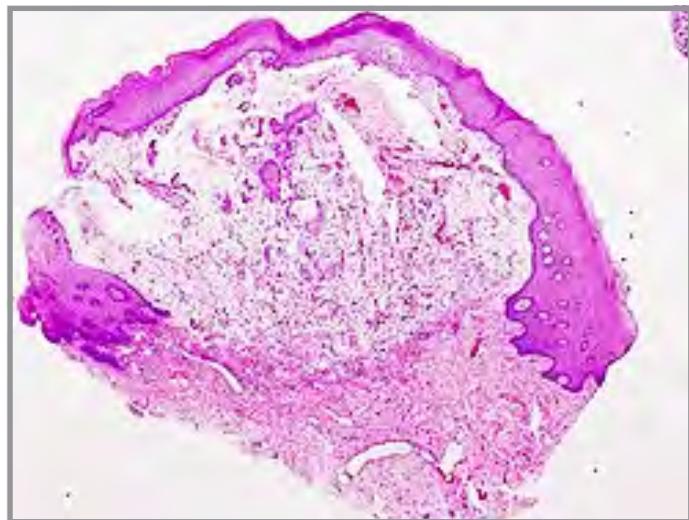
### Histopatología.

Quiste revestido por células epiteliales del conducto, que forman una capa doble seudoestatificada de células cuboideas o columnares. La cavidad está circunscrita por tejido conectivo. El epitelio superficial está distendido por mucina viscosa.

**Tratamiento:** cirugía.



Fig. 7.43 Mucocele (slideshare).



**Fig. 7.44 Mucocele: histopatología (slideshare).**

Los **mucoceles** de la mucosa oral son enfermedades tumorales benignas de las glándulas salivales menores de la mucosa oral. Se presentan con mayor frecuencia en la mucosa labial. Pueden ser causados por una rotura del epitelio de la glándula que secreta saliva en el espacio extraglándular y formar un pseudoquiste (mucoceles por extravasación) o por un bloqueo del flujo salival debido a una proliferación epitelial del conducto excretor que forma un quiste salival (quiste de retención). Se pueden utilizar varios enfoques terapéuticos. La resección quirúrgica tradicional es la estrategia más eficaz con una baja tasa de recurrencia (de Soukaina y col., 2020).

El **mucocele** es la enfermedad asociada a las glándulas salivales menores más común de la cavidad oral. También se considera una de las lesiones orales biopsiadas más comunes en pacientes pediátricos. En los últimos años, se ha publicado una amplia evidencia sobre el uso de láseres en el tratamiento de mucoceles en pacientes pediátricos. El objetivo del presente estudio fue evaluar la efectividad de la irradiación láser en el tratamiento del mucocele pediátrico. Del total de estudios incluidos, 10 artículos estaban relacionados con el diodo (635 nm, 808 nm, 810 nm y 980 nm), 5 con CO<sub>2</sub> (10.600 nm), 3 con Er, Cr: YSGG (2780 nm) y 1 con láseres KTP (532 nm). Todos los estudios indicaron resultados clínicos exitosos en la escisión del mucocele con mejores indicadores intra y postoperatorios. El láser ha demostrado desempeñar un papel eficaz en el tratamiento del mucocele oral en pacientes pediátricos (Shahrukh Khan Sadiq y col., 2022).

El propósito de este estudio fue identificar si la edad está asociada con la recurrencia del mucocele después de la escisión. Se hizo un análisis retrospectivo con 492 pacientes que se sometieron a una escisión de mucocele oral. Se utilizaron pruebas exactas de Fisher para evaluar la asociación entre la edad y la recurrencia del mucocele. Se ejecutó un modelo de regresión logística ajustado para evaluar el efecto de la edad en la recurrencia del mucocele mientras se controlaban los factores de confusión. Un valor de AP <.05 se consideró significativo. Se observó recurrencia del mucocele en 24 casos (4,9%). Hubo una asociación significativa entre la edad y la recurrencia del mucocele (2,2% para <7 años vs. 2,9% para 7 a <13 años vs. 9,2% para 13 a <18 años vs. 8,9% para >18 años; P=.005). El sexo; antecedentes de trastornos de conducta; tamaño, duración y ubicación del mucocele; técnica de sutura; y tipo de anestesia no se asociaron significativamente con la recurrencia (P>.135). Un modelo de regresión logística ajustado veri-

ficó una asociación significativa entre la edad y la recurrencia del mucocele (odds ratio, 1,053; intervalo de confianza del 95%, 1,019-1,088;  $P = .035$ ). La recurrencia del mucocele ocurre con poca frecuencia en pacientes menores de 7 años y es más frecuente en la población de pacientes adolescentes y adultos jóvenes. Por cada año de aumento en la edad, las probabilidades de recurrencia del mucocele aumentan en un 5,3% (Himelcolor y col., 2024).

Se informa de un caso de mucocele del labio inferior en una paciente de 17 años de edad. Se quejaba de una hinchazón indolora en el labio inferior durante el último mes. La paciente también refería antecedentes de morderse el labio. En la inspección clínica, se identificó una lesión azulada, blanda, redonda, en forma de cúpula y de aspecto perlado en la mucosa labial inferior derecha. A la palpación, la lesión era móvil y no se adhería a los tejidos subyacentes. Se realizó una biopsia escisional bajo anestesia local y la histopatología reveló acumulación de moco, rodeada de estroma de tejido conectivo comprimido y áreas de inflamación crónica indicativas de un mucocele. La revisión posterior a la escisión se realizó después de 10 días y la curación de la paciente fue satisfactoria. La paciente no presentó signos de recurrencia después de dos años de seguimiento (Kannan y col., 2024).

#### 18. Quiste mixoide o quiste mucoso digital (fig. 7.45).

Neoplasia que se asienta sobre una articulación (interfalángica distal de manos o pies). Tiene aspecto translúcido azulado, puede fluctuar en cuanto a su tamaño y contiene un material gelatinoso transparente. No tiene una transformación maligna. Se presentan como quistes de consistencia media y superficie lisa, translúcidos o de color azulado, menores de 1 cm de diámetro y de morfología redonda u ovalada. Al ser pinchados drenan un fluido gelatinoso y viscoso de tono claro o ligeramente amarillento. Suelen ser asintomáticos, aunque hay casos que generan dolor, disminución del rango de movimiento y secreción continua. **Tratamiento:** cirugía.



Fig. 7.45 Quiste mixoide digital (slideshare).

El examen físico reveló una lesión redondeada, rojo-azulada en el eponiquio de menos de 0,5 cm de diámetro con un aspecto quístico que causaba una depresión longitudinal en la lámina ungueal. La dermatoscopia mostró telangiectasias arboriformes sobre áreas difusas blancas, azuladas y rojizas-anaranjadas. Se realizó punción directa mostrando un material gelatinoso claro, confirmando el diagnóstico de **quiste mixoide digital**. Es una lesión quística recurrente benigna de menos de 1 cm de diámetro y morfología redondeada u ovalada que se localiza típicamente en la articulación interfalángica distal (AID) o en el eponiquio de los dedos. Los quistes

mixoides digitales se reconocen como lesiones asintomáticas únicas y no requieren tratamiento, aunque puede haber lesiones múltiples en caso de osteoartritis. Su etiología y patogenia aún no está clara, aunque algunas teorías indican que los quistes mixoides podrían aparecer como resultado de una degeneración mucoide del tejido conectivo, la salida de líquido sinovial de la cápsula de la articulación idiopática digital, traumatismos repetitivos, herniación de vainas tendinosas o revestimientos sinoviales asociados a enfermedades articulares degenerativas y osteofitos en ancianos, o debido a una sobreproducción de mucina por fibroblastos. La escisión quirúrgica ha demostrado altas tasas de curación. El examen dermatoscópico facilita la identificación de telangiectasias siguiendo diferentes patrones vasculares (vasos arboriformes, polimórficos, puntiformes o lineales), lagunas de color violeta rojizo, ulceración y un retículo blanquecino brillante que podría estar relacionado con un aumento de colágeno. Las opciones de tratamiento varían: punción y drenaje del quiste e inyecciones de corticoides hasta la intervención quirúrgica con tasas de curación reportadas del 95%. También se puede utilizar escleroterapia, crioterapia, vaporización con láser de CO<sub>2</sub>, coagulación infrarroja, eliminación de cáusticos y compresión manual del quiste. Dentro de las medidas no quirúrgicas, la escleroterapia ha reportado una tasa de curación del 77%, seguido de la crioterapia (72%), las inyecciones de corticoides (61%) y la compresión manual (39%) (Monteagudo-Sánchez y col., 2019).

### 19. Ganglion o quiste sinovial (fig. 7.46).

Es un *quiste blando* de pocos cm de diámetro, subcutáneo que asienta con más frecuencia a nivel de los antebrazos, muñecas, dorso de manos y pies. Predomina en el sexo femenino; puede ser asintomático, causar dolor o ser una preocupación estética. En general, está pegado a la vaina tendinosa o cápsula articular, pero no suele comunicarse con el espacio articular.

#### Tratamiento.

Puede no tratarse. Cuando es molesto, se puede realizar compresión, aspiración e inyección intralesional de corticoides o extirpación.



Fig. 7.46 Ganglion (slideshare).

Los **quistes ganglionares** dolorosos que se desarrollan en el hallux y en los dedos suelen agrandarse progresivamente hacia la periferia. Se ha informado que la resección simple del quiste ganglionar satélite por sí sola causa una alta tasa de recurrencia y el tratamiento suele ser muy difícil. El propósito de este estudio es evaluar el tratamiento quirúrgico apropiado para los quistes ganglionares satélites dolorosos en el hallux y en los dedos. En los 5 casos revisados, la imagen de RM preoperatoria mostró un gran líquido en la vaina del tendón flexor. Y también se encontró derrame articular en la articulación metatarsofalángica y la articulación interfalángica proximal. El primer caso de ganglio del hallux se sometió a una escisión simple del quiste y tuvo recurrencias 3 veces. En los otros cuatro casos, se realizó una sinovectomía adicional de la articulación metatarsofalángica y de la articulación interfalángica proximal junto con la escisión del quiste ganglionar. Estos casos no tuvieron recurrencia hasta 1 año después de la operación. Se debe realizar una sinovectomía adicional de la articulación afectada para la escisión del quiste ganglionar satélite para prevenir la recurrencia (Muramatsu y col., 2023).

## 20. Siringoma (figs. 7.47-7.48).

Se origina a partir de las glándulas sudoríparas ecrinas. Localización habitual: áreas infraorbitarias (en forma simétrica, debajo de los párpados inferiores). Suelen ser múltiples y de aspecto papuloide, amarillento, de pocos mm.

**Histopatología:** múltiples ductos tapizados por epitelio cúbico, nidos y cordones de células basaloïdes. Estroma denso fibroso.

**Tratamiento:** cirugía, laser.



Fig. 7.47 Siringoma (slideshare).

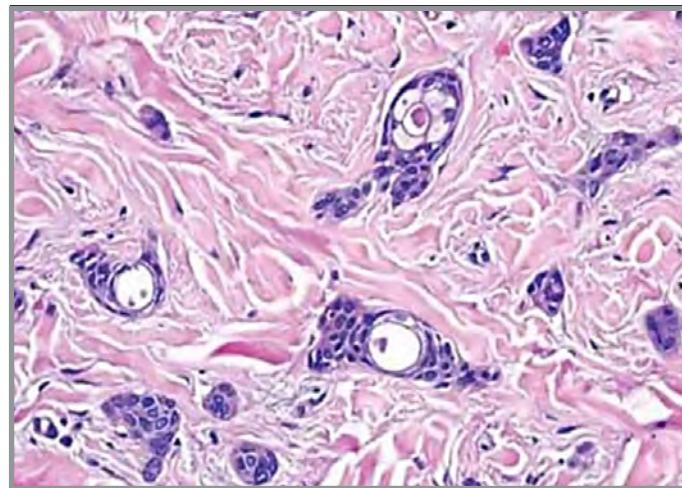


Fig. 7.48 Siringoma: histopatología (slideshare).

## 21. Neurofibroma (figs. 7.49-7.50).

Es la neoplasia de origen neural más frecuente debido a la proliferación de células de Schwann. Puede ser solitario, sin ninguna relevancia clínica, o múltiple (neurofibromatosis). Suele ser una lesión sésil, color piel o ligeramente rosada, asintomática, de consistencia blanda, mide mm. *Localización:* tronco, extremidades. Por lo general, es ovoide o fusiforme, con una superficie de corte gelatinosa pálida. *Histopatología:* proliferación de células fusiformes, fondo de matriz colágena mixoide.



Fig. 7.49 Neurofibroma (slideshare).

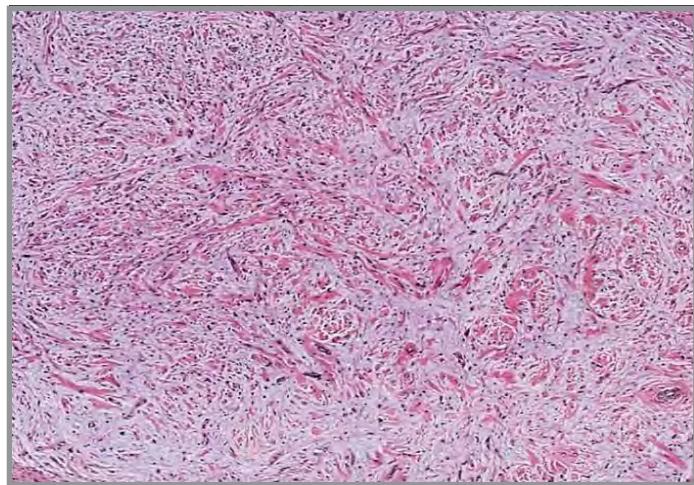


Fig. 7.50 Neurofibroma: histopatología (slideshare).

La neurofibromatosis tipo 1 (NF1) es un síndrome de predisposición tumoral común causado por la mutación del gen NF1, en el que los pacientes afectados desarrollan tumores de la vaina del nervio periférico del linaje de células de Schwann (neurofibromas). Para investigar la patogénesis del neurofibroma humano, se diferenciaron una serie de células madre pluripotentes inducidas humanas (hiPSC) isogénicas y específicas del paciente con mutación NF1 en células del linaje de Schwann (SLC). Se observó que, aunque las hiPSC-SLC con mutación NF1 WT y heterocigotas no formaban tumores después de la implantación del nervio ciático en ratones, las SLC sin NF1 formaban neurofibromas genuinos con altos niveles de expresión de SOX10. Para confirmar que las células madre de células madre SOX10+ contenían las células de origen de los neurofibromas, ambos alelos Nf1 se inactivaron en células Sox10+ de ratón, lo que llevó a la formación clásica de neurofibroma cutáneo nodular y plexiforme que recapituló por completo sus contrapartes humanas. Además, se vió que la pérdida de NF1 afectó la diferenciación de las células de Schwann al inducir un estado similar a una célula madre persistente para expandir el grupo de progenitores necesarios para iniciar la formación del tumor, lo que indica que, además de regular el crecimiento celular mediado por MAPK, la pérdida de NF1 también alteró la diferenciación de las células de Schwann para promover el desarrollo del neurofibroma (Mo y col., 2021).

Los neurofibromas cutáneos (cNF) son el tumor más común en personas con neurofibromatosis rasómica tipo 1. Se encuentran en cientos o incluso miles en todo el cuerpo y, en la actualidad, no existen intervenciones efectivas para prevenir o tratar estos tumores cutáneos. Para facilitar la identificación de terapias nuevas y efectivas, se necesitan estudios esenciales que incluyan una comprensión más refinada de la biología de los cNF y el papel de la señalización de RAS y las vías efectoras posteriores responsables de la iniciación, el crecimiento y el mantenimiento de los cNF. Esta revisión destaca el estado actual del conocimiento de la señalización de RAS en la patogénesis de los cNF y el desarrollo terapéutico para el tratamiento de los cNF (Rhodes y col., 2023).

## 22. Lipoma (figs. 7.51-7.52).

Es una neoplasia de crecimiento lento, localización dérmica o hipodérmica, consistencia blanda, única o múltiple. Suele ser asintomática y no está adherida a planos profundos. Puede plantear el diagnóstico diferencial con el quiste epidérmico. No tiene transformación maligna.

### Histopatología.

Proliferación de adipocitos maduros.

### Tratamiento.

Cirugía.



Fig. 7.51 Lipoma (slideshare).

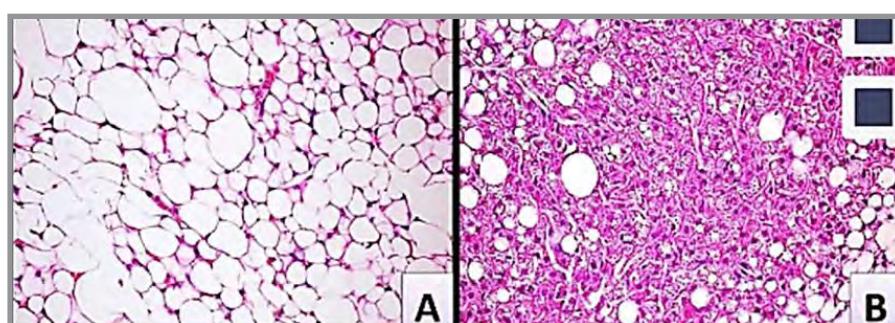


Fig. 7.52 Lipoma: histopatología (slideshare).

La escisión quirúrgica es el tratamiento de elección para los lipomas. Sin embargo, los métodos de incisión lineal o las técnicas de extracción mínima a menudo no proporcionan una visión quirúrgica suficiente. Por lo tanto, la extracción de lipomas grandes suele ser difícil. El área del campo quirúrgico expuesta por la incisión en Z frente a la expuesta por la incisión lineal se calculó utilizando un modelo esquemático. Se investigaron la tasa de curación, las complicaciones y el área del campo quirúrgico. Se incluyeron un total de 84 lipomas. Se utilizó una incisión en Z o media incisión en Z para tratar 30 lipomas, mientras que se utilizó una incisión lineal para tra-

tar 54 lipomas. El diámetro medio de la masa en el grupo de incisión en Z o media Z fue de 47,7 mm (rango, 15-160 mm), mayor que en el grupo de incisión lineal (25,5 mm; rango, 7-59 mm) ( $p < .001$ ). La incisión en Z implicó hacer ventanas rectangulares levantando 2 colgajos triangulares. La incisión en Z proporcionó un área de campo quirúrgico mayor que la proporcionada por la incisión lineal basada en ángulos estirados (1,81 veces más grande a 30° y 3,14 veces más grande a 15°). Las incisiones en Z y media Z se realizaron con éxito en todos los lipomas excepto 1 (29 lipomas, 96,7%). El diseño de la incisión en Z puede ser una técnica alternativa útil para la extirpación de lipomas, especialmente lipomas grandes. Se propuso un algoritmo quirúrgico para la cirugía de lipoma basado en el tamaño del tumor (Won y col., 2020).

### 23. Angiomas o hemangiomas cutáneos (fig. 7.53).

Son neoplasias vasculares sanguíneas benignas constituidas por la proliferación de células endoteliales. Muy frecuentes en la infancia. Afectan más al sexo femenino. Se diferencian de las *malformaciones vasculares* porque éstas están formadas por vasos displásicos, sin proliferación endotelial.

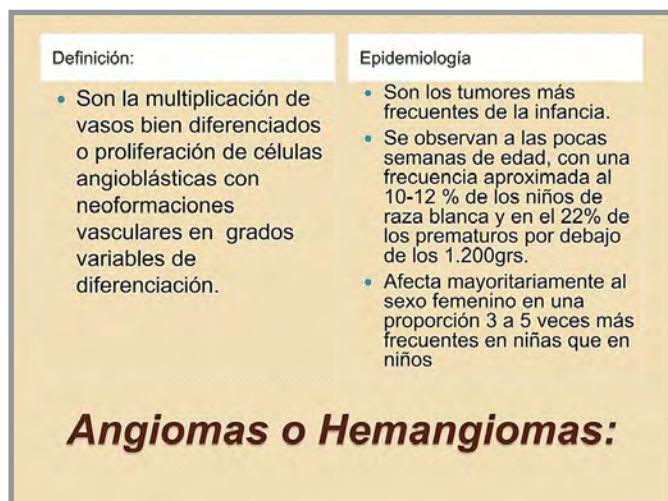


Fig. 7.53 Angiomas o hemangiomas (slideshare).

### Epidemiología (fig. 7.54).

Es la neoplasia pediátrica más común. Incidencia: 2-10 %. Factores de riesgo: prematuros, bajo peso, sexo femenino, antecedentes familiares.

# Epidemiología

Tumor vascular pediátrico más común

Afecta aproximadamente al 4% de los lactantes, incidencia entre 2-10%

**Factores de riesgo:** prematuridad, bajo peso al nacer, sexo femenino, gestaciones múltiples, terapia con progesterona y antecedentes familiares

Se ha incrementado incidencia en últimos años  
¿Relacionado a mayor número de prematuros?

Fig. 7.54 Epidemiología (slideshare).

## Clasificación (fig. 7.55).

Según profundidad:

- Superficiales: aspecto de fresa: pápulas, nódulos o placas.
- Profundos: ocupan dermis o TCS. Color piel o azulados.
- Mixtos.

Según patrón:

- Focales.
- Multifocales.
- Segmentarios.
- Indeterminados.

## Según su profundidad

- Superficiales
- Mixtos
- Profundos

## Según patrón de afectación

- Focales
- Multifocales
- Segmentarios
- Indeterminados

Fig. 7.55 Clasificación (slideshare).

### Clínica (fig. 7.56).

Superficial, profundo, mixto, crecimiento mínimo.



Fig. 7.56 Clínica (slideshare).

### Histopatología (fig. 7.57).

- *Fase proliferativa*: presenta lóbulos, bien definidos con *células endoteliales prominentes* y que se encuentran en estrecha relación con pericitos, formando *luces vasculares*. Es habitual observar un número moderado de *mitosis* y *pleomorfismo nuclear*.

- *Fase involutiva*: se forman *cuerpos apoptóticos* y *células endoteliales aplanadas*, que muestran menos mitosis, sobre todo en la periferia del tumor. En esta fase involutiva inicial coexisten, dentro del mismo hemangioma, imágenes más y menos proliferativas pues el proceso no es sincrónico en todas las áreas. A medida que la involución progresiva las *luces vasculares* se *dilatan y disminuyen en número*. Empieza a formarse un *tejido fibroadiposo* entre los vasos.

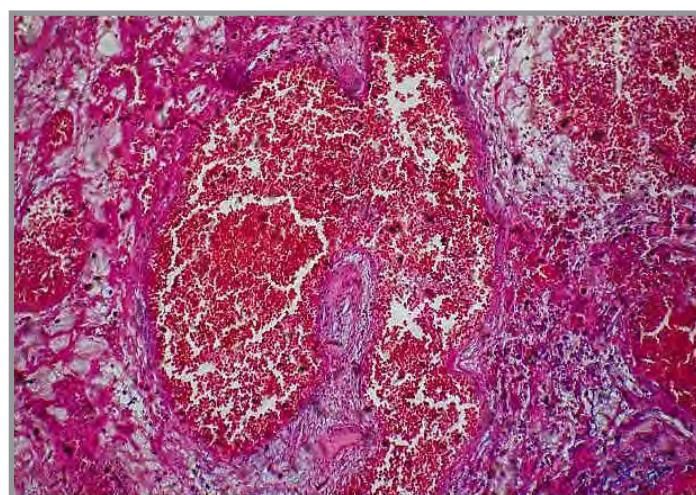


Fig. 7.57 Histopatología (slideshare).

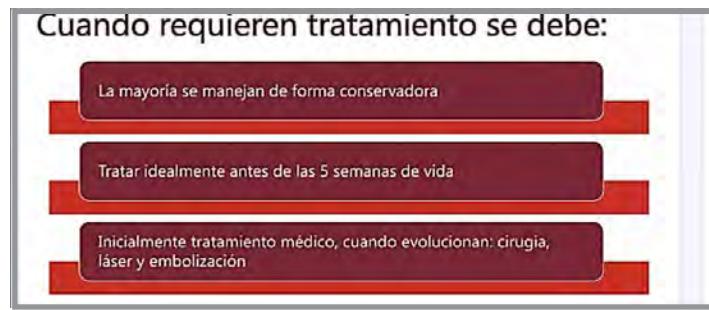


Fig. 7.58 Histopatología (slideshare).

### Tratamiento.

Los hemangiomas capilares generalmente no necesitan tratamiento. Si afectan su apariencia o sangran con frecuencia, se pueden extirpar por medio de:

- Electrocirugía o cauterización.
- Crioterapia.
- Láser.
- Escisión por rasurado.

El hemangioma papilar (HP) es un tumor vascular benigno poco frecuente que suele aparecer en el cuero cabelludo y la cara y se observa con mayor frecuencia en adultos. Presentamos un caso pediátrico de HP y brindamos características ecográficas que pueden ayudar a establecer el diagnóstico (Bancalari y col., 2020).

Se resumen las características clinicopatológicas de las hiperplasias vasculares cutáneas y las neoplasias benignas. Las hiperplasias comprenden un grupo heterogéneo de proliferaciones vasculares que eventualmente muestran una tendencia a la regresión. Las **neoplasias benignas** forman un grupo grande de **hemangiomas** con características clinicopatológicas distintivas, aunque algunos de ellos son de descripción reciente y pueden presentar dificultades diagnósticas. Clasificamos las neoplasias vasculares benignas cutáneas según su linaje celular de diferenciación, por ejemplo, diferenciación endotelial, de células glómicas y periciticas. Las categorías posteriores se establecen según el tamaño de los vasos afectados (capilares, vénulas y arteriolas, o venas y arterias) o la naturaleza de los vasos proliferantes (vasos sanguíneos o linfáticos). Los hemangiomas capilares y cavernosos han sido los términos utilizados clásicamente para nombrar las variantes más comunes de neoplasias vasculares benignas (hemangiomas infantiles), pero no son las denominaciones más apropiadas para estas lesiones. En primer lugar, estos nombres no son términos contrastantes. Además, la mayoría de los llamados hemangiomas "cavernosos" no son hemangiomas (neoplasias) en absoluto, sino malformaciones venosas. La cuestión conceptual más importante es que, en cualquier momento, un hemangioma particular tiene su propio patrón histopatológico a lo largo de la profundidad de la lesión. Por estas razones, clasificamos los hemangiomas en categorías superficiales y profundas. Algunas de las lesiones revisadas y pueden imitar histopatológicamente lesiones de sarcoma de Kaposi; entre ellas se encuentran el hemangioma hemosiderótico en diana, el hemangioma microvenular, el hemangioma en penacho, el hemangioma glomeruloide, el hemangioendotelioma kaposiforme, el hemangioendotelioma de células fusiformes y el linfangioendotelioma benigno (Requena y Sangueza, 1997).

## 24. Proliferaciones en infecciones virales más frecuentes: papilomas y verrugas.

### A. Papilomas (fig. 7.59).

Protuberancias producidas por virus del papiloma humano que afectan a las células epiteliales. No son cancerígenos.



Fig. 7.59 Papilomas (slideshare).

### Tratamiento.

- Cirugía.
- Láser.

La infección por el virus del papiloma humano (VPH) está relacionada con un gran número de manifestaciones cutáneas y mucosas. El espectro del VPH va desde infecciones inaparentes, pasando por diversas presentaciones clínicas benignas, incluyendo enfermedades cutáneas y mucosas, hasta afecciones malignas y premalignas. Actualmente se describen nuevos tipos de VPH en la literatura; muchos de ellos se caracterizan como tipos de alto riesgo debido a su potencial oncogénico. El conocimiento sobre su epidemiología y patogénesis es importante para comprender no solo los procesos de infección y enfermedad, sino también para formular las bases clínicas y de laboratorio para el diagnóstico, la terapéutica y las medidas profilácticas. Esta revisión tiene como objetivo discutir y actualizar esos aspectos, con énfasis en temas relevantes para los dermatólogos. Se destacan la infección por VPH. Se aborda la oncogenicidad del virus y la variedad de resultados clínicos, especialmente en individuos inmunocomprometidos (Magalhães y col., 2021).

### B. Verrugas.

Las verrugas son neoplasias benignas de piel y mucosas. Se presentan como lesiones papulosas hiperqueratósicas y son causadas por el virus del papiloma humano.

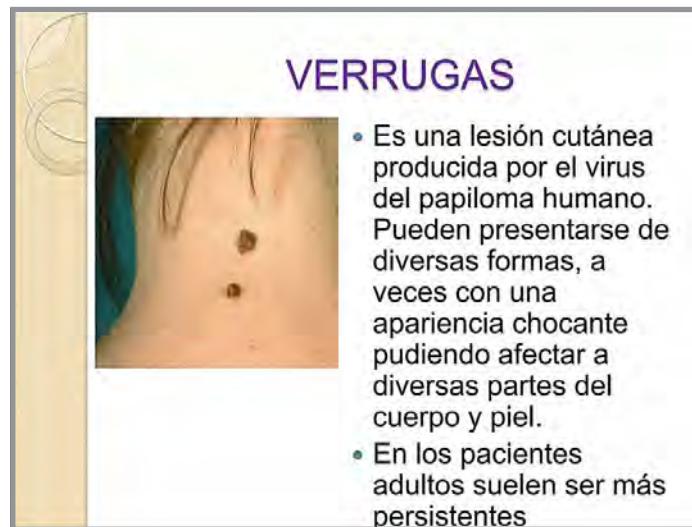


Fig. 7.60 Verrugas (slideshare).

### Etiología.

El agente etiológico es el virus del papiloma humano (HPV).

### Tipos de verrugas.

#### A. Verrugas plantares (fig. 7.61).

Las verrugas plantares afectan los pies y son conocidas popularmente como “ojo de pescado”, se asemejan a un callo debido a que son amarillas y poseen puntos negros en su interior.



Fig. 7.61 Verrugas plantares (slideshare).

### B. Verrugas filiformes (fig. 7.62).

Son delgadas y alargadas que se desarrollan principalmente en la cara o cuello. Son frecuentes en la tercera edad.



Fig. 7.62 Verrugas filiformes (slideshare).

### C. Verrugas comunes o vulgares (fig. 7.63).

Miden menos de 1 cm de dm, son firmes y presentan una superficie rugosa redonda o irregular. Su coloración puede ser el mismo que la piel, grisácea, amarillenta, marrón o negra. *Localización:* rodillas, codos y manos.



Fig. 7.63 Verrugas comunes (slideshare).

### D. Verrugas planas (fig. 7.64).

Tienen apariencia plana y suelen surgir en grupos con un tamaño de 1 a 7 mm. Además de esto, son suaves. *Localización:* rostro, manos, rodillas.



Fig. 7.64 Verrugas planas (slideshare).

#### E. Verrugas malignas o genitales (fig. 7.65).

Las verrugas genitales aparecen en la vagina, los labios mayores, el tallo del pene, el escroto o la región anal, y suelen ser suaves y de color rosado, con un aspecto similar al de una coliflor, pudiendo ser únicas o aparecer en grupos. Se conocen como *condilomas acuminados* y ocurren como consecuencia de la infección por el virus del papiloma humano (VPH), transmitidos sexualmente.



Fig. 7.65 Verrugas genitales (slideshare).

#### Epidemiología.

Afecta un 7-10% de la población. Muy frecuentes en edad escolar. Mayor frecuencia en mujeres.

## Etiología.

El agente etiológico es el virus del papiloma humano (HPV) del grupo de papovavirus.

## Histopatología.

Se observa acantosis, papilomatosis e hiperqueratosis, con confluencia de las crestas epidérmicas hacia el centro de la lesión y coilocitos. Al comienzo el virus está en el núcleo de los queratinocitos, luego pasa al citoplasma y se reproduce. En el estrato córneo se ubica dentro de la queratina.

## Tratamiento (fig. 7.66).

- Queratolíticos.
- Crioterapia.
- Formol.
- Radioterapia.



Fig. 7.66 Tratamiento (slideshare).

Las **verrugas cutáneas** son problemas cutáneos comunes causados por el virus del papiloma humano. Las terapias convencionales son en su mayoría ablativas y limitadas por las recurrencias y los efectos secundarios. La *inmunoterapia* con antígenos bacterianos, fúngicos y virales es una técnica emergente y más segura para tratar las verrugas en sitios locales y distantes. Se realizó un diseño de serie temporal de corte transversal entre 2019 y 2020 entre 77 pacientes con verrugas cutáneas. Se evaluó el porcentaje de respuesta de los pacientes tratados con *derivado proteico purificado de tuberculina* durante 8 semanas con un intervalo de 2 semanas en respuesta completa (100% de aclaramiento), respuesta parcial (50-99% de aclaramiento) y sin respuesta (0-49% de aclaramiento). También se registraron los efectos secundarios. De 77 pacientes, se

observó una respuesta completa (100%) en el 53,2% de los pacientes, una respuesta parcial (50-99%) en el 14,3% y ninguna respuesta (0-49%) en el 32,5%. Los efectos secundarios observados fueron dolor y eritema (19,50%), ampollas (2,60%) y síntomas similares a los de la gripe (1,30%). La *PPD intraleisional* es una opción terapéutica eficaz y segura para el tratamiento de las verrugas cutáneas (Sanju Babu y col., 2023).

## Referencias

- Bancalari B et al. Hemangioma papilar en un niño y caracterización ecográfica. *Pediatr Dermatol* 37(1):233-234, 2020.
- Belgam Syed S Y et al. Acrocordón. En: StatPearls [Internet]. Isla del Tesoro (FL): StatPearls Publishing; 2024.
- Bologna JL, Schaffer JV, Cerroni L (eds.). *Dermatología*. Barcelona, España. Elsevier, 2018.
- de Soukaina E et al. Mucocele de la mucosa oral. *Revista Pan Africana de Medicina* 35:140, 2020.
- Escandón Pérez S et al. Nevos melanocíticos congénitos gigantes. *Hospital Infantil Bol Med Mex* 76(6):251-258, 2019.
- Felty CC, Linos K. Histiocitoma fibroso epitelioide: una revisión concisa. *I Am J Dermatopathol* 41(12):879-883, 2019.
- Fernández Figueras MT et al. Principales tipos de quistes en dermatopatología: Parte 1. *Reverendo Esp Patol* 57(1):27-41, 2024.
- Figueroa-Basurto CI et al. Pilomatrixomas: 31 años de experiencia en población menor y mayor de 18 años. *Revista de Biología Molecular y Genética*, 81(2):79-84, 2024.
- Goldsmith LA et al. *Fitzpatrick. Dermatología en Medicina General*. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana, 2009.
- Himelcolor M et al. ¿Qué factores influyen en la recurrencia del mucocele? *Cirugía Oral Medicina Oral Patología Oral Radiología Oral* 137(5):486-492, 2024.
- Jones CD et al. Pilomatrixoma: una revisión exhaustiva de la literatura. *J Dermatopathol* 40(9):631-641, 2018.
- Kannan N et al. Mucocele del labio inferior y su tratamiento quirúrgico. *Cureo* 16(10):e70874, 2024.
- Magalhães GM et al. Actualización sobre el virus del papiloma humano. Parte I: epidemiología, patogénesis y espectro clínico. *Un Bras Dermatol* 96(1):1-16, 2021.
- Magaña M. El nevo de Clark (“displásico”) en México. *Gac Med México* 130(5):361-7, 1994.
- Mazzeo M et al. Análisis dermatoscópico de 72 queratosis seborreicas “atípicas”. *Actas Dermosifiliogr* (Ed. Ingresa) 110(5):366-371, 2019.
- Mo J et al. Un modelo de neurofibroma humanizado a partir de células madre pluripotentes inducidas delinea la patogénesis del tumor y los orígenes del desarrollo. *J Clin Invertir* 131(1):e139807, 2021.
- Monteagudo-Sánchez B et al. Características dermatoscópicas de un quiste mixoide digital. *Acta Dermatovenerol Croata* 27(2):129-130, 2019.

- Mukovozov I et al. Tratamiento de los lentigos: una revisión sistemática. *Cirugía dermatológica* 49(1):17-24, 2023.
- Muramatsu K et al. Quiste ganglionar satélite refractario en el dedo gordo y el dedo. *Mod Rheumatol* 7(1):257-260, 2023.
- Myers DJ, Fillman EP. Dermatofibroma. En: StatPearls [Internet]. Isla del Tesoro (FL): StatPearls Publishing; 2024.
- Requena C et al. Melanoma que surge en nevo azul tipo placa y melanocitosis dérmica: valor diagnóstico y pronóstico de BAP1. *Actas Dermosifiliogr* 114(7):636-641, 2023.
- Rhodes SD et al. La señalización RAS no funciona correctamente en la piel: el papel complejo de RAS en la patogénesis del neurofibroma cutáneo, nuevos conocimientos biológicos. *J Invest Dermatol* 143(8):1358-1368, 2023.
- Ruth J. Síndrome del nevo melanocítico congénito: asociación entre nevos melanocíticos congénitos y anomalías neurológicas. *Semin Pediatr Neurol* 51:101153, 2024.
- Sainz-Gaspar L et al. Nevo de Spitz y otros tumores spitzoides en niños. Parte 1: características clínicas, histopatológicas e inmunohistoquímicas. *Actas Dermosifiliogr* (Ed. Inglesa) 111(1):7-19, 2020.
- Sanju Babu S et al. Eficacia y seguridad de la inmunoterapia intralesional con derivado proteico purificado de tuberculina en pacientes con verrugas cutáneas. *Consejo de Salud de Nepal J* 20(4):881-885, 2023.
- Saritas S et al. Tumores benignos de la piel. *Escritura de Laeger* 184(29):V10210786, 2022.
- Senel Y et al. Los acrocordones como signo cutáneo de alteración del metabolismo de los carbohidratos, hiperlipidemia, anomalías de las enzimas hepáticas e hipertensión: un estudio de casos y controles. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 37(9):1811-1814, 2023.
- Shahrukh Khan Sadiq M et al. La efectividad de los láseres en el tratamiento del mucocele oral en pacientes pediátricos: una revisión sistemática. *Materiales (Basilea)* 15(7):2452, 2022.
- Vaidya DC et al. Nevo Spilus Cutis 80(6):465-8, 2007.
- Vignale RA et al. Nevus halo. Estudio *in situ* mediante anticuerpos monoclonales. *Med Cutan Ibero América Latina* 14(1):13-7, 1986.
- Won JH et al. Manejo quirúrgico de los lipomas: Propuesta de diseño de incisión en Z y algoritmo quirúrgico en función del tamaño del tumor. *Dermatol Ther* 33(1):e13151, 2020.
- Zelger B et al. Dermatofibroma: una evaluación crítica. *Int J. Patología de la cirugía* 12(4):333-44, 2004.

# CAPÍTULO 8

---

## NEOPLASIAS CUTÁNEAS MALIGNAS

- Carcinoma basocelular: 75%.
- Carcinoma epidermoide: 20%.
- Melanoma: 4%.

### **I. Carcinoma basocelular (CBC) (epitelioma basocelular).**

Es una neoplasia epitelial maligna, de lento crecimiento y localmente invasora. Tiene predilección por las áreas fotoexpuestas y las zonas ricas en unidades pilosebáceas. Respeta las mucosas. Es el cáncer cutáneo más frecuente (75%) e involucra a personas de piel blanca (caucásicos), mayores de edad, con un ligero predominio en varones. Se detectan alteraciones en los genes supresores tumorales PTCH y con menor frecuencia en p53. El exceso de radiaciones UV sería la causa más importante en su desarrollo. El pronóstico es favorable. Si no se trata en forma adecuada y temprana, puede causar alta morbilidad y es excepcional que produzca metástasis. La extirpación quirúrgica es el tratamiento de elección, con un alto porcentaje de curación.

#### **Epidemiología.**

Es la neoplasia maligna más frecuente entre los humanos, con tasas de incidencia crecientes en todo el mundo. Se considera que 3 de cada 10 personas de etnia blanca (fototipos I-II) padecerán de CBC. La proporción hombre/mujer es 2 a 1,5:1. Pico etario: 60 años.

#### **Etiopatogenia.**

El CBC surge de células madre epiteliales pluripotenciales, ubicadas en la zona basal de la epidermis y en las unidades pilosebáceas.

- **Genética:** se produce la activación de la *vía de señalización de Hedgehog*, a través de alteraciones en distintos genes (PTCH, SMO, SUFU). El gen PTCH (9q22.3) es un gen supresor tumoral, que suele codificar a la proteína Ptc, que controla negativamente la proliferación celular a través del SMO. Las mutaciones o delecciones desencadenan proliferación celular y carcinogénesis.

- **Sol:** puede producir cáncer cutáneo por distintas vías: formación de dímeros de timina y fotoproductos 6-4, daño oxidativo, inmunodepresión y mutaciones de distintos genes, como el p53, el NRAS, el PTCH y el SMO. Las sobreexposiciones solares y las camas solares son los factores desencadenantes más conocidos. Los efectos deletéreos de las radiaciones UV sobre la piel son acumulativos e irreversibles a lo largo de la vida, y sus efectos se desarrollan décadas después.

- **Otras causas:** radiaciones ionizantes (radiodermitis crónica), arsenicismo crónico, úlceras crónicas, cicatrices anormales, inmunosupresión, nevo de Jadassohn, genodermatosis, irritantes físicos, químicos y biológicos.

## Clínica.

La “perla epitelial” es el elemento distintivo de casi todas las variedades clínicas de CBC. Se trata de una lesión tumoral de aspecto papuloide, hemisférica, de 1 a 10 mm de diámetro, con superficie nacarada, lisa y brillante, surcada por telangiectasias, asintomática y de fácil sangrado. No es indurada, a diferencia del carcinoma espinocelular, ya que las células epiteliales tienen la capacidad de multiplicarse, pero no de diferenciarse, por lo que no forman queratina. El 85 % de los CBC se encuadran dentro de las formas clínicas nodular (cabeza y cuello) y superficial (miembros y tronco). Cualquiera de las variedades clínicas puede ser pigmentada. Las localizaciones periorificiales de la cara tienen alto riesgo de recurrencia. El 80 % de los CBC se localizan en piel fotodañada, y el 20 % en zonas ricas en unidades pilosebáceas. El CBC es de lento crecimiento. En la cara, tiende a dirigirse hacia los orificios naturales. *Localización:* nariz 33%, párpados inferiores 23%, mejillas 13%, frente 10%, tronco 4%, extremidades 1%. Es localmente invasor y puede alcanzar grandes dimensiones. Las variedades de alto riesgo pueden llegar a planos profundos.

### Formas clínicas (figs. 8.1 a 8.6).

#### A. Planos:

- a. **Superficial:** placa eritematosa mínimamente descamativa, con perlas pequeñas en borde.
- b. **Plano-cicatrizal o esclero-atrófico:** cicatriz rodeada por pequeñas perlas.
- c. **Esclerodermiforme:** placa morfeiforme sin perlas.

#### B. Exofíticos:

- **Nodular:** la más frecuente (60 %), representada por la perla epitelial.
- **Pseudoquístico.**
- **Vegetante.**

### C. Formas especiales:

#### - Multicéntrico.

- **Fibroepitelial de Pinkus:** placa pardusca con una zona saliente; preferencia: área lumbar.

- **Ulcus rodens:** úlcera rodeada de perlas.

#### - Pigmentado.



Fig. 8.1 Formas clínicas: CBC superficial (slideshare).



Fig. 8.2 Formas clínicas: CBC plano-cicatrizal o escleroatrófico (slideshare).



Fig. 8.3 CBC morfeico o esclerodermiforme (slideshare).

### Formas Clínicas

- Exofíticas
  - Nodular: nódulos lisos brillantes duros, 1-2cm de 2-3 años de evolución




Fig. 8.4 CBC exofítico: nodular (slideshare).



**PSEUDO-QUÍSTICO**

- Simulan CBC nodular con **consistencia menos firme**
- Epidermis delgada color rosado o amarillento
- Telangiectasias
- Aspecto quístico o translúcido → degeneración o necrosis de células tumorales

Fig. 8.5 CBC pseudo-quístico (slideshare).

### Formas Clínicas

- Vegetante: tumores papilomatosos erosionados o ulcerados




Fig. 8.6 Vegetante (slideshare).



**FIBROEPITELIOMA DE PINKUS**

- Forma fibroepitelial
- Tórax posterior
- Semeja fibroma blando
- Color de la piel
- Ulceración y pigmento

Fig. 8.7 Fibroepitelioma de Pinkus (slideshare).



### Exploración física (fig. 8.11).

- Pápulas con depresión central.
- Apariencia perlada.
- Sangrado.
- Costras.
- Translucidez.

- Telangiectasias en superficie.
- Crecimiento lento.



**Fig. 8.11 Exploración física (slideshare).**

#### **Histopatología (figs. 8.12 a 8.23).**

Está constituido por *células basaloïdes* redondeadas con núcleo grande no anaplásico y muy escaso citoplasma que se agrupan en *lóbulos o cordones*. En la variedad superficial, se observan pequeños acúmulos de estas células suspendidas en la epidermis. Las formaciones epiteliales están delimitadas por una empalizada celular periférica de disposición perpendicular al borde. El epitelio tumoral está rodeado por un halo de retracción que lo separa de un estroma circundante rico en mucina.

#### **Variedades histopatológicas:**

**a. No diferenciado:** sólido (70%).

**b. Diferenciado (anexos):**

- Adenoide (1%).
- Queratósico.
- Folicular.
- Quístico.
- Matricial.

**c. Formas especiales:**

- Infiltrante (10-20%).
- Esclerosante.
- Superficial (10-15%).
- Micronodular (15%).

- Metatípico (basoescamoso).
- Fibroepitelioma.
- Pleomórfico.
- Células granulares.
- Células claras.
- Células en anillo de sello.

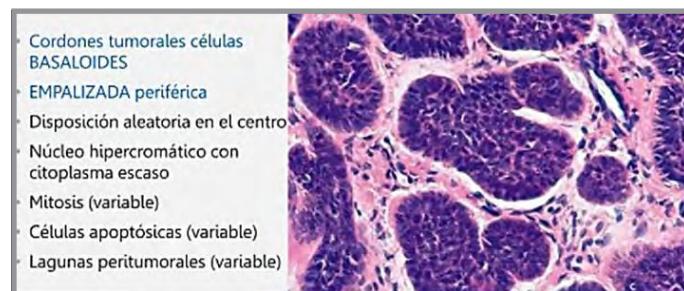


Fig. 8.12 Sólido: cordones de células basaloides (slideshare).



Fig. 8.13 Quístico (slideshare).



Fig. 8.14 Quístico (slideshare).

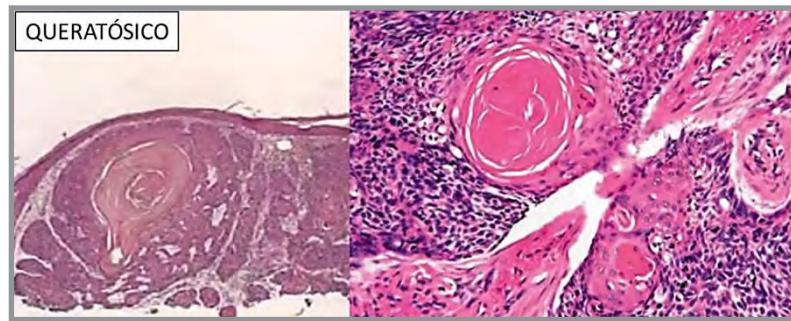


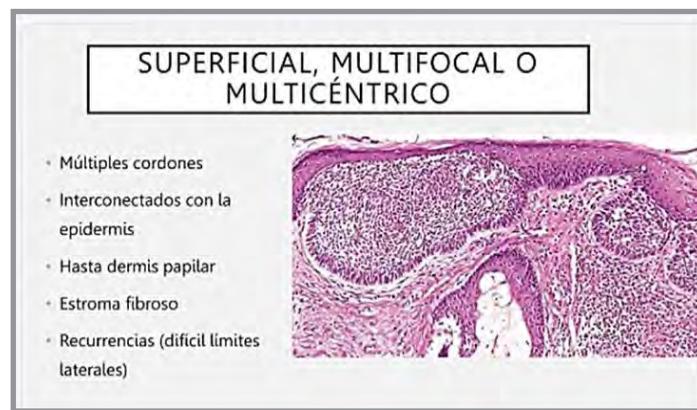
Fig. 8.15 Queratósico (slideshare).



Fig. 8.16 Infiltrante (slideshare).



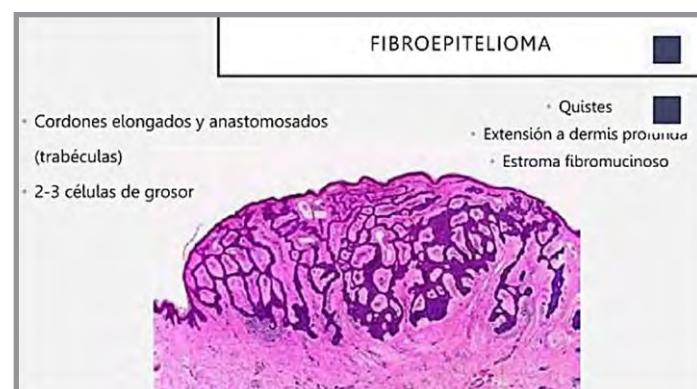
Fig. 8.17 Esclerodermiforme (slideshare).



**Fig. 8.18 Multicéntrico superficial (slideshare).**



**Fig. 8.19 Micronodular (slideshare).**



**Fig. 8.20 Fibroepitelioma (slideshare).**

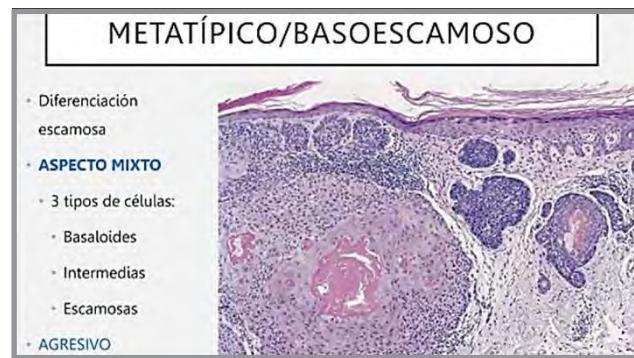


Fig. 8.21 Metatípico/basoescamoso (slideshare).

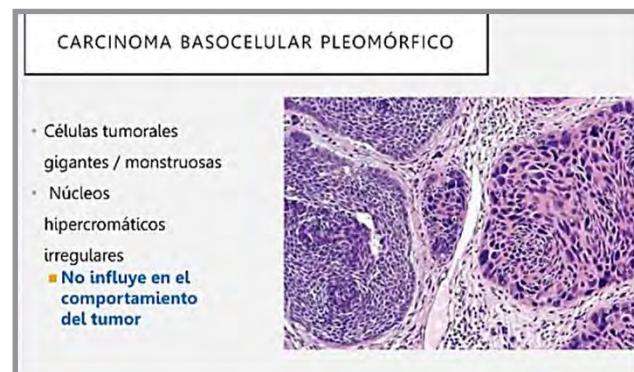


Fig. 8.22 Pleomórfico (slideshare).

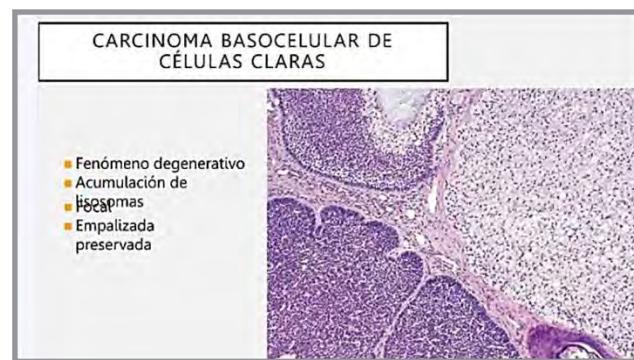


Fig. 8.23 De células claras (slideshare).

## Diagnóstico.

- a. *Clínica:* no existe un sistema formal de estadificación (TNM) para el CBC, ya que son excepcionales las metástasis.
- b. *Dermatoscopía:* criterios negativos de lesión melanocítica y un criterio positivo de CBC.
- c. *Histopatología:* regla de oro para el diagnóstico de CBC.

## **Diagnóstico diferencial.**

El CBC tiene alto índice de sospecha clínica:

- *Perlas epiteliales*: formas nodular, planocicatrizal o ulcerada.
- *Pigmento melánico*: debe distinguirse del melanoma.
- *Úlceras*: deben diferenciarse del carcinoma espinocelular y otras ulceraciones.
- *Variedad superficial*: no confundir con queratosis solar, carcinoma espinocelular superficial bowenoide o placa de psoriasis.

## **Evolución y pronóstico.**

- Crecimiento: lento.
- Invasivo localmente.
- Metástasis: excepcionales.
- Evolución: prolongada.
- Pronóstico: favorable con tratamiento temprano.
- Gran morbilidad si no se trata.

## **Tratamiento.**

- Extirpación total de la lesión.
- Preservación de la función.

## **Características a considerar:**

- Tamaño de la lesión.
- Localización.
- Tipo histológico.
- Edad del paciente.
- Tumor primario o recidivante.
- Comorbilidades.
- Inmunosupresión.

### **A. Bajo riesgo:**

- *Cirugía convencional*: con márgenes laterales de 4 mm y en profundidad hasta la hipodermis alta: formas clínicas superficial, nodular y de Pinkus, con un tamaño menor de 2 cm, de bordes bien definidos, de localización en áreas corporales no periorificiales de la cara ni en cuero cabelludo, y de lento crecimiento.

- *Electrocoagulación.*
- *Criocirugía.*
- *Terapia fotodinámica.*
- *Láser CO<sub>2</sub>.*
- *Tratamientos tópicos:* 5-fluorouracilo o imiquimod al 5 %.

**B. Alto riesgo:**

- **Cirugía convencional** con márgenes de más de 5 mm y hasta hipodermis media.
- **Radioterapia** (no en personas jóvenes).
- **Vismodegib:** casos inoperables o avanzados-metastásicos: medicación biológica con acción específica contra el SMO (integrante de la vía de señalización de Hedgehog). Esta terapéutica reduce su tamaño para luego operarlos.

**Riesgos de recurrencia:**

**A. Bajo riesgo de recurrencia:**

- Superficial, nodular, tumor fibroepitelial de Pinkus.
- Menos de 2 cm.
- Bordes: bien definidos.
- No perioficiales.
- Crecimiento lento.

**B. Alto riesgo de recurrencia:**

- Planocicatrizal, ulcerovegetante, multicéntrico, esclerodermiforme.
- Más de 2 cm.
- Bordes: mal definidos.
- Párpados, nariz, orejas, labios, surco nasogeniano, cuero cabelludo.
- Crecimiento agresivo.

El *carcinoma basocelular (CBC)* es la forma más común de cáncer en humanos. Cuando se diagnostica de forma temprana, la mayoría de los CBC se tratan fácilmente con terapia en el consultorio, que es altamente curativa. En ausencia de un sistema de estadificación formal, se revisa la mejor estratificación disponible basada en el riesgo de recurrencia. Con respecto al tratamiento, se proporcionan recomendaciones sobre las modalidades de tratamiento a lo largo de un amplio espectro terapéutico, que abarca desde agentes tópicos y modalidades superficialmente destructivas hasta técnicas quirúrgicas y terapia sistémica (Bichakjian y col., 2018).

La *dermatoscopía* es una técnica no invasiva que ha demostrado mejorar la precisión diagnóstica en el carcinoma basocelular (CBC). Desde una perspectiva práctica, las estructuras dermatoscópicas asociadas al CBC se pueden clasificar como pigmentadas, vasculares o no pigmentadas/no vasculares. También puede ayudar a levantar sospechas de variantes más agresivas con un mayor riesgo de recurrencia. Un examen dermatoscópico exhaustivo durante el seguimiento de pacientes con daño actínico o antecedentes de múltiples CBC puede facilitar la detección de lesiones muy incipientes e incidir en el tratamiento y el pronóstico (Álvarez-Salafranca y col., 2021).

*Sonidegib* es un antagonista de la proteína transmembrana Smoothened en la vía de señalización Hedgehog. Está indicado para el tratamiento del carcinoma basocelular (CBC) localmente avanzado que no es susceptible de cirugía curativa o radioterapia. La eficacia y seguridad de sonidegib se demostraron en el ensayo de fase 2 BOLT, donde el 61% de los pacientes con CBC localmente avanzado tratados con sonidegib 200 mg lograron una respuesta objetiva al tratamiento con un tiempo medio hasta la respuesta de 4 meses. Los eventos adversos más comunes fueron espasmos musculares (54,4%), pérdida de cabello (49,4%) y pérdida del gusto (44,3%) (Sanmartín y col., 2021).

Se presentan las guías de la Asociación de Dermatólogos, la Red Nacional Integral del Cáncer, el Foro Europeo de Dermatología y la Academia Europea de Dermatología y Venereología. Se respondieron un total de 11 preguntas clínicas. Esta nueva guía da respuesta a las preguntas clínicas del grupo de trabajo sobre el manejo rutinario del carcinoma basocelular. Proporciona a los dermatólogos una herramienta que pueden utilizar para la toma de decisiones teniendo en cuenta los recursos disponibles y las preferencias de los pacientes (Vilchez-Márquez y col., 2020).

## II. Carcinoma espinocelular o epidermoide (CEC) (figs. 8.24-8.25).

Es una neoplasia maligna de las células queratinizantes de la epidermis y sus anexos. Compromete piel y mucosas con epitelio escamoso. *Localización:* cuero cabelludo (4.8%), cuello (1.4%), cara (67.6%), extremidades superiores (12%), tronco (2.1%), genitales (3.6%), extremidades inferiores (8.2%). Crece localmente y rara vez hace metástasis (MTS). Aparece *de novo* o a partir de *lesiones precancerosas* como *queratosis actínicas* o sobre lesiones previas: cicatrices, úlceras crónicas, quemaduras, dermatosis.



Fig. 8.24 Carcinoma epidermoide (slideshare).

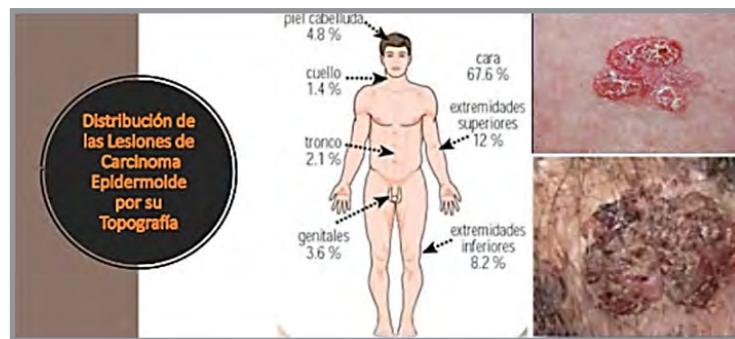


Fig. 8.25 Carcinoma epidermoide: localización (slideshare).

## Epidemiología.

La incidencia del CEC ha aumentado en las últimas décadas y es el segundo cáncer cutáneo en frecuencia. El denominado *cáncer de piel no melanoma* (CCNM) presenta una incidencia superior a la de todos los cánceres combinados. CBC: 80%; CEC: 20%.

## Fisiopatología.

Se produce transformación maligna de los queratinocitos epidérmicos. Un evento patogénico crítico es la resistencia a la apoptosis celular a través de la pérdida de funcionalidad del p53 (gen supresor tumoral). La radiación UV causa daño al ADN generando dímeros de pirimidina, proceso que provoca la mutación genética del p53. Los queratinocitos experimentan expansión clonal y se desarrolla un CEC invasor.

## Etiología.

- *Exposición crónica a la luz UV*: mayor probabilidad en personas con tez blanca, ojos claros y cabello rubio o rojo (fototipos de Fitzpatrick I y II).
- *Queratosis actínica*.
- *Inmunosupresión*.
- *Virus del papiloma humano (VPH)*.
- *Carcinógenos*: arsénico, hidrocarburos aromáticos policíclicos
- *Genodermatosis*.
- *Medicamentos*: hidroclorotiazida, voriconazol, vemurafenib, dabrafenib.

### Clasificación (fig. 8.26 a 8.30).

- **Intraepidérmicos:** enfermedad de Bowen, eritroplasia de Queirat.
- **Invasivos localizados:** cuerno cutáneo, ulcerado, úlcero-vegetante, verrugoso.
- **Penetrantes y destructores.**



Fig. 8.26 Carcinoma epidermoide: clasificación (slideshare).



Fig. 8.27 Intraepidérmicos (slideshare).



Fig. 8.28 Invasivos localizados (slideshare).



Fig. 8.29 Invasivos localizados (slideshare).



Fig. 8.30 Penetrantes y destructores (slideshare).

El CEC se clasifica según el tamaño del tumor (T), los ganglios (G) y la presencia de metástasis a distancia (M), es decir, según el sistema de estadificación TNM.

### Clínica (fig. 8.31).

La presentación inicial del CEC incluye la historia de una úlcera que no cicatriza o un crecimiento anormal en un área *fotoexpuesta*. Se presenta como una *lesión endofítica, exofítica o combinada*: eritematosa, indurada, queratósica, ulcerada. Puede estar asociada a: queratosis actínica, cuerno cutáneo o queratosis arsenical. *Localización*: cabeza, cuello, dorso de manos, antebrazos y piernas. En general, los CEC son asintomáticos. La invasión de nervios periféricos adyacentes puede causar dolor y debilidad muscular. Los CEC dan metástasis (MTS) en un 1 a 5 % de los casos, a predominio ganglionar. El 95 % de las recurrencias y MTS se presentan en los 5 primeros años (70 a 90 % en los 2 primeros). La mortalidad específica por enfermedad es del 1,5 al 2,1 %.



Fig. 8.31 Clínica (slideshare).

**A. CEC in situ (CIS):** es una neoplasia intraepidérmica que no supera la membrana basal y es precursor del CEC invasivo. Se describen variedades clínico-patológicas:

- **Enfermedad de Bowen:** placa eritematoescamocostrosa, con límites policíclicos, sin perlas córneas, en piel de tronco y miembros.
- **Eritroplasia de Queyrat:** placa eritematosa única o múltiple, lisa, brillante, seca, de límites netos en mucosa genital.

### B. Formas de CEC invasor:

- a. **Exofítica:** vegetante, queratósica, indurada.
- b. **Endofítica:** úlcera indurada.
- c. **Combinada:** úlcero-vegetante indurada.

Los CEC en el área genital y periungueal son raros y suelen asociarse a infecciones por VPH de alto riesgo. Las neoplasias que crecen en orejas, área preauricular e interfases cutáneo-mucosas (labios, genitales o perianal) tienden a ser más agresivos, con mayor incidencia de MTS. El CEC de cavidad oral puede presentarse como úlcera, nódulo o placa indurada. Puede desarrollarse en áreas de eritroplasia (parches rojos, persistentes, premalignos) o de *leucoplasia* (placas blancas persistentes no removibles). Se asocian a tabaquismo o consumo de alcohol.

La úlcera de Marjolin es un tipo raro de CEC que se desarrolla en sitios de cicatrices o heridas crónicas. La transformación maligna es en general lenta, con latencia de décadas. Se puede mostrar como una ulceración que no cicatriza, crecimientos nodulares, eversión de los márgenes de una herida, tejido de granulación o una neoplasia de crecimiento rápido y fácil sangrado. Las recurrencias y MTS son frecuentes.

### Formas especiales.

- **Carcinoma verrugoso:** variedad bien diferenciada, con masas lobuladas exo-endofíticas que se asemejan a grandes verrugas, de crecimiento invasivo lento, agresiva localmente, pero que excepcionalmente da MTS. Su etiopatogenia está relacionada con infección por VPH e inflamación cutáneo-mucosa. Afecta cavidad oral, laringe, región anogenital y plantas.

- *Variedad panoral:* papilomatosis oral florida.
- *Variedad genitoanal:* condiloma acuminado gigante.
- *Variedad plantar:* carcinoma cuniculatum.
- *Variedad cutánea pura:* papilomatosis carcinoide.

### Formas controvertidas.

- **Queratoacantoma:** neoformación epidérmica, crateriforme con un centro queratósico, caracterizada por su crecimiento rápido, estabilización y tendencia a la involución espontánea.

- **Papulosis bowenoide:** displasia epidérmica focal premaligna que se manifiesta con múltiples pápulas pigmentadas, pardas, en región génito-anal de adultos jóvenes. Sería un estado de transición entre una verruga viral y un CEC *in situ*. Es inducida por una infección por VPH, en especial el VPH 16. **Histopatología:** hiperplasia epidérmica focal y displasia epidérmica parcial a total. La tasa de transformación maligna a CEC invasivo es baja (1 a 2,6 %).

### Histopatología (fig. 8.32).

Los CEC revelan *cordones de queratinocitos atípicos* que se originan en la epidermis e *infiltran la dermis*.

- **CEC con cierto grado de diferenciación:** *perlas córneas, paraqueratosis y disqueratosis de células individuales*. La diferenciación de los CEC varía en un rango que va desde CEC bien diferenciados, los cuales muestran *mínimo pleomorfismo nuclear y una queratinización prominente con perlas córneas extracelulares*, hasta CEC pobemente diferenciados, con *pleomorfismo nuclear, alto grado de atipia, mitosis frecuentes y poca o nula queratinización*.

- **CIS:** afecta la epidermis en todo su grosor, mientras que la queratosis actínica compromete sólo las capas más basales.

- **CEC invasivo:** se diferencia de los dos anteriores en que las células malignas superan la membrana basal, y se encuentran *nidos de células atípicas dentro de la dermis* y rodeadas por un infiltrado inflamatorio.

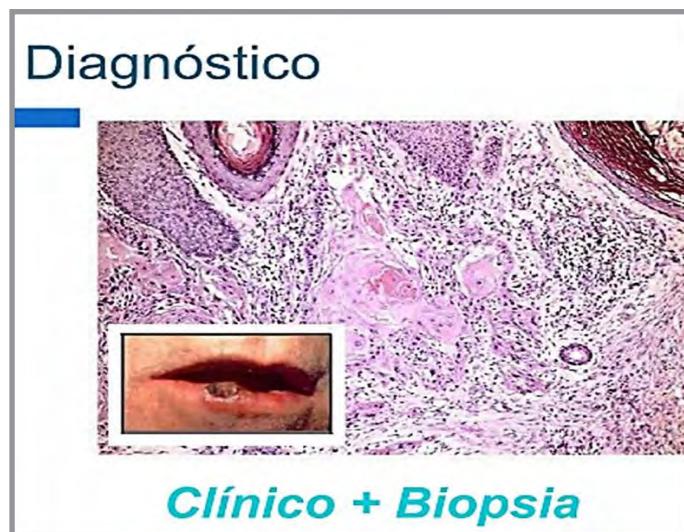


Fig. 8.32 Histopatología (slideshare).

#### Pronóstico.

El pronóstico es excelente para la mayoría de los CEC de bajo riesgo, y es peor en los casos de CEC en estadío avanzado. Para los pacientes con MTS en los ganglios linfáticos, la tasa de supervivencia a 5 años es del 25 al 45 %. La tasa de recurrencia depende del tumor: ubicación, diámetro, profundidad, diferenciación celular, invasión perineural y MTS a distancia.

#### Factores asociados a un mayor riesgo de MTS y de recaída:

- *Localización:* orejas, labios y el resto de las áreas H (*High risk:* de alto riesgo): centro de cara, párpados, cejas, nariz, mentón, mandíbula, pre y retroauricular, área temporal, genitales, manos y pies.
- *Tamaño* (dm > 2 cm).
- *Rápida velocidad de crecimiento.*
- *Tipo histológico infiltrativo.*
- *Grado bajo de diferenciación.*
- *Nivel de infiltración y espesor tumoral (> 4-5 mm).*
- *Invasión perineural, vascular o linfática.*
- *Ulceración extensa.*
- *Límites mal definidos.*

- *Recurrencia.*
- *Relación directa con estroma fibroblástico/miofibroblástico reactivo.*
- *Diferenciación fusocelular (sarcomatoide), acantolítica (adenoide) o adenoescamosa.*
- *Estroma desmoplásico.*
- *Inmunosupresión del huésped*
- *Ciertas genodermatoses*

### **Diagnósticos diferenciales.**

- *Queratosis actínicas.*
- *Papulosis bowenoide.*

CEC con placas eritematosas, escamosas o queratósicas, bien delimitadas, diagnóstico diferencial con:

- Eccema numular
- Psoriasis
- Queratosis seborreica inflamada
- Verrugas virales
- CBC superficial
- Enfermedad de Paget extramamaria

En presencia de tumores invasivos:

- Verrugas virales.
- Prurigo nodular.
- Merkeloma.
- CBC.
- Fibroxantoma atípico.
- Melanoma amelanótico
- MTS cutáneas de malignidades internas
- Granuloma piógeno
- Infección por micobacterias y micosis profundas
- Úlceras de otras causas (venosas, arteriales, traumáticas, pioderma gangrenoso)

## Tratamiento (figs. 8.33-8.34).

Depende de: tamaño de la lesión, profundidad, sitio anatómico, grado de diferenciación, tratamientos previos, edad y condiciones de salud del paciente.

- **Extirpación quirúrgica:** *método de elección.* La mayoría de los CEC son de bajo riesgo y susceptibles de tratamiento exitoso.
- **Criocirugía:** CEC *in situ.*
- **Curetaje y electrodisección:** CEC < 1 cm y bien diferenciados.
- **Cirugía micrográfica:** CEC grandes.
- **Radioterapia:** CEC de cabeza y cuello.
- **Farmacológico:** interferón, imiquimod, 5 fluoracilo.

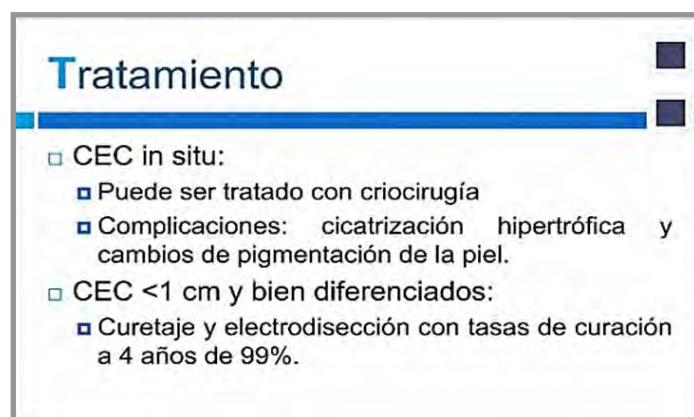


Diagrama de flujo que muestra el tratamiento para CEC. Se titula "Tratamiento" y enumera las siguientes opciones:

- CEC *in situ*:
  - Puede ser tratado con criocirugía
  - Complicaciones: cicatrización hipertrófica y cambios de pigmentación de la piel.
- CEC <1 cm y bien diferenciados:
  - Curetaje y electrodisección con tasas de curación a 4 años de 99%.

Fig. 8.33 Tratamiento (slideshare).

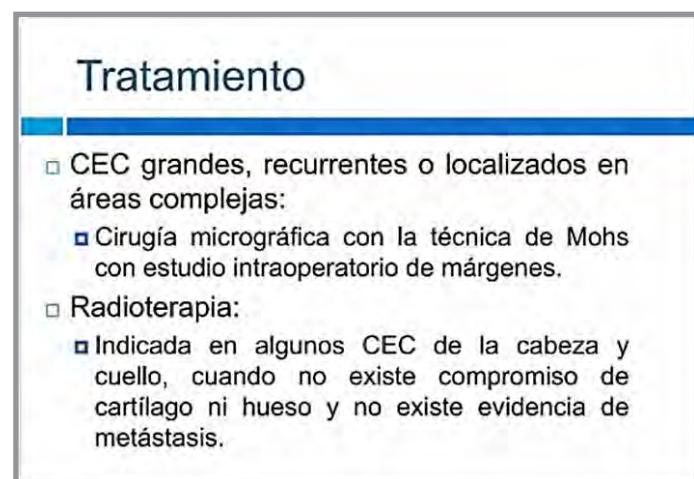


Diagrama de flujo que muestra el tratamiento para CEC. Se titula "Tratamiento" y enumera las siguientes opciones:

- CEC grandes, recurrentes o localizados en áreas complejas:
  - Cirugía micrográfica con la técnica de Mohs con estudio intraoperatorio de márgenes.
- Radioterapia:
  - Indicada en algunos CEC de la cabeza y cuello, cuando no existe compromiso de cartílago ni hueso y no existe evidencia de metástasis.

Fig. 8.34 Tratamiento (slideshare).

## Manejo de la enfermedad localizada

La cirugía convencional es de elección en los siguientes casos:

### 1. CEC de bajo riesgo (NCCN).

- Margen sugerido: 4-6 mm.
- Profundidad: hasta TCS medio.
- Si el margen quirúrgico estuviera comprometido se recomienda lo siguiente:
  - Cirugía de Mohs*: con control completo de margen circunferencial.
  - Reescisión en regiones L (Low risk)*: de bajo riesgo.
  - Radioterapia* si la cirugía está contraindicada.

### 2. CEC de alto riesgo:

- **Extirpación** con margen de 6-10 mm y todo el TCS.
- **Cirugía micrográfica de Mohs**: técnica de elección.
- **Curetaje y electrodesecación**.
- **Criocirugía**: si otras terapias están contraindicadas o son impracticables. No hay control de márgenes. Solo CEC de bajo riesgo.
- **Radioterapia (RT)**: indicada si la cirugía está contraindicada o no es factible o preferida.
- **Radioterapia adyuvante (posterior a la cirugía)** se debe considerar en estos casos:
  - Márgenes quirúrgicos inciertos.
  - CEC primario con invasión perineural.
  - Alto riesgo de recurrencia, MTS regionales o a distancia.

## Manejo de la enfermedad localmente avanzada o metastásica.

- *MTS en ganglios linfáticos regionales*.
- *Resección quirúrgica. Sin o con radioterapia adyuvante (N2-N3b)* y eventual terapia sistémica.
- *Quimioterapia + radioterapia combinadas* son opción para la enfermedad inoperable
- **Quimioterapia**: **cisplatino** o en terapia combinada: **5-fluoruracilo y otros citostáticos**.
- *Terapias blanco o target*: **cetuximab, panitumumab**.
- *Inmunoterapia*: **pembrolizumab, cemiplimab**.

## Seguimiento.

Se tiene que educar al paciente para su autoexamen (mensual), a fin de que pueda detectar lesiones sospechosas, y se le deben hacer controles médicos periódicos:

- **CEC de bajo riesgo:** control semestral cutáneo y ganglionar por 2 años. Después, cada 6-12 meses por 3 años y luego anual.
- **CEC de alto riesgo:** control cada 4 meses los primeros años y luego cada 6-12 meses. En los pacientes que tienen riesgo particular de recurrencia, se puede considerar repetir imágenes cada 6 meses por 2 años (ecografía o TC de área ganglionar y RM si hubo invasión perineural).

El carcinoma cutáneo de células escamosas (CEC) es la segunda forma más común de cáncer de piel no melanoma después del carcinoma basocelular. En 2017, el Comité Conjunto Estadounidense sobre Cáncer revisó las pautas de estadificación del CEC. Existe una amplia gama de variantes histopatológicas del carcinoma cutáneo de células escamosas, varias de las cuales están asociadas con un comportamiento agresivo. Se incluye una revisión de las variantes del carcinoma cutáneo de células escamosas, enfatizando las dificultades diagnósticas, los hallazgos IHQ y la importancia pronóstica (Motaparthi y col., 2017).

El CEC es el segundo cáncer de piel más común y generalmente se asocia con un pronóstico favorable en la mayoría de los pacientes. Sin embargo, una pequeña minoría de pacientes serán diagnosticados con alto riesgo y una proporción tendrá un mal pronóstico, en algunos casos causando la muerte. Se caracteriza por un aumento en la agresividad manifestada como recurrencia local, el desarrollo de metástasis en los ganglios linfáticos y, ocasionalmente, la muerte. La utilidad de la *biopsia del ganglio linfático centinela* en este grupo de pacientes no está clara sin evidencia de alto nivel o recomendaciones claras. Se realizó una revisión de la evidencia actual con respecto a la dicha biopsia y se cree que puede un mejor el pronóstico e influir en el manejo (Navarrete-Dechent y col., 2018).

En el CEC las altas cargas mutacionales, la infiltración conocida de linfocitos y la expresión del ligando 1 de muerte programada (PD-L1) sugieren que los inhibidores de los puntos de control inmunitarios, como los inhibidores de PD-1, pueden mostrar utilidad en su tratamiento. La sólida capacidad de respuesta de los CEC al inhibidor de PD-1 *cemiplimab* se reveló en los resultados de un ensayo clínico combinado de fase I/II, con una tasa de respuesta general del 50% y una respuesta duradera que superó los 6 meses en el 57% de los respondedores. En comparación con terapias sistémicas anteriores con escasos datos de eficacia y seguridad, *cemiplimab* es una terapia innovadora, el primer fármaco sistémico aprobado (Patel y Chang, 2019).

Aunque la mayoría de los CEC cutáneos se pueden tratar quirúrgicamente, la evaluación adicional y los tratamientos indicados para los de alto riesgo siguen sin definirse. En los últimos años, las mejoras en los sistemas de estadificación de tumores han permitido una estratificación más precisa de los tumores en categorías de alto y bajo riesgo. Se hacen las siguientes preguntas: 1) ¿Mi paciente tiene CEC de alto riesgo?; 2) ¿Cuál es el siguiente paso para los pacientes con CEC y linfadenopatía palpable?; 3) En pacientes sin linfadenopatía clínicamente evidente, ¿quiénes son candidatos para la estadificación de los ganglios linfáticos?; 4) ¿Qué formas de imágenes radiológicas pueden ayudar a detectar metástasis de ganglios linfáticos subclínicos?; 5) ¿Cuál es el papel de la biopsia del ganglio linfático centinela en el CEC?; 6) ¿Qué pacientes con CEC necesitan radioterapia adyuvante?; 7) ¿La quimioterapia adyuvante es una opción para los pacientes con CEC de estadio alto después de la cirugía?; 8) ¿Son las terapias dirigidas e

inmunológicas una opción para el CEC avanzado?; 9) ¿Con qué frecuencia debo realizar un seguimiento de mi paciente después de que se le haya diagnosticado un CEC de alto riesgo?; 10) ¿Cuáles son las opciones de quimioprofilaxis en un paciente con un mayor riesgo de CEC?; y 11) ¿Qué medidas quimiopreventivas se pueden iniciar en coordinación con los médicos de oncología médica o de trasplantes? (Que y col., 2018)

Se formó una colaboración única de expertos multidisciplinarios del Foro Europeo de Dermatología (EDF), la Asociación Europea de Dermato-Oncología (EADO) y la Organización Europea de Investigación y Tratamiento del Cáncer (EORTC) para hacer recomendaciones sobre el diagnóstico y el tratamiento del CEC, basándose en una revisión crítica de la literatura, las pautas existentes y la experiencia de los expertos. El diagnóstico del CEC se basa en las características clínicas. Se debe realizar una *biopsia o escisión y confirmación histológica* en todas las lesiones clínicamente sospechosas para facilitar la clasificación pronóstica y el tratamiento correcto del CEC. El tratamiento de primera línea es la escisión quirúrgica completa con control histopatológico de los márgenes de escisión. El grupo de consenso EDF-EADO-EORTC recomienda un margen mínimo estandarizado de 5 mm incluso para tumores de bajo riesgo. En el caso de tumores con un espesor histológico de >6 mm o tumores con características patológicas de alto riesgo, por ejemplo, alto grado histológico, invasión subcutánea, invasión perineural, tumores recurrentes o tumores en localizaciones de alto riesgo, se recomienda un margen ampliado de 10 mm. Como la afectación de los ganglios linfáticos por CEC aumenta el riesgo de recurrencia y mortalidad, se recomienda encarecidamente una *ecografía de los ganglios linfáticos*, en particular en tumores con características de alto riesgo. En caso de sospecha clínica o hallazgos positivos en las imágenes, se debe buscar una *confirmación histológica* mediante aspiración con aguja fina o biopsia abierta de ganglio linfático. En tumores grandes infiltrantes con signos de afectación de las estructuras subyacentes, pueden requerirse pruebas de imagen adicionales, como *TC o RM*, para evaluar con precisión la extensión del tumor y la presencia de diseminación metastásica. Los sistemas de estadificación actuales para el CEC no son óptimos, ya que se han desarrollado para tumores de cabeza y cuello y carecen de una validación extensa o de una discriminación pronóstica adecuada en ciertas etapas con medidas de resultados heterogéneas. La *biopsia del ganglio linfático centinela* se ha utilizado en pacientes con carcinoma escamoso cutáneo, pero no hay evidencia concluyente de su valor pronóstico o terapéutico. En el caso de afectación de los ganglios linfáticos, el tratamiento preferido es la disección de los ganglios linfáticos regionales. La *radioterapia* representa una alternativa aceptable a la cirugía en el tratamiento no quirúrgico de CEC pequeños en áreas de bajo riesgo. En general, se debe considerar como tratamiento primario para el CEC inoperable o en el contexto adyuvante. El CEC en estadio IV puede responder a diversos agentes quimioterapéuticos; sin embargo, no existe un régimen estándar. Los inhibidores del EGFR, como *cetuximab o erlotinib*, se deben considerar como tratamientos de segunda línea después del fracaso de la mono o poliquimioterapia y la progresión de la enfermedad. No existe un cronograma de seguimiento estandarizado para los pacientes con CEC cérvico-espinal. Se recomienda un plan de seguimiento estricto basado en la evaluación del riesgo de recurrencias locorregionales, diseminación metastásica o desarrollo de nuevas lesiones (Stratigos y col., 2015).

Se realizó un estudio de cohorte retrospectivo de 10 años (2000-2009) en un centro académico de atención terciaria en el que se revisaron 680 tumores CEC primarios en 459 pacientes. Se revisaron los tumores primarios de CEC de cabeza y cuello para determinar los resultados relacionados con la enfermedad: recurrencia local, metástasis ganglionar y muerte específica. Los tumores se estratificaron según la clasificación tumoral AJCC 7 y AJCC 8. La mayoría de

los 459 pacientes eran blancos (98,3%) y varones (68,0%). Las categorías tumorales altas (T3/T4) representaron 17,8%. El AJCC 8 demuestra una homogeneidad y monotonía superiores en comparación con el AJCC 7. Ahora es posible que los casos de CEC T2, T3 y T4 del AJCC 8 se registren y rastreen mediante registros de tumores porque representaron un subconjunto del 23,1 % en este estudio, que incluye casi todos los resultados desfavorables (85,9 %). Se necesita más trabajo para validar el AJCC 8 con datos a nivel de población y para comparar el rendimiento del AJCC 8 con clasificaciones alternativas (Karia y col. 2018).

El CEC es la segunda forma más común de cáncer humano y su incidencia anual aumenta. Aunque la mayoría se curan con terapia en el consultorio, el CEC avanzado plantea un riesgo significativo de morbilidad, impacto en la calidad de vida y muerte. Se analizan técnicas de biopsia y evaluación histopatológica, estadificación del tumor, manejo quirúrgico y no quirúrgico, seguimiento y prevención de recurrencia y manejo de la enfermedad avanzada. El enfoque principal de estas recomendaciones es la evaluación y el manejo del CEC primario y la enfermedad localizada, pero cuando es relevante, se señala la aplicabilidad al CEC recurrente, así como información general sobre el manejo de pacientes con enfermedad metastásica (Kim y col., 2018).

### **III. Melanoma.**

El *melanoma* es una neoplasia originada en los melanocitos, células que surgen de la cresta neural y migran a epidermis, úvea y meninges. El melanoma tiene alta capacidad metastatizante.

#### **Epidemiología.**

El melanoma representa alrededor del 1-3 % de los cánceres cutáneos. La incidencia del melanoma cutáneo ha aumentado en las últimas décadas. El melanoma es 20 veces más frecuente en la raza blanca. El riesgo de tener un melanoma en una persona de raza blanca es de 2,3 %, en hispánicos 0,6 % y en raza negra 0,1 %. En general, es más frecuente en hombres, pero debajo de los 50 años las tasas son más altas en las mujeres. En la Argentina, la mayor incidencia se da en individuos mayores de 50 años.

#### **Etiopatogenia.**

El factor más importante es el **genético**. Se producen mutaciones que generan activación de vías de diferenciación celular, mutaciones en genes supresores tumorales y cambios epigenéticos. Genes implicados en el desarrollo del melanoma: CDKN2A (p16-p14), CDK4, BAP-1, RB1, PTEN y RAS. El melanoma se desarrolla por una acumulación y progresión de mutaciones, algunas relacionadas con la exposición a la radiación UV que produce daño en el ADN.

#### **Factores de riesgo.**

##### **Alto riesgo:**

- Antecedente de melanoma en un familiar.

- 50 a 100 nevos atípicos.
- Nevo melanocítico congénito gigante.
- Numerosas sesiones de fototerapia PUVA o el uso de camas solares.
- Antecedente personal de exposición solar.
- Fototipo I y II de la escala de Fitzpatrick, efélides, pelo rubio o rojizo.
- Terapia inmunosupresora.
- Genodermatosis: xeroderma pigmentoso, síndrome de Cowden.

### **Fototipos de Fitzpatrick.**

- **I:** se quema pero no se broncea.
- **II:** suele quemarse, se broncea muy poco.
- **III:** se quema y se broncea moderado
- **IV:** se quema un mínimo y se broncea con intensidad.
- **V:** rara vez se quema y se broncea fácil e intenso.
- **VI:** nunca se quema y siempre se broncea.

### **Muy alto riesgo de melanoma:**

- Más de 100 nevos.
- Nevos melanocíticos atípicos o displásicos.
- Antecedente de melanoma.
- Historia de más de un melanoma en la familia.
- Portación personal o familiar de mutaciones en los genes: CDKN2A, CDK4, BAP1, MITF, POT1, TERT, MCR1. Debe tenerse en cuenta que existe el melanoma hereditario. Se estima que alrededor de un 5 a 12 % de los melanomas son causados por mutaciones germinales hereditarias. Los genes involucrados en el melanoma hereditario son CDKN2A (un 40 %), CDK4, POT-1, TERT.

### **Clasificación**

#### **Subtipos clínico-histológicos del melanoma cutáneo.**

##### **A. Melanoma extensivo superficial (fig. 8.35).**

Es el más frecuente (60 %). Se desarrolla en la edad media de la vida.

*Localización preferencial:* dorso en hombres y piernas en mujeres. Comienza como una lesión tumoral plana o ligeramente elevada, de bordes irregulares, que combina diferentes colores. Tiene relación con la exposición solar. Puede aparecer sobre piel sana (*de novo*) o sobre una lesión melanocítica previa.



Fig. 8.35 Melanoma de extensión superficial (slideshare).

**B. Melanoma nodular (fig. 8.36).**

Corresponde al 20 % de los melanomas. También predomina en la vida adulta. *Localización:* cabeza, cuello y tronco. Posee un crecimiento dérmico o invasivo vertical desde el inicio y de evolución rápida.

Se manifiesta como un tumor sólido de aspecto papuloide que con frecuencia se ulcera. Puede ser pigmentado o amelanótico.



Fig. 8.36 Melanoma nodular (slideshare).

### C. Melanoma acrolentiginoso (fig. 8.37).

Corresponde al 5 % de los melanomas en la raza blanca. *Localización*: palmas, plantas y uñas. Lesión tumoral plana de color rojizo o negro. *Evolución*: puede ulcerarse.



Fig. 8.37 Melanoma acrolentiginoso (slideshare).

### D. Melanoma lentigo maligno (fig. 8.38).

Un 5 % de los melanomas. Predomina en pacientes añosos con historia de exposición solar intensa. *Localización más frecuente*: cara. Es un tumor plano que combina colores y contorno polícílico. Su evolución es lenta.



Fig. 8.38 Melanoma lentigo maligno (slideshare).

#### - Otros tipos de melanoma menos frecuentes:

- Melanoma polipoideo.
- Melanoma verrugoso.
- Melanoma desmoplásico.
- Melanocitoma epitelioide pigmentado.

## Clasificación de la OMS.

- *Exposición baja o nula*: tumor de Spitz maligno, melanomas: acral, lentiginoso de las mucosas, en nevo congénito, en nevo azul, melanoma uveal
- *Exposición baja*: melanoma extensivo superficial en fase de crecimiento vertical, melanoma en BIN (*BAP-1 inactivated melanocytoma*), melanoma en DPN (*deep penetrating melanocytoma*), melanoma en PEM (*pigmented epitheloid melanocytoma*)
- *Exposición elevada*: lentigo maligno y melanoma desmoplásico

## Clínica (fig. 8.39).



Fig. 8.39 Formas clínicas (slideshare).

La primera sospecha de un melanoma es la clínica. Es útil emplear el acrónimo **ABCDE** como regla nemotécnica para la detección clínica de melanomas.

- **A** de asimetría en los dos ejes de la lesión.
- **B** de bordes irregulares.
- **C** de variedad de colores.
- **D** de diámetro mayor de 6 mm.
- **E** de evolución.

La sensibilidad de este acrónimo para detectar melanomas es del 57 al 90 %, mientras que su especificidad es del 59 al 90 %.

- **Satelitos:** presencia de lesiones evidentes de melanoma dentro de un radio de 2 cm respecto del tumor primario.

- **Metástasis en tránsito:** son lesiones de melanoma que se encuentran por fuera del radio de 2 cm del tumor primario y hasta la primera estación ganglionar.

### Diagnósticos diferenciales y simuladores de melanoma.

- Nevo melanocítico benigno.
- Nevo displásico.
- Queratosis seborreica pigmentada.
- Carcinoma espinocelular.
- Carcinoma basocelular, variedad pigmentada.
- Granuloma piógeno (con melanoma amelanótico).
- Tumores metastásicos cutáneos.
- Fibroxantoma atípico.
- Queratosis actínica pigmentada.
- Carcinoma sebáceo.

### Clasificación molecular según mutaciones:

- **BRAF:** 45-50%. Fenotipo: jóvenes, melanoma extensivo superficial en sitios de exposición solar intermitente. Mayor frecuencia: tronco.
- **RAS (NRAS, KRAS, HRAS):** 15-20%. Fenotipo: adultos con melanoma desmoplásico.
- **PÉRDIDA DE FUNCIÓN NF1:** 5-10%.
- **TWT:** 5-10%. Melanomas: uveal, acral, mucoso.
- **C-KIT:** 2%. Melanomas: uveal, acral, mucoso.
- **GNAQ:** 50% de los melanomas uveales.

### Dermatoscopía.

La sensibilidad y la especificidad para detectar un melanoma es del 90 %. Es operador-dependiente. Con esta técnica, se tiene mayor confianza para discriminar lesiones benignas de malignas y se reduce el número de biopsias o extirpaciones innecesarias. En pacientes de riesgo, se recomienda hacer la fotografía corporal total combinada con el registro de lesiones por dermatoscopía digital. La fotografía corporal total consiste en el registro fotográfico de las distintas partes del cuerpo. La dermatoscopía digital registra la lesión melanocítica en particular, con un *software* para almacenamiento de imágenes.

## Diagnóstico (fig. 8.40 a 8.45).

**Histopatología.** Es el método que confirma el diagnóstico. Se deben registrar características clínicas de la lesión, sitio anatómico, tamaño.

### a. Biopsia escisional.

Se recomienda una biopsia por escisión completa que abarque la totalidad de la lesión visible, asegurando una profundidad suficiente, con un margen de 1 a 3 mm. Se debe orientar en dirección paralela al trayecto linfático para no alterar el drenaje ante una ampliación de márgenes/ eventual biopsia de ganglio centinela. No deben realizarse biopsias por afeitado superficial, ya que pueden subestimar el espesor lesional.

### b. Biopsia incisional.

Está indicada la biopsia parcial en lesiones muy extensas o en regiones anatómicas donde el procedimiento representa una dificultad (cara, mucosas). La clínica y la dermatoscopía pueden orientar para determinar el sitio donde conviene tomar la biopsia.

## Hallazgos histopatológicos.

### - Crecimiento radial y vertical (fig. 8.40).

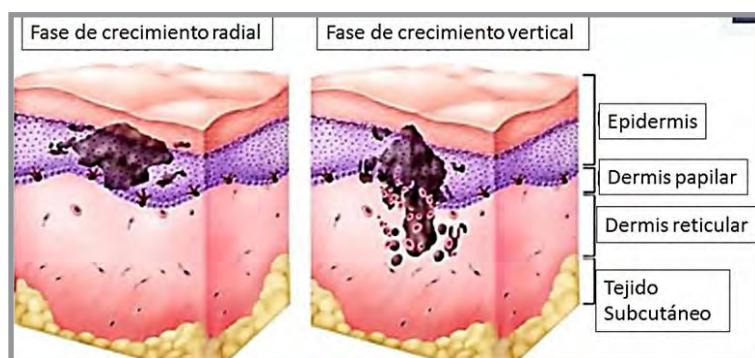


Fig. 8.40 Fases de crecimiento radial y vertical (slideshare).

**a. Crecimiento radial:** presenta una *diseminación horizontal* del melanoma dentro de la epidermis y dermis superficial. Las células neoplásicas carecen de capacidad para metastizar. Hay proliferación en nidos o en células individuales dentro de la epidermis y respuesta inflamatoria dérmica. Se observa en: lentigo maligno, de extensión superficial y lentiginoso acral (fig. 8.41).

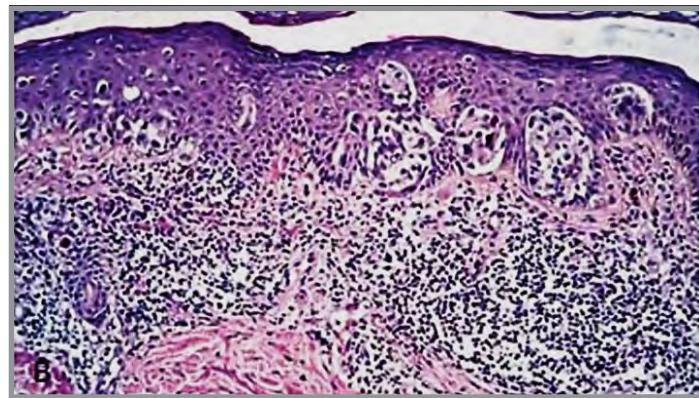


Fig. 8.41 Fase de crecimiento radial (slideshare).

**b. Crecimiento vertical:** hay diseminación vertical.

**c. Atipicidad citológica:** aumento del tamaño celular y nuclear, pleomorfismo nuclear, heterocromasia nuclear, nucléolos variables y mitosis.

**d. Alteraciones a nivel estructural:** gran tamaño tumoral, asimetría y ausencia de un claro límite de la neoplasia. Los *nidos melanocíticos* tienden a confluir.

#### **Melanoma extensivo superficial.**

Presenta una proliferación de *melanocitos no dendríticos atípicos en nidos* en el espesor del epitelio, conocida como “*dispersión pagetoide*”. Las células neoplásicas son de *tipo epitelioide*, con un citoplasma abundante y una pigmentación melánica fina. Sus núcleos son pleomórficos y vesiculosos, y los nucléolos son eosinófilos. La epidermis presenta acantosis y muestra un borramiento completo o parcial del patrón de red de crestas (fig. 8.42).



Fig. 8.42 Melanoma extensivo superficial (slideshare).

- **Melanoma nodular** (fig. 8.43).

No muestra una fase de crecimiento radial y no tiene componente intraepidérmico. Se caracteriza por una fase de *crecimiento vertical*. *Rompen la membrana basal y penetran en la dermis.*

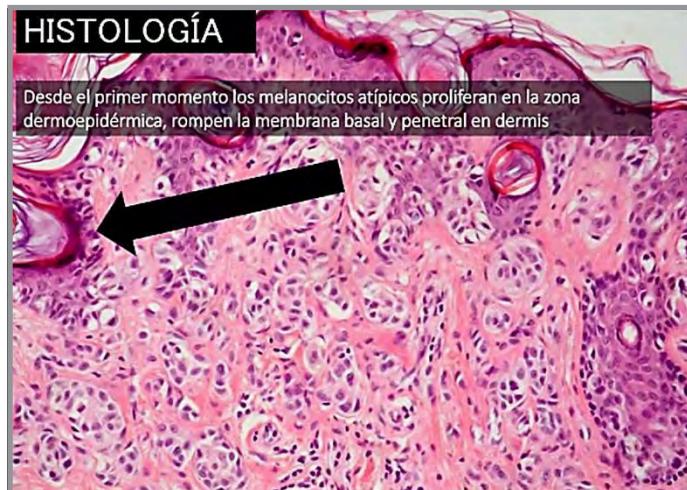


Fig. 8.43 Melanoma nodular (slideshare).

- **Lentigo maligno y melanoma lentigo maligno** (fig. 8.44).

Se observan *melanocitos atípicos* que muestran *núcleos pleomórficos irregulares e hipercromáticos* que se orientan en *sentido perpendicular* a la superficie. Hay *compromiso del folículo piloso y del epitelio del conducto excretor sudoríparo*. En profundidad, se pueden observar *nidos y células neoplásicas multinucleadas*. El grado de pigmentación es variable: en general, es abundante. El melanoma lentigo maligno es *multifocal* y predominan las *células neoplásicas fusiformes*.

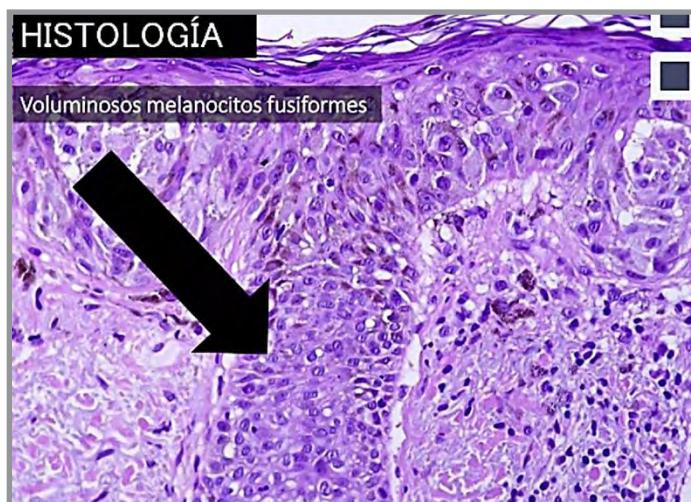


Fig. 8.44 Lentigo maligno (slideshare).

- **Melanoma acral lentiginoso (fig. 8.45).**

Presenta *acantosis* con *elongación de las crestas epidérmicas* y *atipicidad melanocítica*. En la profundidad de las crestas, se observan *melanocitos atípicos*, que tienden a ser fusiformes, con *pleomorfismo nuclear* e *hipercromasia*. Los *nucléolos* son prominentes. Se pueden observar *nidos celulares en focos*, a nivel de la unión dermoepidérmica, dando su carácter *lentiginoso*. También pueden afectar el epitelio de las glándulas sudoríparas.

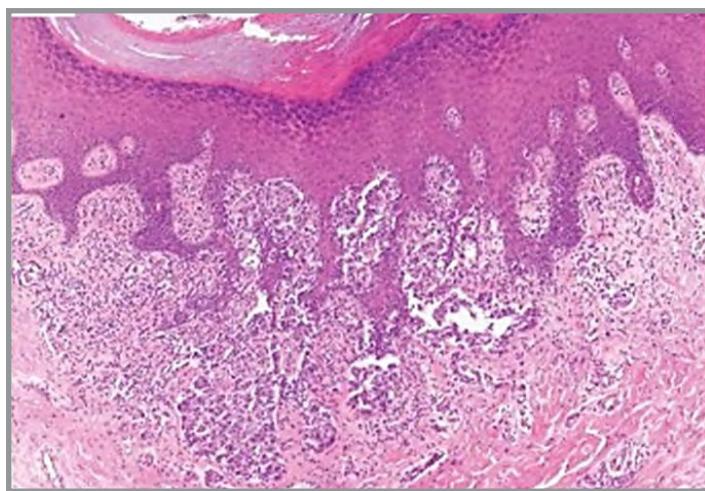


Fig. 8.45 Lentigo acral lentiginoso (slideshare).

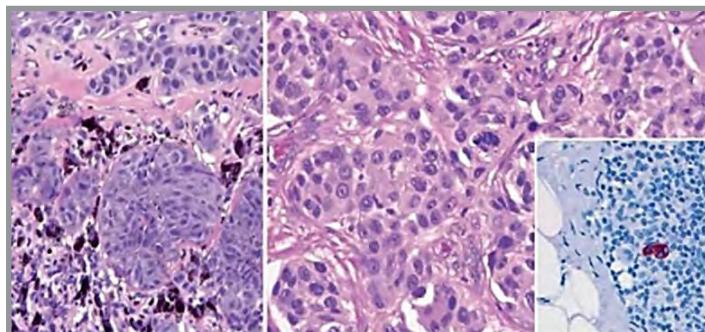


Fig. 8.46 Melanoma. Recuadro: ganglio linfático centinela positivo (slideshare).

**Parámetros principales determinantes de pronóstico.**

- **Espesor tumoral (espesor de Breslow):** mide el máximo espesor tumoral desde el estrato granuloso o desde la base de una úlcera hasta la infiltración más profunda de células del melanoma. Se expresa en mm. A mayor espesor, peor pronóstico.

- **Presencia o ausencia de ulceración:** la ulceración es de mal pronóstico.

- **Índice mitótico (IM):** se expresa en número de mitosis por milímetro cuadrado ( $\text{mm}^2$ ). Se utiliza la técnica *hot spot* que considera que  $1 \text{ mm}^2$  equivale a 3-4 campos microscópicos, y se toman en cuenta los campos que exhiben mayor cantidad de mitosis.

- **Niveles de Clark (fig. 8.47).**

- I: melanoma *in situ* (limitado a la epidermis).
- II: melanoma en dermis papilar.
- III: melanoma atraviesa dermis papilar.
- IV: melanoma invade dermis reticular.
- V: melanoma en hipodermis (TCS).

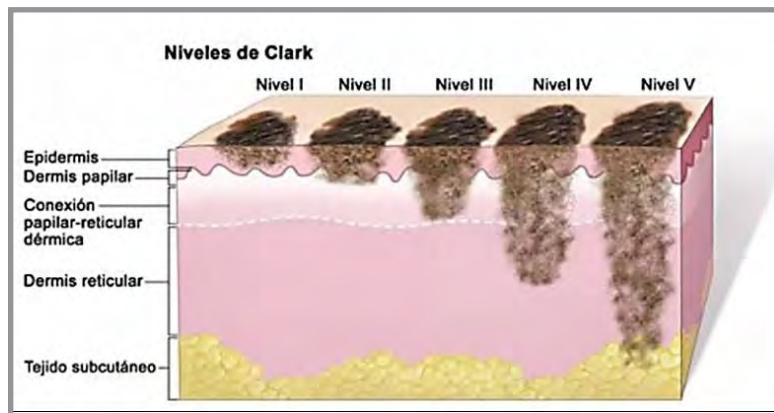


Fig. 8.47 Niveles de Clark (slideshare).

- **Estado de los márgenes:** en periferia y en profundidad: positivos o negativos.

- **Microsatelítosis:** depósito de células neoplásicas adyacentes o subyacentes al melanoma primario y con un estroma no afectado entre las células neoplásicas. Mal pronóstico.

- **Infiltrado linfocitario intratumoral.**

- **Invasión angiolinfática.**

- **Neurotropismo.**

**Técnicas de IHQ usadas:** S-100, Melan-A y HMB 45.

**Melanoma *in situ* (tis) o t1a.**

No se solicitan estudios de estadificación dado que tienen una muy baja probabilidad de presentar diseminación de la enfermedad más allá del tumor primario.

**Melanoma t1b a t4b.**

A partir de T1b, el riesgo de diseminación aumenta, por lo que se deben realizar estudios complementarios para una correcta estadificación previa a la cirugía y contar con imágenes basales para el seguimiento.

El T está determinado por los hallazgos histopatológicos del melanoma primario. Para establecer el N y el M, se requieren estudios complementarios, que dependen de la estadificación T.

**Estadificación (TNM) (cuadro 8.1).**

**Cuadro 8.1 TNM.**

Stage	T	N	M
<b>0</b>	Tis	N0	M0
<b>IA</b>	T1a	N0	M0
<b>IB</b>	T1b	N0	M0
	T2a	N0	M0
<b>IIA</b>	T2b	N0	M0
	T3a	N0	M0
<b>IIB</b>	T3b	N0	M0
	T4a	N0	M0
<b>IIC</b>	T4b	N0	M0
<b>IIIA</b>	T1-T4a	N1a	M0
	T1-T4a	N2a	M0
<b>IIIB</b>	T1-T4b	N1a	M0
	T1-T4b	N2a	M0
	T1-T4a	N1b	M0
	T1-T4a	N2b	M0
	T1-T4a	N2c	M0
<b>IIIC</b>	T1-T4b	N1b	M0
	T1-T4b	N2b	M0
	T1-T4b	N2c	M0
	Any T	N3	M0
<b>IV</b>	Any T	Any N	M1

**Estudios complementarios:**

**a. Biopsia de ganglio centinela.**

Se realiza con diagnóstico confirmado de melanoma sin adenomegalias palpables. Su fin es estadificar, ya que permite la detección de metástasis clínicamente ocultas en los ganglios regionales (N en el TNM). El estado del **ganglio centinela** (positivo o negativo para metástasis) es uno de los factores pronósticos más importantes para la recurrencia y la sobrevida en pacientes

con melanoma. Resulta fundamental para determinar la necesidad de un tratamiento adyuvante. Se indica según los siguientes criterios:

**Criterios mayores.**

- Espesor de Breslow: 0,8 mm o mayor.
- Melanoma ulcerado.
- Espesor de Breslow incierto.
- Microsatelitos.
- Invasión angiolinfática.
- Metástasis en tránsito.

**Criterios menores.**

- Edad menor de 40 años (mayor incidencia de micrometástasis ganglionares).
- Índice mitótico: > 1.

Se debe realizar un mapeo linfático preoperatorio a través de la linfocentellografía, que consiste en la inyección de un marcador radioactivo (tecnecio-99) alrededor de la lesión para detectar la dirección del drenaje linfático. Durante el acto quirúrgico, se inyecta azul de metileno alrededor de la lesión o de la cicatriz. Mediante el uso de una sonda (*gamma probe*) se identifica la zona de drenaje y se remueven el ganglio o los ganglios teñidos de azul que se examinan con H-E e IHQ. Se define como *compromiso ganglionar* a la presencia de *cualquier célula de melanoma en el ganglio o en los canales linfáticos* adyacentes. Puede haber *extensión extranodal*, que está definida como la presencia de una metástasis ganglionar que se extiende a través de la cápsula del ganglio hacia el tejido adyacente.

**b. Ecografía de ganglios regionales y punción aspiración con aguja fina (PAAF).**

Con diagnóstico confirmado de melanoma y adenomegalias regionales palpables, se debe realizar la ecografía de partes blandas y posterior punción aspiración con aguja fina para estudio citológico y pesquisa de células neoplásicas del ganglio. Si el resultado es positivo, está indicada la linfadenectomía regional.

**c. Tomografía computada de tórax, abdomen y pelvis con doble contraste.**

**d. RM de cerebro con contraste.**

**f. Estudio del gen BRAF.**

## Tratamiento (fig. 8.48).



Fig. 8.48 Tratamiento (slideshare).

## Melanoma estadios I y II (fig. 8.49).

1. Extirpación de la lesión local.
2. Biopsia del ganglio centinela.
3. Tratamiento adyuvante.

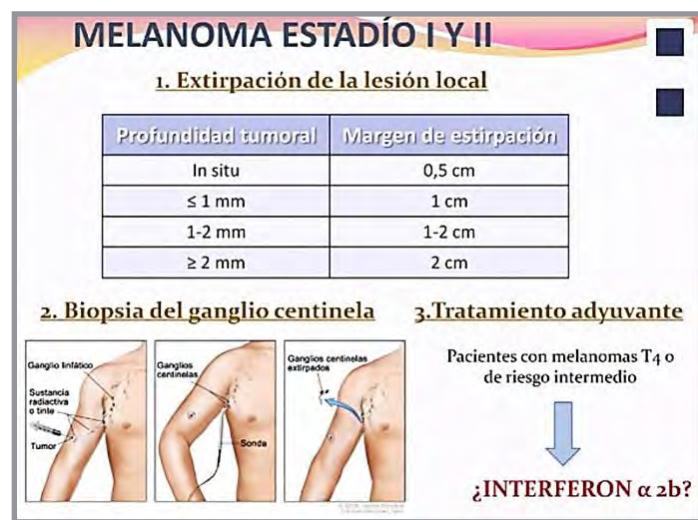


Fig. 8.49 Tratamiento de melanomas estadios I y II (slideshare).

### Melanoma estadio III (fig. 8.50).

1. Escisión local amplia del tumor primario.
2. Disección de ganglios linfáticos.
3. Interferón.

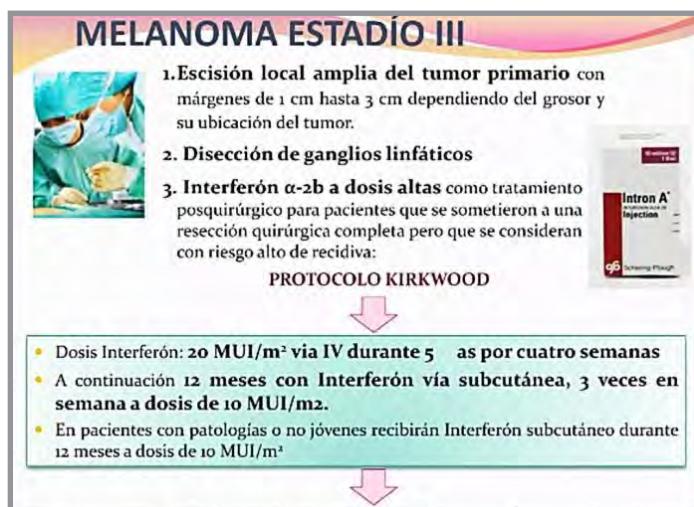


Fig. 8.50 Tratamiento de melanomas estadio III (slideshare).

### Melanoma estadio IV y recidivante (fig. 8.51).

1. Metastasectomía.
2. Inmunoterapia.
  - **Nivolumab** o **pembrolizumab** en monoterapia a partir del estadio III; también la combinación de **nivolumab** y **ipilimumab** en determinadas circunstancias.
  - Anti-PD1 (*Programmed death 1*: muerte programada 1): **Nivolumab** y **pembrolizumab**: IV.
  - Anti-CTLA 4 (*Cutaneous cytotoxic T lymphocyte antigen 4*): **anti-antígeno cutáneo de LT citotóxicos**.
  - **Ipilimumab**: se administra IV. Se usa como adyuvante en pacientes con enfermedad metastásica que fueron expuestos a anti-PD1.
3. Inhibidores de las señales de transducción (BRAF-MEK).
4. Quimioterapia.
5. Terapia paliativa local:
  - Linfadectomía regional.
  - Radioterapia.



**Fig. 8.51 Tratamiento de melanoma estadío IV y recidivante** (slideshare).

### Tratamiento de la enfermedad ganglionar y a distancia.

Si hay compromiso ganglionar clínico/ecográfico y PAAF +) con metástasis, se sugiere proceder a la *linfadenectomía completa*. Ante el hallazgo de un ganglio centinela (GC) positivo, es decir, una metástasis ganglionar clínicamente oculta, se debe discutir en forma multidisciplinaria cuál es la conducta que se va a tomar: linfadenectomía o control ecográfico periódico.

### Manejo de las satelitosis y metástasis en tránsito.

Se sugiere la resección quirúrgica y el tratamiento sistémico. Como otras alternativas, se cuenta con tratamientos intralesionales:

- T-VEC (*talimogene laherparepvec*).
- IFN.
- BCG.
- IL2.
- Imiquimod tópico.
- Radioterapia.
- Melfalán.

### Seguimiento de melanomas.

- Autoexamen.
- Fotoprotección.
- Examen físico.

- Ecografía de ganglios regionales.
- Punción con aguja fina (PAAF).
- Dermatoscopia.

En esta revisión se presta especial atención al papel de la *tomografía por emisión de positrones-tomografía computarizada (PET/CT)* con  $^{18}\text{F}$ -fluorodesoxiglucosa ( $^{18}\text{F}$ -FDG) para respaldar la evaluación en la presentación primaria de la enfermedad, el seguimiento del tratamiento quirúrgico y no quirúrgico y la vigilancia de pacientes asintomáticos de alto riesgo. Objetivos de aprendizaje:

1. Presentar la epidemiología y la etiología del melanoma cutáneo.
2. Describir en términos generales el papel de las imágenes diagnósticas en el tratamiento clínico del melanoma cutáneo.
3. Establecer los roles y limitaciones específicos de la PET/CT con  $^{18}\text{F}$ -FDG en el tratamiento clínico del melanoma cutáneo.
4. Describir en términos generales la mejor práctica en el tratamiento del melanoma cutáneo.
5. Definir el valor de la revisión sistemática para sintetizar el conocimiento relacionado con una pregunta clínica específica.
6. Analizar la utilidad de la PET/CT con  $^{18}\text{F}$ -FDG en el tratamiento del melanoma cutáneo en etapa temprana (AJCC 0-IIc) (Burns y col., 2019).

La *biopsia del ganglio linfático centinela* se asocia con una mayor supervivencia específica para el **melanoma** entre los pacientes con melanomas de espesor intermedio con ganglios positivos (1,2 a 3,5 mm). No está claro el valor de la disección completa del ganglio linfático para los pacientes con metástasis en el ganglio centinela. La disección de ganglios linfáticos realizada inmediatamente no se asoció con una mayor supervivencia específica para melanoma entre 1934 pacientes con datos que pudieron evaluarse en un análisis por intención de tratar o entre 1755 pacientes en el análisis por protocolo. En el análisis por protocolo, la tasa media ( $\pm\text{SE}$ ) de supervivencia específica para melanoma a 3 años fue similar en el grupo de disección y en el grupo de observación ( $86 \pm 1,3\%$  y  $86 \pm 1,2\%$ , respectivamente). La tasa de supervivencia libre de enfermedad fue ligeramente superior en el grupo de disección que en el grupo de observación ( $68 \pm 1,7\%$  y  $63 \pm 1,7\%$ , respectivamente, a los 3 años, basándose en una mayor tasa de control de la enfermedad en los ganglios regionales a los 3 años ( $92 \pm 1,0\%$  frente a  $77 \pm 1,5\%$ ). Estos resultados deben interpretarse con cautela. Las metástasis no ganglionares centinela, identificadas en el 11,5 % de los pacientes del grupo de disección, fueron un factor pronóstico independiente y potente de recurrencia. Se observó linfedema en el 24,1 % de los pacientes del grupo de disección y en el 6,3 % de los del grupo de observación. Concluyendo, la *disección de ganglios linfáticos completa inmediata* aumentó la tasa de control regional de la enfermedad y brindó información pronóstica, pero no aumentó la supervivencia específica del melanoma entre los pacientes con melanoma y metástasis en el ganglio centinela (Faries y col., 2017).

Para actualizar el sistema de estadificación del melanoma del Comité Conjunto Estadounidense sobre Cáncer (AJCC), se armó una gran base de datos que comprende  $> 46.000$  pacientes de 10 centros en todo el mundo con melanoma en estadios I, II y III diagnosticado desde 1998.

Se hicieron cambios en el Manual de estadificación del cáncer del AJCC de la octava edición incluyen:

- 1) Las mediciones del espesor del tumor se registrarán al 0,1 mm más cercano, no a 0,01 mm.
- 2) Se revisan las definiciones de T1a y T1b (T1a, <0,8 mm sin ulceración; T1b, 0,8-1,0 mm con o sin ulceración o <0,8 mm con ulceración), y la tasa mitótica ya no es un criterio de categoría T.
- 3) Se chequea el estadio IA patológico (pero no clínico) para incluir T1b N0 M0 (anteriormente estadio patológico IB).
- 4) Los descriptores de la categoría N “microscópico” y “macroscópico” para la metástasis de ganglios regionales se redefinen como “clínicamente oculto” y “clínicamente aparente”.
- 5) Las agrupaciones pronósticas del estadio III se basan en los criterios de la categoría N y los criterios de la categoría T (es decir, espesor del tumor primario y ulceración) y se aumentan de 3 a 4 subgrupos (estadios IIIA-IIID).
- 6) Se revisan las definiciones de las subcategorías N, y la presencia de microsatélites, satélites o metástasis en tránsito ahora se categorizan como N1c, N2c o N3c según la cantidad de ganglios linfáticos regionales afectados por el tumor, si los hubiera.
- 7) Se agregan descriptores a cada designación de subcategoría M1 para el nivel de lactato deshidrogenasa (LDH) (la elevación de LDH ya no sube de estadio a M1c).
- 8) Se adjunta una nueva designación M1d para las metástasis del SNC (Gershenwald y col., 2018).

La incidencia del **melanoma** ha aumentado; el principal factor de riesgo modifiable es la radiación ultravioleta (RUV) del sol o la RUV artificial (RUVar) de las camas solares. Se determinó si los pacientes que desarrollaron melanoma después de la exposición a la *radiación UVR de las camas solares* tienen características únicas. Se realizó un estudio retrospectivo de 434 pacientes con melanoma. En comparación con los pacientes ≥40 años, los pacientes más jóvenes, especialmente las mujeres, tuvieron una mayor exposición a la arUVR durante su vida. A cualquier edad, los pacientes con múltiples melanomas primarios tuvieron una mayor probabilidad de exposición a la arUVR. Para todos los pacientes con melanomas primarios adicionales, aquéllos expuestos a la arUVR adquirieron su segundo melanoma primario significativamente antes; el 67% de los pacientes expuestos a la arUVR a través de camas solares tuvieron su segundo melanoma primario diagnosticado dentro de 1 año de su diagnóstico original en comparación con el 28% de los no bronzeadores. El tiempo medio hasta el diagnóstico de un segundo melanoma primario en pacientes expuestos a la arUVR frente a los no expuestos fue de 225 días frente a 3,5 años, respectivamente. Los hallazgos aportan evidencia para una mayor vigilancia en pacientes con melanoma expuestos a arUVR (Li y col., 2018).

El **melanoma** se caracteriza por su capacidad de hacer metástasis en etapas tempranas. La estadificación clínico-patológica actual basada en los criterios del Comité Conjunto Estadounidense sobre Cáncer se utiliza para guiar la vigilancia y el tratamiento de la enfermedad en etapa temprana, pero su capacidad para predecir el resultado clínico tiene limitaciones. Se revisó la genómica de los subtipos de melanoma, incluidos el cutáneo, el acral, el uveal y el mucoso, con un enfoque en la importancia pronóstica y predictiva de las aberraciones moleculares clave (Rabbie y col., 2019).

Los rasgos fenotípicos, como el pelo rojo y las pecas, aumentan el **riesgo de melanoma** entre 2 y 3 veces. Además, aproximadamente el 10 % de los melanomas son causados por mutaciones hereditarias de la línea germinal que aumentan el riesgo de melanoma entre 4 y 1.000 veces. Se destacan los genes clave responsables del melanoma hereditario, con énfasis en cuándo un paciente debe someterse a pruebas genéticas. La identificación de estos pacientes de alto riesgo es esencial para el refuerzo de la conducta preventiva y el asesoramiento genético (Ransohoff y col., 2016).

Se realizó un análisis de la vigilancia de 618 pacientes con **alto riesgo de melanoma** entre 1999 y 2008. Se controlaron un total de 11.396 lesiones (media 18,44/paciente) durante 96 meses. Se extirparon un total de 1.152 lesiones, 1,86 por paciente. Un 70% (798) eran lesiones registradas previamente al menos dos veces, mientras que 356 (30%) fueron detectadas y extirpadas en la misma visita. Durante el seguimiento, se diagnosticaron 98 melanomas (8,5% de las lesiones extirpadas) en 78 pacientes (12,6%). En total, 53 melanomas eran *in situ* (53,3%), mientras que los invasivos (45) mostraron un índice de Breslow inferior a 1 mm (mediana 0,5 mm) y ninguno estaba ulcerado. Debido a que no hay grupos de control, no podemos determinar si el uso combinado de fotografía de cuerpo total y dermatoscopía digital es más beneficioso que estas técnicas utilizadas por separado. *La UPD con fotografía corporal total y dermatoscopía* en una población seleccionada de alto riesgo demostró la detección temprana de melanomas con una baja tasa de escisiones. Se requiere un seguimiento a largo plazo para permitir la detección de melanomas de crecimiento lento. En base a la experiencia de 10 años, los melanomas se pueden diagnosticar en cualquier momento, lo que sugiere que en una población de alto riesgo de melanoma, la UPD debe mantenerse en el tiempo (Salerni y col., 2012).

La incidencia del **melanoma cutáneo primario** continúa aumentando cada año. El melanoma representa la mayoría de las muertes relacionadas con el cáncer de piel, pero el tratamiento suele ser curativo tras la detección temprana de la enfermedad. Se revisan las técnicas de biopsia para una lesión que es clínicamente sugestiva de melanoma, así como las recomendaciones para la interpretación histopatológica. Se examina el uso de pruebas de laboratorio, moleculares y de imagen en la evaluación inicial de pacientes con melanoma recién diagnosticado y para el seguimiento de pacientes asintomáticos. Con respecto al tratamiento del melanoma cutáneo primario, se actualizan las recomendaciones para los márgenes quirúrgicos y los conceptos de escisión por etapas (incluida la cirugía micrográfica de Mohs) y los tratamientos no quirúrgicos para el melanoma *in situ* y el lentigo maligno (incluido el *imiquimod tópico* y la *radioterapia*). Se describe el papel de la *biopsia del ganglio linfático centinela* como técnica de estadificación del melanoma cutáneo y se ofrecen recomendaciones para su uso en la práctica clínica (Swetter y col., 2019).

Se evaluó la precisión diagnóstica de la dermatoscopía para el **diagnóstico del melanoma** en comparación con el examen a simple vista mediante la realización de un metanálisis en estudios realizados en un entorno clínico. Se halló que la razón de probabilidades relativa de diagnóstico de melanoma, para la dermatoscopía en comparación con el examen a simple vista, fue de 15,6 [intervalo de confianza (IC) del 95%: 2,9-83,7; P=0,016]; la eliminación de dos estudios atípicos cambió este valor a 9,0 (IC del 95%: 1,5-54,6; P=0,03). La dermatoscopía es más precisa que el examen a simple vista para el diagnóstico de melanoma cutáneo en lesiones cutáneas sospechosas cuando se realiza en el entorno clínico (Vestergaard y col., 2008).

Se analizaron las *personas con alto riesgo de melanoma cutáneo primario*. Las características de alto riesgo que se informaron de manera constante incluyeron muchos *nevus melanocíticos*,

*nevos displásicos, antecedentes familiares, nevos congénitos grandes y tipos de piel Fitzpatrick I y II.* La evidencia disponible para definir los intervalos de detección y la duración del seguimiento, así como para el autoexamen de la piel, es escasa. Las guías de práctica clínica se beneficiarían de una sección dedicada a la identificación, detección y seguimiento de individuos con alto riesgo de melanoma. Las guías podrían mejorarse con definiciones claras de nevos múltiples, antecedentes familiares y frecuencia del seguimiento. La investigación que examine los beneficios y costos de las estrategias de tratamiento alternativas para grupos de alto riesgo mejorará la calidad de las recomendaciones (Watts y col., 2015).

El **melanoma** es un tumor altamente maligno de origen melanocítico que es propenso a la metástasis temprana y tiene un pronóstico muy malo. Las modalidades de tratamiento del melanoma temprano son principalmente quirúrgicas, y las estrategias de tratamiento para el melanoma avanzado o metastásico incluyen quimioterapia, radioterapia, terapia dirigida e inmunoterapia. La eficacia de la quimioterapia y la radioterapia ha sido insatisfactoria debido a la baja sensibilidad y los fuertes efectos secundarios tóxicos. Y la terapia dirigida es propensa a la resistencia a los medicamentos, por lo que su aplicación clínica es limitada. El melanoma siempre ha sido el líder de la inmunoterapia para tumores sólidos, y aún es urgente explorar cómo maximizar el papel de la inmunoterapia y cómo implementar la inmunoterapia con mayor precisión. Esta revisión resume las inmunoterapias (Liu y col. 2024).

Los ensayos clínicos han validado el uso de *nivolumab* y *pembrolizumab* como terapias adyuvantes en cuanto a supervivencia libre de recaída en pacientes con **melanoma en estadio III y IV resecado**. El ensayo CADIM (Caracterización de la inmunoterapia adyuvante en pacientes con melanoma) reclutó un total de 81 pacientes con melanoma en estadio III y IV resecado tratados con nivolumab o pembrolizumab como terapia adyuvante desde 2018 hasta 2022. La tasa de distribución por estadio fue del 81,5% (n=71) para el estadio III, mientras que 15 pacientes (18,5%) tuvieron resección del estadio IV. Entre los pacientes en estadio III, 38 fueron estadio IIIC (46,9%). Con una mediana de seguimiento de 22,8 meses, la supervivencia libre de recaída en la población por intención de tratar fue del 84% al año y del 81,5% a los 2 años. La tasa de supervivencia general fue del 99% al año y del 91,4% a los 2 años. Se notificaron eventos adversos relacionados con el tratamiento de grado 3-4 en el 12,3% de los pacientes. Este estudio muestra los resultados de pacientes con melanoma en estadio III y IV resecado que recibieron terapia adyuvante con anti-PD-1 y finalmente confirmó el perfil de seguridad y eficacia descrito en los ensayos clínicos (Morellá Fernández y col., 2024).

#### **IV. Linfomas cutáneos primarios (LCP) (fig. 8.52).**

Los *linfomas cutáneos primarios (LCP)* se definen como *linfomas no Hodgkin* que se presentan en la piel sin evidencia de enfermedad extracutánea. Constituyen un grupo heterogéneo de entidades con pronóstico y características epidemiológicas, clínicas, histológicas y moleculares propias.

Son el segundo grupo en frecuencia de los linfomas extranodales, después de los linfomas gastrointestinales primarios. Este grupo está compuesto por neoplasias de LT y LB, que tienen tropismo específico por la piel, y con menos frecuencia son proliferaciones de células NK (*Natural Killer*: asesinas naturales) y plasmocitoides. Los linfomas cutáneos primarios son enfermedades de baja incidencia.

## Linfomas T: 70%.

- Micosis fungoide: 50%.
- Síndrome Sesary: 3%.

## Linfomas B: 30%.

- MZ cel. B: 7%.
- Centrofolicular: 11%.
- DLBCL leg: 4%.



Fig. 8.52 Linfomas cutáneos (slideshare).

## Epidemiología.

La incidencia anual de los linfomas cutáneos primarios es de 0,5/1 por 100.000 habitantes. Los linfomas cutáneos de LT (LCCT) son los más frecuentes; una de sus variantes, la micosis fungoide (MF), da cuenta de un 50/65 %, mientras que el resto de los LCCT representan un 25 %. Los linfomas cutáneos de LB (LCCB) conforman el 25 % restante.

## Clasificación

### A. Linfomas cutáneos de LT (LCCT).

1. *Micosis fungoide (MF)*.
2. *Síndrome de Sézary (SS)*.
3. *Desórdenes linfoproliferativos CD30+ cutáneos primarios*.
4. *Linfoma anaplásico de células grandes*.
5. *Papulosis linfomatoide (LyP)*.
6. *Linfoma de LT subcutáneo símil paniculitis*.
7. *Linfoma de LT extranodal NK/T (Natural Killer), tipo nasal*.

8. *Linfomas T periféricos cutáneos primarios no especificados.*
9. *Linfoma T epidermotropo agresivo CD8+.*
10. *Linfoma T gamma/delta.*
11. *Linfoma T pleomórfico de células pequeñas/medianas.*
12. *Linfoma/leucemia de LT del adulto.*

## **B. Linfomas cutáneos de LB (LCCB).**

- *De la zona marginal.*
- *Centrofolicular.*
- *Difuso de células grandes.*
- *De células grandes intravascular.*

## **C. Neoplasia precursor hematológico.**

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

## **A. Linfomas primarios cutáneos de LT (LCCT).**

Los LCCT representan un 65-70 % de los linfomas cutáneos, la mayoría de bajo grado con un buen pronóstico. Las manifestaciones clínicas suelen ser diversas y dependen del tipo de linfoma y su estadío. La etiopatogenia es desconocida. Se involucran factores genéticos, infecciosos, ambientales e inmunológicos. El diagnóstico se realiza mediante clínica e histopatología.

### **1. Micosis fungoide (figs. 8.53-8.54).**

Es la variante más frecuente de los linfomas cutáneos de LT: representa un 45 a 65 %. La edad media es 58 años, con predominio en hombres. Es una enfermedad de larga evolución y en estadíos avanzados puede comprometer ganglios linfáticos y órganos internos. El pronóstico está determinado por la edad y el estadío clínico. La etiopatogenia es desconocida. Estarían implicados factores genéticos, virosis, exposición ambiental a productos químicos, metales, herbicidas, pesticidas. La MF se manifiesta en su forma clásica como *máculas, placas o tumores*. Las *máculas* son circulares u ovales, eritematosas o eritemato-escamosas, de contornos bien definidos, distribuidas en tronco y raíz de miembros. Las *placas* son lesiones elevadas bien definidas, eritematosas, parduscadas que pueden unirse y formar lesiones más grandes de configuración anular, arciforme o serpiginosa. Los *tumores* pueden aparecer en cualquier parte del cuerpo. Son eritematosos, parduscados, de color rojo oscuro, y suelen ulcerarse. Tanto las placas como los tumores representan estadios más avanzados de la MF.



Fig. 8.53 MF: fases clínicas (slideshare).



Fig. 8.54 MF: fases clínicas (slideshare).

#### Variantes clínicas:

- Hipopigmentada.
- Eritrodérmica.
- Poiquilodérmica.
- Ictiosiforme.
- Palmoplantar.
- Purpúrica.
- Papilomatosa.
- Papulosa.
- Solitaria o unilesional.
- Invisible.

## Histopatología (figs. 8.55 a 8.58).

Las máculas presentan: *infiltrados linfocitarios*, liquenoides o perivasculares, *escasas células atípicas, de núcleo cerebriforme e hipercrómico*. Estas células atípicas pueden migrar a la epidermis, a menudo rodeadas por un halo claro, fenómeno conocido como *epidermotropismo*. Las placas muestran en dermis superior un infiltrado linfocitario denso, en banda. Pueden observarse linfocitos atípicos agrupados en forma de *microabscesos de Pautrier*. Los tumores presentan *infiltrados linfocitarios dérmicos difusos y profundos con mayor número de células atípicas, grandes, macrocarióticas, de núcleos cerebriformes*.

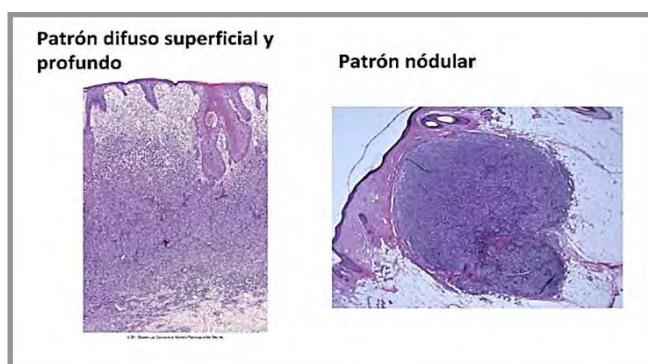


Fig. 8.55 MF: histopatología (slideshare).

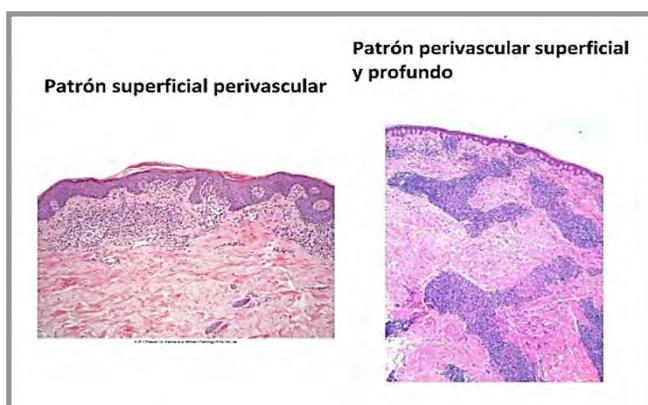


Fig. 8.56 MF: histopatología (slideshare).

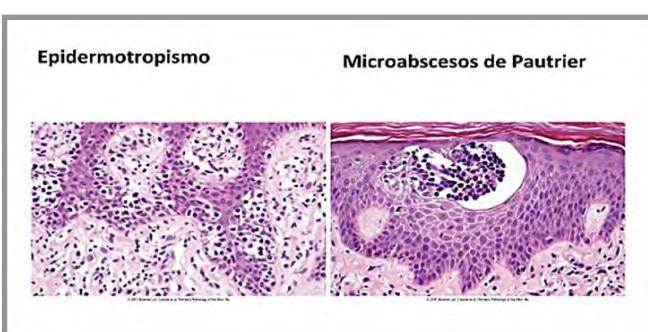


Fig. 8.57 MF: histopatología (slideshare).

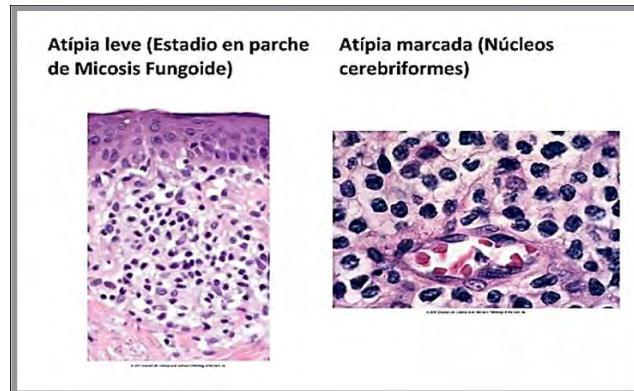


Fig. 8.58 MF: histopatología (slideshare).

### Variantes de la micosis fungoide (MF).

#### a. MF folículotropa.

Presenta un *infiltrado linfóide con folículotropismo, sin componente epidérmico y con presencia de mucina*. Toma áreas ricas en unidades pilosebáceas: cabeza, cuello y tronco superior. Afecta a adultos, en una proporción varón-mujer de 4:1. Muestra pápulas foliculares agrupadas, placas induradas, lesiones acneiformes o quistes epidérmicos, queratosis folicular y alopecia. Puede coexistir con lesiones de MF clásica. El prurito suele ser severo. *Inmunofenotipo*: CD3+, CD4+, CD8-.

#### b. Reticulosis pagetoide.

Se caracteriza por una *mácula o placa psoriasiforme* localizada en extremidades, que expresa una *proliferación intraepidérmica de LT neoplásicos*. *Inmunofenotipo*: 1) fenotipo T helper CD4+ (CD3+, CD4+, CD8-); 2) fenotipo T citotóxico CD8+ (CD3+, CD4-, CD8+); 3) fenotipo doble negativo (CD3+, CD4-, CD8-).

#### c. Cutis laxa granulomatosa.

Presenta piel laxa y péndula localizada en pliegues. Estas lesiones comienzan con pequeñas máculas y placas eritemato-violáceas de superficie levemente atrófica y descamación fina, habitualmente asintomáticas. Se forman granulomas con *linfocitos atípicos, macrófagos y células gigantes* asociadas a elastólisis. Es muy poco frecuente, suele afectar a varones adultos, y es una variante poco agresiva y de curso prolongado. *Inmunofenotipo*: CD3+, CD4+, CD8-.

### 2. Síndrome de Sézary (SS) (fig. 8.59).

El *síndrome de Sézary (SS)* es la variante leucémica del LCCT, caracterizada por *eritrodermia, linfadenopatías generalizadas y LT neoplásicos (células de Sézary) en sangre periférica*. Tiene mal pronóstico. La *célula de Sézary* es un *linfocito atípico de núcleo cerebriforme*. Para que un LCCT sea considerado síndrome de Sézary, debe tener presencia de población de LT monoclonal en sangre periférica y cualquiera de las siguientes características: recuento absoluto de

**células de Sézary** de  $1000/\text{mm}^3$  o más, o bien uno de estos criterios: 1) índice de CD4/CD8 igual o mayor que 10 por citometría de flujo de sangre periférica; 2) CD4+ CD7-  $\geq 40\%$  del total de linfocitos por citometría de flujo de sangre periférica; 3) CD4+ CD26-  $\geq 30\%$  del total de linfocitos por citometría de flujo de sangre periférica. Los pacientes se presentan eritrodérmicos, con descamación e islotes de piel sana. El cuadro histopatológico más frecuente es indistinguible de la MF. *Inmunofenotipo*: CD2+, CD3+, CD4+, CD8- con marcado incremento de la población CD4, lo que da en sangre periférica una relación CD4/CD8  $> 10$ . Un criterio diagnóstico importante es la clonalidad de los LT (TCR  $\alpha/\beta+$ ) en piel y sangre periférica. El pronóstico del SS suele ser malo, con una sobrevida de entre 2 y 4 años.

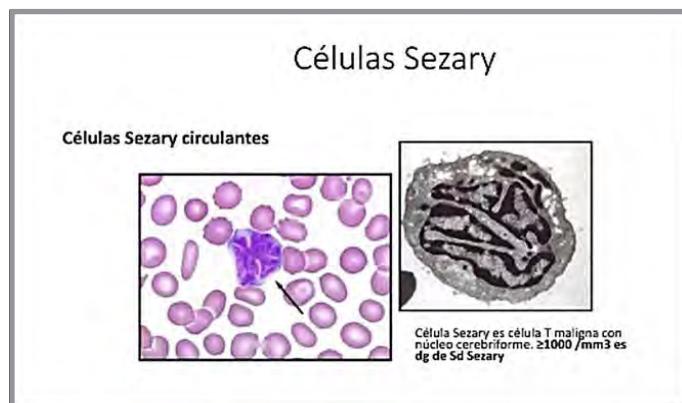


Fig. 8.59 Célula de Sesary (slideshare).

Estadificación de la micosis fungoide y el síndrome de Sézary: TNMB (cuadro 8.2).

Cuadro 8.2. Estadíos MF/SS.

Estadío	T	N	M	B
IA	1	0	0	0,1
IB	2	0	0	0,1
IIA	1-2	1,2	0	0,1
IIB	3	0-2	0	0,1
IIIA	4	0-2	0	0
IIIB	4	0-2	0	1
IVA1	1-4	0-2	0	2
IVA2	1-4	3	0	0-2
IVB	1-4	0-3	1	0-2

**Piel:**

**T1:** máculas, placas limitadas en < 10 % de la superficie cutánea.

**T2:** máculas, placas en  $\geq 10\%$  de la superficie cutánea

**T3:** 1 o más tumores  $\geq 1$  cm de dm.

**T4:** eritrodermia.

**Nódulo linfático:**

**N0:** sin anormalidad clínica de ganglio periférico o central: no se requiere biopsia

**N1:** linfadenopatía dermatopática.

**N2:** infiltrado de células neoplásicas. Arquitectura conservada.

**N3:** infiltrado de células neoplásicas con pérdida parcial o total de la arquitectura del ganglio

**NX:** anormalidad clínica de ganglios periférico o central, sin confirmación histológica.

**Órganos:**

**M0:** sin órganos comprometidos.

**M1:** compromiso de órganos, con confirmación histológica.

**Sangre:**

**B0:** ausencia de compromiso significativo:  $\leq 5\%$  de células de Sézary.

**B1:** baja carga tumoral en sangre:  $> 5\%$  de células de Sézary.

**B2:** alta carga tumoral:  $\geq 1000/\mu\text{l}$  células de Sézary

**Tratamiento de la micosis fungoide.**

- **Estadios tempranos:** *corticoides tópicos* clase 3-4, *fototerapia* (UVB de banda angosta o PUVA), *bexaroteno tópico* (retinoide), *carmustina* (BCNU) y *mecloretamina tópicas*, *radioterapia* (rayos X o lluvia de electrones).
- **Estadios avanzados:** tratamientos sistémicos: *interferón* (IFN), *retinoides*, *quimioterapia*, *anticuerpos monoclonales*, *fotoféresis extracorpórea*.

**Tratamiento del síndrome de Sézary.**

- *Fotoféresis extracorpórea (ECP)*.
- *Radioterapia TSEB* (lluvia de electrones de cuerpo entero).
- *Retinoides*: IFN y ECP se utilizan combinados.
- *Quimioterapia*: metotrexato, doxorrubicina, gemcitabina, etopósido, ciclofosfamida y fludarabina o poliquimioterapia.
- *Trasplante de células hematopoyéticas*.

La **micosis fungoide (MF)** y el **síndrome de Sézary (SS)** comprenden un 53% de los linfomas cutáneos. Es necesaria una correlación clinicopatológica precisa para respaldar un diagnóstico, especialmente en las primeras etapas de la enfermedad. Además de la identificación de criterios histopatológicos, se utilizan estudios auxiliares, incluida la identificación de LT CD4 con inmunofenotipos aberrantes y reordenamientos de genes del receptor dentro de las lesiones cutáneas y la sangre periférica para respaldar el diagnóstico. Estudios recientes que evalúan la patogénesis de la MF han descubierto que el microambiente de la piel, incluidas las células inmunes, como las células dendríticas y las células T citotóxicas y reguladoras reactivas, desempeña un papel de apoyo crucial en la MF. La capacidad de los LT de dirigirse a la piel es el resultado de quimionas, citoquinas, moléculas de adhesión y apoptosis defectuosa, y se cree que desempeña un papel en la patogénesis y la progresión de la enfermedad. Además, estudios recientes también han sugerido que la MF y la SS surgen de subconjuntos distintos de células T de memoria y que la MF y la SS avanzadas/eritrodérmicas pueden distinguirse mediante la identificación de ciertas moléculas, incluida la muerte programada-1 (Jawed y col. 2014a).

La **micosis fungoide (MF)** y el **síndrome de Sézary (SS)** tienen un curso crónico y recurrente, y los pacientes con frecuencia se someten a múltiples terapias consecutivas. El tratamiento está dirigido a la desaparición de la enfermedad cutánea, la minimización de la recurrencia, la prevención de la progresión de la enfermedad y la preservación de la calidad de vida. En general, para la enfermedad en parches y placas limitada, los pacientes tienen un pronóstico excelente con  $\geq 1$  formulaciones tópicas, incluidos *corticosteroides tópicos* y *mostaza nitrogenada*, y la enfermedad en parches/placas generalizada a menudo requiere *fototerapia*. En la MF en etapa temprana refractaria, la MF transformada y la MF foliculotrópica, una combinación de terapia dirigida a la piel más *inmunomoduladores*: *interferón* o *bexaroteno*. Los pacientes con MF/SS avanzados y eritrodérmicos pueden tener una inmunosupresión profunda, con tratamientos dirigidos a las células neoplásicas destinados a la reconstitución inmunitaria. Los agentes biológicos o las terapias dirigidas, ya sea solos o en combinación: *alemtuzumab* o *quimioterapia*, se reservan generalmente para la enfermedad refractaria o de progresión rápida o para la afectación extensa de los ganglios linfáticos y las metástasis (Jawed y col. 2014b).

**Los linfomas cutáneos primarios (LCP)** son un grupo extremadamente heterogéneo de linfomas no Hodgkin que se manifiestan en la piel. Su diagnóstico es complejo y se basa en el tipo de lesión clínica y la evaluación de los hallazgos histológicos, IHQ y análisis molecular de biopsias. El sistema de evaluación, clasificación y estadificación es único para la **micosis fungoide (MF)** y el **síndrome de Sézary (SS)**, los subtipos más comunes de linfoma cutáneo de células T (CTCL) en comparación con los otros subtipos de CTCL no MF/no SS y los subtipos de linfoma cutáneo de células B (CBCL). El propósito del artículo es revisar la evaluación, el diagnóstico, la clasificación, la estadificación, las técnicas de evaluación y los criterios de respuesta actuales para los diversos tipos de LCP de células T y de células B (Olsen, 2015).

La **micosis fungoide (MF)** es el linfoma cutáneo primario de células T más frecuente. El curso clínico de la enfermedad se caracteriza típicamente por la progresión desde una fase inespecífica de máculas eritematosas hasta la aparición de placas y, finalmente, tumores. Sin embargo, en las últimas décadas se han descrito numerosas variantes clínicas e histopatológicas de MF con implicaciones terapéuticas y pronósticas específicas. La clarificación del diagnóstico diferencial puede verse frustrada por la amplia gama de manifestaciones clínicas y patrones histopatológicos de infiltración cutánea en las fases iniciales de la enfermedad. Se revisaron las principales características clínicas, histopatológicas e IHQ de las variantes de MF descritas en la literatura con el fin de facilitar el diagnóstico precoz de la enfermedad (Muñoz-González y col., 2017).

El **síndrome de Sézary** es un linfoma cutáneo de células T (LCCT) extremadamente raro y mortal. El *mogamulizumab*, un anticuerpo monoclonal anti-CCR4, se ha asociado recientemente con una mayor supervivencia libre de progresión en un ensayo clínico aleatorizado en el LCCT. El objetivo fue evaluar la supervivencia global y los factores pronósticos en el SS, incluido el tratamiento con mogamulizumab, en un entorno de la vida real. Los pacientes con síndrome de Sézary (estadio IV ISCL/EORTC) y síndrome pre-Sézary (estadio IIIB) diagnosticados entre 2000 y 2020 en 24 centros de Europa. Se analizaron la edad, el estadio, los niveles plasmáticos de lactato deshidrogenasa, la eosinofilia sanguínea en el momento del diagnóstico, la transformación a células grandes y el tratamiento recibido en un modelo multivariable de razón de riesgos proporcional de Cox. Se incluyeron 339 pacientes (58% hombres, mediana de edad: 70 años, Q1-Q3, 61-79): 33 pre-Sézary (9,7% de 339), 296 SS (87,3%), de los cuales 10 (2,9%) presentaron transformación de células grandes. Ciento diez pacientes recibieron *mogamulizumab*. La SG fue del 46,5% (IC del 95%, 40,6%-53,3%) a los 5 años. El análisis multivariable mostró que la edad  $\geq$  80 frente a  $< 50$  (HR: 4,9; IC del 95 %, 2,1-11,2;  $p=0,001$ ) y la transformación a células grandes (HR: 2,8; IC del 95 %, 1,6-5,1;  $p = 0,001$ ) fueron factores independientes y significativos asociados con una SG reducida. El tratamiento con *mogamulizumab* se asoció con una disminución de la mortalidad (HR: 0,34; IC del 95 %, 0,15-0,80;  $p=0,013$ ) (Bozonnat y col., 2024).

El ***mogamulizumab* (MOG)** es un anticuerpo dirigido al receptor CCR4, autorizado para **linfomas de células T periféricas (PTCL) y cutáneos (CTCL)** en recaída o refractarios. Su adopción en las directrices y el respaldo de la FDA y la EMA lo establecieron como un tratamiento sistémico para las etapas avanzadas de la enfermedad debido a su toxicidad comparativamente menor. Los ensayos clínicos y la evidencia del mundo real han subrayado su eficacia en CTCL avanzados, incluyendo **micosis fungoide y síndrome de Sézary**; PTCL; y leucemia/linfoma de células T del adulto (ATLL), mostrando resultados positivos. En particular, el fármaco ha demostrado tasas de respuesta significativas, estabilidad de la enfermedad y períodos prolongados de supervivencia libre de progresión, lo que sugiere su aplicabilidad en casos con múltiples líneas de tratamiento. Su perfil de seguridad es generalmente manejable, con eventos adversos (EA) relacionados principalmente con la piel, reacciones relacionadas con la infusión, erupciones medicamentosas, enfermedades autoinmunes y trastornos de la piel. Estos últimos parecen aparecer porque el CCR4 puede promover la localización específica de los linfocitos en la piel, y el MOG está dirigido contra este receptor. Si bien la combinación con agentes como el interferón alfa y la interleucina 12 ha mostrado resultados prometedores, se recomienda precaución cuando se combina con inhibidores de PD1 debido al mayor riesgo de eventos adversos de mediación inmunológica. La introducción del MOG como tratamiento sistémico implica un avance significativo en el manejo de estas enfermedades, respaldado por su perfil de seguridad favorable y mecanismos complementarios (Montserrat Fernández-Guarino y col., 2024).

La **micosis fungoide (MF)** y el **síndrome de Sézary (SS)** son los linfomas no Hodgkin más prevalentes que comprenden los linfomas cutáneos de células T (CTCL), representando más del 70% de los casos. Las placas, el foliculotropismo y la edad mayor de 60 años son factores de riesgo para la progresión. Una tasa de supervivencia a 5 años de menos del 20% se asocia con LCT en MF. El tratamiento requiere un enfoque interdisciplinario; las terapias dirigidas a la piel están disponibles para las primeras etapas de la enfermedad, pero no hay opciones curativas para las etapas avanzadas de la enfermedad que no sean el *traspante alogénico de células madre*. Debido a sus síntomas graves y la baja eficacia del tratamiento, los pacientes en etapas avanzadas tienen una menor calidad de vida y una menor probabilidad de supervivencia. En pacientes con linfoma cutáneo de células T que expresa CD30, *Brentuximab Vedotin* ha demostrado mejores

tasas de respuesta y supervivencia libre de progresión (SLP); en SS avanzado, *mogamulizumab* ha aumentado significativamente la SLP (Ibatici y col., 2024).

La **micosis fungoide (MF)** y el **síndrome de Sézary (SS)** son los tipos más comunes de linfoma cutáneo de células T. Aunque muchos tratamientos disponibles ofrecen un control temporal de la enfermedad, el *trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas (alo-HSCT)* es la única opción de tratamiento curativo para la MF y el SS en etapa avanzada. La terapia con células T CAR es una nueva vía prometedora para el tratamiento.

Se analizó la evidencia que respalda el uso de TPH alogénico para el tratamiento de MF/SS, incluido el estado de la enfermedad en el momento del trasplante, el régimen de acondicionamiento, la irradiación corporal total (TBI) y la infusión de linfocitos del donante (DLI). El *trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas* es un tratamiento eficaz para pacientes con MF y SS avanzados. Los datos respaldan el uso de regímenes de acondicionamiento de intensidad reducida y sugieren que el uso de TBI para la reducción de la masa de la enfermedad cutánea puede dar lugar a remisiones más duraderas. Las infusiones de linfocitos de donantes (DLI) parecen ser eficaces para inducir la remisión completa en pacientes con MF/SS con enfermedad recidivante o residual. Los desafíos de las terapias CAR-T en el linfoma de células T incluyen el fraticidio de células T debido a antígenos compartidos en células T malignas y no malignas, la penetración en el compartimento cutáneo y la persistencia de las células CAR-T 8 (Goyal y Foss. 2024).

### **3. Desórdenes linfoproliferativos CD30+ cutáneos primarios.**

Estas entidades incluyen: *papulosis linfomatoide (LyP)*, *linfoma de células grandes anaplásico CD30 + primario cutáneo* y *casos borderline*. Constituyen alrededor del 30 % de los casos. El pronóstico de estos procesos es excelente. Evolucionan por brotes y remisiones. Pueden tener antecedentes de otros linfomas.

#### **- Papulosis linfomatoide.**

Se manifiesta en pacientes entre la cuarta y quinta década de la vida como *pápulas grupadas o diseminadas*, con predominio en tronco y miembros que pueden ser *pápulo-nodulares, necróticas*. Se presentan en diferentes estadios evolutivos, regresan de manera espontánea en pocos meses y pueden dejar cicatrices hipo o hiperpigmentadas. Las lesiones pueden ser pocas o numerosas. Puede tardar unas semanas, unos años e incluso décadas en curarse. Hasta en el 20 a 25 % de los pacientes puede estar precedida, asociada o seguida por otro linfoma cutáneo.

Se distinguen 6 patrones histopatológicos:

- LyP tipo A (más frecuente).
- LyP tipo B: histológicamente se parece a la MF.
- LyP tipo C.
- LyP tipo D.
- LyP tipo E.
- LyP tipo F.

Los linfocitos atípicos en la LyP presentan un fenotipo de LT *helper* que expresan CD3, CD4, CD30, CD45RO, HLA-DR y CD25. El CD30 se expresa en los linfocitos atípicos de mediano a gran tamaño, en todos los tipos excepto el B. La monoclonalidad del TCR no se detecta en todos los casos LyP. Excelente pronóstico. El tratamiento incluye: *observación, corticoides tópicos, metotrexato, fototerapia, retinoides sistémicos*.

#### 4. Linfoma cutáneo primario anaplásico de células grandes CD30+.

Se caracteriza por *células grandes anaplásicas, pleomórficas o inmunoblasticas con expresión del antígeno CD30* en más del 75 % de las células neoplásicas. Afecta a adultos y es más frecuente en hombres, que presentan tumor o nódulo, solitario o agrupados, en la cabeza, el cuello y los miembros. Suele ser autorresolutivo. El pronóstico es favorable.

##### Tratamiento.

- Lesiones solitarias: *observación, escisión quirúrgica o radioterapia*.
- Lesiones múltiples: *metotrexato, radioterapia o retinoides*.

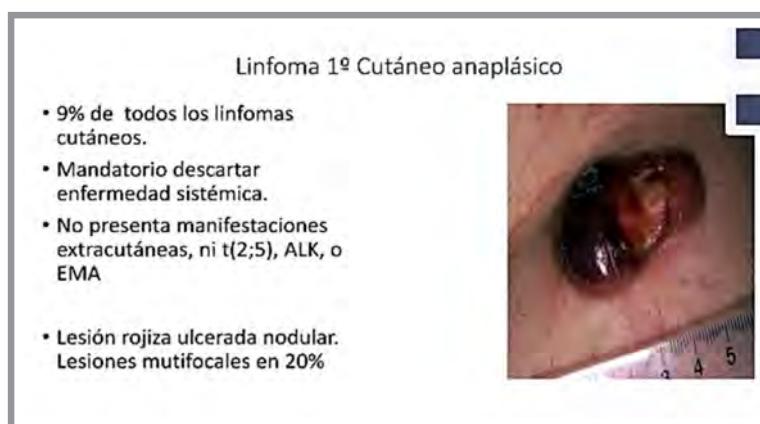


Fig. 8.60 Linfoma primario cutáneo anaplásico (slideshare).

Los **linfomas cutáneos primarios CD30<sup>+</sup>** comprenden un amplio grupo de trastornos linfoproliferativos malignos que se presentan en la piel sin compromiso extracutáneo en el momento del diagnóstico. La incidencia de estos linfomas es baja, de 7 a 10 casos por 100.000. Se han identificado dos tipos, derivados de células T (70%-85%) o células B (15%-30%). Los hematólogos y oncólogos han reconocido cada vez más la idiosincrasia de los linfomas cutáneos primarios, como se refleja en la clasificación actualizada de la OMS. Sin embargo, siguen existiendo matices o pequeñas diferencias a tener en cuenta en el manejo de estas afecciones, lo que obliga a los dermatólogos a seguir esforzándose por conciliar plenamente los diversos cuadros clínicos en futuras revisiones de la clasificación de las neoplasias linfoides. El diagnóstico de un linfoma cutáneo primario se basa en criterios clínicos, histopatológicos, inmunofenotípicos y genotípicos, en particular la evidencia de monoclonalidad linfocitaria de células T o B en las lesiones. También son relevantes las pruebas complementarias para descartar afectación extracutánea (Pujol y Gallardo, 2021).

## 5. Lesiones *borderline*.

Cuando se utiliza el término *borderline*, se refiere a casos en los que, a pesar de la correlación clínico-patológica, no se puede realizar una clara diferenciación entre la LyP y el anaplásico de células grandes en el momento del diagnóstico.

### B. Linfomas primarios cutáneos de LB (LCCB).

Los LCCB son un grupo heterogéneo de linfomas extranodales del *tipo no Hodgkin*, caracterizados por la proliferación clonal de LB. Representan un 25 % del total de los LCP. Se caracterizan por *tumores únicos o escasos, de superficie lisa, sin tendencia a la ulceración*. El cuadro histopatológico consiste en *infiltrados bien delimitados de linfocitos, que respetan la epidermis y la dermis papilar*. *Inmunofenotipo*: CD19+, CD20+, CD22, CD79a. Los LCCB son monocionales, por lo que la mayoría de las células tiene un mismo tipo de cadena liviana, sea kappa o lambda. Suelen ser de buen pronóstico.

#### 1. Linfoma B primario cutáneo de la zona marginal (MALT-SALT).

##### - Linfomas derivados de la zona marginal del centro germinativo.

Tienen heterogeneidad histológica de LB pequeños: símil centrocitos, linfoplasmocitoídes o células plasmáticas. Representan alrededor del 7 % de los LCP y se los ha relacionado con frecuencia a *Borrelia burgdorferi*, transmitida por la picadura de pulga. Es más habitual en varones y la edad media es a los 55 años. Se caracterizan por *tumores eritematosos o eritematovioláceos, indurados, de superficie lisa, solitarios o múltiples, localizados en extremidades, glúteos, tronco y, con menos frecuencia, en cabeza*. Crecen lentamente, el compromiso sistémico es raro y el pronóstico es excelente. El cuadro histopatológico: *infiltrado dérmico con patrón nodular, perivascular y perianexial, o difuso, que respeta la epidermis, constituido por células linfoides pequeñas a intermedias, células linfoplasmocitoídes, o monocitoídes y plasmocitos*. Pueden verse células con inclusiones intranucleares propios de la estirpe B con diferenciación plasmocítica. Se suelen observar células reactivas (linfocitos, histiocitos, eosinófilos, mastocitos) y estructuras foliculares con centros germinales reactivos. Estas características le otorgan un aspecto inflamatorio que plantea el diagnóstico diferencial con hiperplasias linfoides reactivas. *Inmunofenotipo*: CD20+, CD79a+, Bcl-2+, y Bcl-6-, CD10-, CD5-. También pueden expresar CD43+, KIM1p+. Las células plasmáticas son CD20-, CD138+, MUM1/MRF4+. Los centros germinales reactivos son Bcl-6+, CD10+, Bcl-2-. La monoclonalidad para cadenas livianas, kappa y lambda, debe buscarse en plasmocitos o células linfoplasmocitoídes y es confirmatoria para el diagnóstico. Tratamiento: *radioterapia o extirpación quirúrgica*. Lesiones múltiples: *clorambucilo, interferón alfa o rituximab*. Si se detecta *Borrelia burgdorferi*: *antibióticos*. El pronóstico es muy bueno y la sobrevida a los 5 años es del 100 %.

#### 2. Linfoma B primario cutáneo centrofolicular.

Es el LCCB más frecuente; corresponde al 60 % de los LCCB y al 10 % de los LCP. Se presenta alrededor de los 50 años. Es un linfoma de LB con características citomorfológicas e inmunofenotípicas de células centrofoliculares, constituido por *centrocitos* (núcleo denso hendido) y *centroblastos* (núcleo grande no hendido y nucléolo prominente). Se lo ha asociado con *Borrelia burgdorferi* como factor etiológico. Presenta *lesiones papuloideas, placas o tumores eritematovioláceos*, que pueden ser únicos o escasos, localizados con mayor frecuencia en cabeza y cuello.

*Histopatología:* infiltrado de centrocitos y centroblastos en variable proporción, con patrón de crecimiento principalmente folicular, sin epidermotropismo. *Inmunofenotipo:* CD19+, CD20+, CD79a+, PAX5+, y Bcl-6+. Por lo general, el Bcl-2 es negativo o débil y solo en una minoría de casos puede ser positivo. *Tratamiento:* lesiones solitarias: *radioterapia o extirpación quirúrgica*. Lesiones múltiples: *interferón alfa o rituximab sistémico o intralesional*. Casos refractarios: *poliquimioterapia*. Si se detecta *Borrelia burgdorferi*: *antibióticos*. El pronóstico es bueno y la sobrevida a los 5 años es del 95 %.

### 3. Linfoma B primario cutáneo difuso de células grandes.

Es un linfoma que se presenta con *tumores o nódulos, de crecimiento rápido, que suelen localizarse en el tercio inferior de miembros inferiores*. Su diseminación extracutánea es frecuente. Es más habitual en mujeres de unos 70 años. *Histopatología:* *infiltrado denso difuso de células grandes redondas con alta actividad mitótica, compuesto por centroblastos e inmunoblastos*, que compromete la dermis y puede alcanzar el tejido celular subcutáneo. *Inmunofenotipo:* CD20+, CD79a+, Pax-5+ que incluye la positividad de Bcl-2 y MUM1. El Ki-67 es positivo en más del 70 % de las células. Pueden presentar translocación de MYC y de Bcl-6. *Tratamiento:* R-CHOP: rituximab-ciclofosfamida, doxorrubicina, vincristina y prednisona y radioterapia. La sobrevida a los 5 años es de un 50%.

El **linfoma cutáneo primario de células B (LCCB)** es una neoplasia de muy baja prevalencia y constituye el 25% de todos los linfomas cutáneos primarios. Se hizo un estudio descriptivo retrospectivo con pacientes con diagnóstico histológico de CBCL entre 2004 y 2015. Se incluyeron 22 pacientes con linfoma de centrofolicular; 65% fueron hombres y 35% mujeres. El linfoma de centrofolicular fue el subtipo más común (41%). Solo 3 casos presentaron compromiso ganglionar y uno invasión de médula ósea. Se detectaron cinco recurrencias y un paciente falleció a causa del linfoma de centro folicular (Carrasco y col., 2016).

Se comparó el Índice Pronóstico Internacional (IPI), el IPI Revisado (R) y el IPI ajustado por edad (aa) como índices pronósticos para pacientes con **linfoma difuso de células B grandes (DLBCL)** en el ensayo R-CHOP 14 versus 21 del Instituto Nacional de Investigación del Cáncer (NCRI) del Reino Unido (N = 1080). El R-IPI y el aa-IPI no mostraron una mejora marcada en comparación con el IPI para la supervivencia general y libre de progresión, en términos de ajuste del modelo o discriminación. Se observaron resultados similares en los análisis exploratorios que incorporaron el Grupo Español de Linfomas/Trasplante de Médula Ósea (GELTAMO)-IPI, donde estaban disponibles los datos basales de  $\beta 2$ -microglobulina (N=655). Aunque nuestros hallazgos respaldan el uso actual del IPI, se necesita una nueva herramienta pronóstica para delinear mejor un grupo de DLBCL de alto riesgo en la era del rituximab (Gleeson y col., 2021).

Los objetivos del estudio fueron analizar el cumplimiento de las Guías GELTAMO SMZL 2014, en pacientes con **linfoma de la zona marginal esplénico (SMZL)**, y evaluar el resultado según la estrategia terapéutica adaptada a HPLLs/ABC. Estudio multicéntrico prospectivo observacional de 181 pacientes con SMZL diagnosticados entre 2014 y 2020. Se evaluaron la supervivencia específica del linfoma (LSS), la supervivencia libre de eventos compuesta (CEFS) y las tasas de respuesta. El 57% de los 168 pacientes incluidos en el análisis siguieron las Guías. La tasa de respuesta global fue mayor en los brazos de quimioterapia con rituximab y en los de rituximab en comparación con el brazo de esplenectomía ( $p < 0,001$ ). La supervivencia global a 5 años fue del 77% y la LSS a 5 años del 93%. No hubo diferencias en la LSS a 5 años según el tratamiento recibido ( $p = 0,68$ ). La supervivencia libre de progresión a los 5 años en la serie

global fue del 45%, y hubo diferencias significativas entre las puntuaciones A y B ( $p=0,036$ ). No hubo diferencias significativas al comparar la supervivencia libre de progresión y la supervivencia libre de progresión en pacientes tratados con rituximab o quimioterapia con rituximab al diagnóstico o después de la observación. Nuestros datos respaldan la puntuación HPLLs/ABC como una herramienta práctica para el manejo de SMZL, la observación como el mejor enfoque para los pacientes del grupo A y el rituximab como el mejor tratamiento para el grupo B (Muntañola, 2023).

#### V. Sarcoma de Kaposi (SK) (fig. 8.61).

El sarcoma de Kaposi (SK) es una *neoplasia multicéntrica de células endoteliales, multifocal, vinculada etiológicamente a la infección por el virus herpes humano tipo 8 (HHV-8)*. *Formas clínicas*: clásica, endémica e iatrogénica asociada a inmunodepresión. Presenta nódulos vasculares en piel, mucosas y vísceras. La mayoría de los casos de SK se observan en personas con SIDA. Se demostró vínculo con el virus de transmisión sexual denominado virus del herpes humano 8.



Fig. 8.61 Sarcoma de Kaposi (slideshare).

#### Etiología (fig. 8.62).

- HHV8.
- Inmunosupresión/Iatrogenia.
- Producción de Cq: IL1 - IL6 - IL8 - TNF - VEGF.
- Proliferación de células fusiformes (promovida por oncostatina M).

El **HHV-8** es el factor necesario para su desarrollo. En la patogenia del SK, ocurre una serie de eventos en cadena, donde se involucran, además del virus: desregulación de citoquinas (Cq), inmunosupresión, iatrogenia. El estado inmunitario puede estar alterado por malnutrición, uso de inmunosupresores o por enfermedades como SIDA. Luego de infectar las células endoteliales, el HHV-8 promueve la producción de citoquinas proangiogénicas: IL6, IL8, factor de necrosis tumoral (TNF), factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF) con diferenciación

mesenquimática. La proliferación de células fusiformes es promovida por una proteína derivada de LT y monocitos, denominada *oncostatina M*.

## Etiología

- El **virus herpes humano (HSV-8)** está profundamente implicado como cofactor vírico en esta patología. Está presente en más del 90% de los SK.
- La infección por este virus es necesaria pero no suficiente para desarrollar la enfermedad, ya que debe asociarse a otros factores como la **inmunosupresión**.

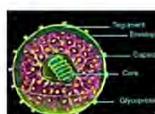


Diagram of a Herpes Simplex Virus (HSV) structure showing the Tejiment, Envelope, Capsid, Core, and Glycoprotein layers.

Fig. 8.62 Etiología (slideshare).

Clínica (figs. 8.63-8.64).

Formas clínicas.

SK clásico.

Afecta con más frecuencia a hombres, entre sexta y séptima década de la vida. Las lesiones son inicialmente *maculosas*, de color azul oscuro o violáceo y evolucionan a *placas, nódulos o tumores*. Suelen localizarse en miembros inferiores, tienden a ser simétricas y pueden involucrar ganglios linfáticos. Rara vez se observa afectación visceral y de las mucosas. Suele ser asintomático. Las lesiones pueden involucionar y dejar pigmentación residual, erosionarse o ulcerarse. Su curso suele ser crónico y benigno.

SK endémico.

Se observa en población africana. La mayoría de los casos son hombres, entre 30 a 40 años. La presentación clínica es muy similar al SK clásico, con *lesiones más infiltrativas y extensas*. El compromiso linfadenopático es más común en los niños. Tiene un curso agresivo, rápido y fatal. Aún no se han podido identificar las causas de los diferentes cursos en el SK africano.

SK epidémico.

Es la forma clínica *asociada al virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)*, que es más frecuente en hombres que tienen sexo con hombres (HSH) o bisexuales. Las lesiones suelen comenzar como *máculas eritematosas*, violáceas, de diferentes tamaños y formas. Pueden ser petequiales y escasas, pasando inadvertidas por su localización: interdigital, retroauricular, conjuntival. Con el tiempo se multiplican. *Localización*: tronco, en especial en mitad superior del tórax, brazos y piernas. En la cara, es característica la afectación de la punta de la nariz. Algunas lesiones son exofíticas, tumorales, friables. Puede haber hiperpigmentación secundaria. Es

frecuente la afectación de mucosas, y en casos avanzados, compromete órganos internos, como pulmones y tubo digestivo. El linfedema por afectación de ganglios linfáticos suele ser una complicación tardía. Esta forma clínica también se puede observar durante el síndrome inflamatorio de restauración inmune (SIRI), caracterizado por un empeoramiento de la enfermedad que ocurre dentro de las primeras semanas o meses de iniciado el tratamiento antirretroviral (TARV), debido a un restablecimiento rápido del sistema inmune. Diseminación extracutánea: cavidad oral (33%), gastrointestinal (49%), pulmonar (15%).

### SK iatrogénico.

Se ve en *pacientes transplantados de órganos sólidos* o tratados con *inmunosupresores*. Las lesiones son similares a las observadas en el SK clásico, con tendencia a ser múltiples. Puede afectar órganos internos. Su aparición ocurre entre el primer mes y los 10 años después del trasplante. Puede involucionar al suspender el tratamiento inmunosupresor. En un 80 % de los casos, la enfermedad comienza en la piel. Existen 4 formas clínicas de presentación del SK: *clásico, endémico, iatrogénico y epidémico*. Se pueden observar:

- Máculas.
- Pápulas/Placas.
- Nódulos.
- Lesiones exofíticas, vegetantes.
- Cavernosa.
- Infiltrante.
- Equimótica.
- Queloidal.
- Linfadenopática.



Fig. 8.63 Clínica (slideshare).



Fig. 8.64 Clínica (slideshare).

**Histopatología (fig. 8.65).**

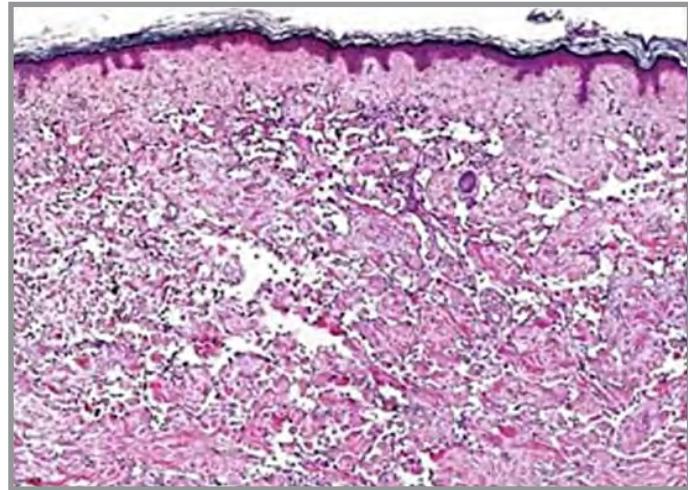


Fig. 8.65 Histopatología (slideshare).

- *Estadios iniciales: vasos de neoformación o hendiduras vasculares;* los anexos y vasos preexistentes protruyen en los neiformados: “signo del promontorio”. En dermis superficial: infiltrado linfoplasmocitario. Puede haber extravasación eritrocitaria.
- *Etapas avanzadas:* compromiso dérmico con *proliferación de células fusiformes*, que disecan los haces de colágeno y limitan espacios vasculares. Hay eritrodiapédesis y depósito de hemosiderina.

## **Diagnóstico.**

- Clínica.
- Histopatología.
- Imágenes.
- Fibrobroncoscopía.
- Endoscopía digestiva.

## **Diagnósticos diferenciales**

- Granuloma piógeno.
- Picaduras de insectos.
- Dermatofibrom.
- Queloide.
- Angiosarcoma.
- Dermatofibrosarcoma protuberans.
- Melanoma.

## **Pronóstico y evolución.**

SK clásico: benigno.

SK endémico: fatal en niños.

SK iatrogénico: involuciona al suspender el tratamiento inmunosupresor.

SK epidémico: buena evolución con TARV.

## **Estadificación.**

**E I:** cutáneo, indolente.

**E II:** cutáneo agresivo.

**E III:** generalizado, mucocutáneo, ganglionar.

**E IV:** visceral.

## Tratamiento (paliativo).

- Criocirugía.
- Láser de CO<sub>2</sub>.
- Electrocoagulación, radiofrecuencia.
- Infiltración intralesional con vinblastina.
- Quimioterapia.
- Cirugía.
- Radioterapia.
- Terapia biológica.

El **SK** ganó la atención pública como una neoplasia maligna definitoria del SIDA; su aparición en la piel era un signo altamente estigmatizante de infección por VIH durante el auge de la epidemia del SIDA. La introducción generalizada de antirretrovirales eficaces para controlar el VIH al restaurar la inmunocompetencia redujo la prevalencia del SK relacionado con el SIDA, aunque se presenta en individuos con infección por VIH bien controlada. El SK también se presenta en individuos sin infección por VIH en hombres mayores (SK clásico), en África subsahariana (SK endémico) y en receptores de trasplantes (SK iatrogénico). El agente etiológico del SK es el herpesvirus del SK (KSHV; también conocido como herpesvirus humano-8), y las proteínas virales pueden inducir cambios celulares asociados que permiten al virus evadir el sistema inmunológico del huésped y la supervivencia de la célula infectada. Actualmente, la mayoría de los casos de SK ocurren en África subsahariana, donde la infección por SKHV es prevalente debido a la transmisión por saliva en la infancia agravada por la epidemia actual del SIDA. Tratamiento de SK relacionado con SIDA: antirretrovirales, que con frecuencia dan lugar a la regresión del sarcoma. SK en etapa avanzada: quimioterapia con *doxorubicina liposomal pegilada o paclitaxel* pero rara vez es curativo. En el África subsahariana, el SK sigue teniendo un pronóstico malo. Se están explorando tratamientos más nuevos para el SK basados en los mecanismos de su patogenia (Cesarman y col., 2019).

El sangrado gastrointestinal en pacientes VIH secundario a coinfección por HHV8 y desarrollo de **SK** es una complicación rara incluso si no se detectan lesiones cutáneas en el examen físico. Este artículo indica qué pacientes pueden desarrollar este tipo de signo clínico y también intenta recordar que la ausencia de lesiones cutáneas nunca descarta la presencia de SK, especialmente si se documenta compromiso gastrointestinal. El sangrado gastrointestinal en términos de hematemesis ha sido raramente reportado en la literatura (Zapata Laguado y col., 2018).

El **SK** es una neoplasia multifocal de células derivadas del endotelio linfático infectadas por el virus del herpes humano 8. Se distinguen cuatro subtipos clínicos: clásico, endémico, epidémico en pacientes VIH+, iatrogénico. El diagnóstico se basa en las características clínicas y la confirmación mediante histología con IHQ. La distribución cutánea y la gravedad, la afectación mucosa, ganglionar y visceral dependen del tipo de SK, con un comportamiento generalmente indolente y una evolución crónica en el subtipo clásico y las formas más graves en los subtipos iatrogénico o epidémico. *Tratamiento*: radioterapia, quimioterapias intralesionales y la electroquimioterapia tienen altas tasas de respuesta. También se pueden utilizar tratamientos tópicos (imiquimod o ácido 9-cis-retinoide tópico). Los tratamientos sistémicos se reservan para el SK

agresivo, extenso y diseminado: los agentes de primera línea recomendados son: *doxorrubicina liposomal pegilada (PLD)* y *paclitaxel*. La *PLD* o el *interferón alfa* en dosis bajas son los agentes de primera línea recomendados en pacientes más jóvenes. En el SK relacionado con el SIDA: *terapia antirretroviral*. En el SK postrasplante, se utiliza la reducción gradual de la terapia inmunosupresora y el cambio a inhibidores de la diana de la rapamicina en mamíferos (m-TOR) (Lebbe y col., 2019).

Para establecer una infección latente y duradera, los herpesvirus circularizan sus genomas de ADN bicatenario lineal a través de un mecanismo desconocido. El **herpesvirus del SK**, un herpesvirus gamma, está estrechamente vinculado con el SK, el linfoma de efusión primaria y la enfermedad de Castleman multicéntrica. El virus persiste en células infectadas de forma latente como un episoma extracromosómico de múltiples copias. Se demostró que el genoma del KSHV se circulariza rápidamente después de la infección y que la expresión de proteínas virales es innecesaria para este proceso. Las quinasas de respuesta al daño del ADN (DDR), ATM y DNA-PKcs, ejercen funciones, y la ausencia de ambas compromete gravemente la circularización y la latencia. Estas deficiencias se solucionaron con la expresión de ATM y DNA-PKcs, pero no con mutantes catalíticamente inactivos. Por el contrario, γH2AX no funcionó en la circularización del KSHV. Los extremos genómicos virales lineales se asemejan a una rotura de doble cadena de ADN, y los reporteros de unión de extremos de ADN no homólogos (NHEJ) y recombinación homóloga (HR) indican que tanto NHEJ como HR contribuyen a la circularización de KSHV. Por último, se demostró que, de manera similar a KSHV, ATM y DNA-PKcs, tienen funciones en la circularización del herpesvirus alfa, virus del herpes simple-1 (HSV-1), mientras que γH2AX no lo hace. Por lo tanto, la DDR media la circularización de KSHV y HSV-1. Esta estrategia puede servir como un mecanismo general del herpesvirus para iniciar la latencia, y su interrupción puede brindar nuevas oportunidades para la prevención de la enfermedad por herpesvirus (Shijun y col., 2024a).

El **virus del SK (KSHV)** es una de las principales causas de malignidad en el SIDA y las terapias actuales son limitadas. Como todos los virus del herpes, la infección por KSHV puede ser latente o lítica. El antígeno nuclear asociado a la latencia de KSHV (LANA) es esencial para la persistencia del genoma viral durante la infección latente. LANA también mantiene la latencia antagonizando la expresión y la función de la proteína de cambio lítico de KSHV, RTA. Se halló que el KSHV sin LANA no es capaz de replicación lítica, lo que indica un requisito para LANA. Mientras que LANA promovió la expresión génica lítica y latente en células parcialmente permisivas para la infección lítica, reprimió la expresión en células no permisivas. Es importante destacar que la expresión forzada de RTA en células no permisivas condujo a la inducción de la infección lítica y LANA cambió para promover, en lugar de reprimir, la mayor parte de la expresión génica lítica viral. Cuando los niveles basales de expresión génica viral eran altos, LANA promovió la expresión, pero reprimió la expresión en niveles basales bajos a menos que la expresión de RTA fuera inducida por la fuerza. Los efectos de LANA fueron amplios, pero específicos del gen del virus, extendiéndose a una GFP viral recombinante diseñada bajo el control del promotor EF1α del huésped, pero no al EF1α del huésped. Estos resultados demuestran que LANA regula ampliamente la expresión génica viral y es necesaria para altos niveles de expresión génica lítica durante la infección lítica. Se espera que las estrategias dirigidas a LANA eliminen la infección por KSHV (Shijun y col., 2024b).

El **SK** puede derivar de células madre mesenquimales humanas (hMSC) infectadas por el herpesvirus del sarcoma de Kaposi (KSHV) que migran a sitios caracterizados por inflamación

y angiogénesis, promoviendo el inicio del SK. Al analizar las secuencias de ARN de las hMSC primarias infectadas con KSHV, se han identificado subpoblaciones celulares específicas, mecanismos y condiciones involucradas en las etapas iniciales de la transformación inducida por KSHV y la reprogramación de las hMSC en células progenitoras del KS. En condiciones ambientales proangiogénicas, el KSHV puede reprogramar las hMSC para que muestren perfiles de expresión génica más similares a los tumores del SK, activando la progresión del ciclo celular, las vías de señalización de citoquinas, la diferenciación endotelial y la regulación positiva de los oncogenes del KSHV, lo que indica la participación de la infección por KSHV en la inducción de la transición mesenquimal a endotelial (MEndT) de las hMSC. Este hallazgo subraya la importancia de esta condición para facilitar la proliferación inducida por KSHV y la reprogramación de hMSC hacia MEndT y perfiles de expresión génica más cercanos a KS, lo que proporciona más evidencia de estas subpoblaciones celulares como precursoras de células SK que prosperan en un entorno proangiogénico (Lacunza y col., 2024).

Aunque la inmunoterapia ha surgido como una estrategia terapéutica para muchos tipos de cáncer, hay estudios limitados que establecen su seguridad y eficacia en personas que viven con **VIH (PLWH) y cáncer**. Las personas que viven con el VIH y que tienen tumores sólidos o SK que reciben terapia antirretroviral y una carga viral de VIH suprimida recibieron *nivolumab* a 3 mg/kg cada 2 semanas, en dos cohortes de desescalada de dosis estratificadas por recuento de CD4 (estrato 1: recuento de CD4 > 200/ $\mu$ L y estrato 2: recuento de CD4 100-199/ $\mu$ L). Luego se inscribió una cohorte de expansión de 24 participantes con un recuento de CD4 > 200/ $\mu$ L. Un total de 36 personas que viven con el VIH recibieron nivolumab, incluidas 15 con SK y 21 con una variedad de otros tumores sólidos. Ninguno de los primeros 12 participantes presentó toxicidad limitante de la dosis en ambos estratos de CD4, y 5 pacientes (14%) en general tuvieron eventos adversos relacionados con el sistema inmunitario de grado 3 o superior. Se produjo una respuesta parcial objetiva en 9 personas que viven con el VIH y cáncer (25%), incluidas seis de 15 con sarcoma de Kaposi (40%; IC del 95%, 16,3-64,7). La duración media de la respuesta fue de 9 meses en general y de 12,5 meses en el SK. Se observaron respuestas independientemente de la expresión de PDL1. No hubo cambios significativos en el recuento de CD4 ni en la carga viral del VIH. El perfil de seguridad de *nivolumab* en las personas que viven con el VIH es similar al de los sujetos VIH negativos con cáncer, y también es eficaz en el SK. El VIH plasmático permaneció suprimido y los recuentos de CD4 se mantuvieron estables durante el tratamiento y la terapia antirretroviral, lo que indica que no hubo efectos adversos sobre la función inmunitaria (Rajdev y col., 2023).

## Referencias

### ***Carcinomas basocelular.***

- Álvarez-Salafranca M et al. Dermatoscopía en el carcinoma basocelular: una revisión actualizada. *Actas Dermosifiliogr* (Ed. Inglesa) 112(4):330-338, 2021.
- Bichakjian C et al. Guidelines of care for the management of basal cell carcinoma. *J Am Acad Dermatol* 78:540-559, 2018.
- National Comprehensive Cancer Center (NCCN). Basal Cell Skin Cancer. NCCN Guidelines version 1.2020, 2019.
- Sanmartín EL et al. Sonidegib en el tratamiento del carcinoma basocelular localmente avanzado. *Actas Dermosifiliogr* (Ed. Inglesa) 112(4):295-301, 2021.
- Vílchez-Márquez F et al. Diagnóstico y tratamiento del carcinoma basocelular en unidades especializadas de dermatología: guía de práctica clínica. *Actas Dermosifiliogr* (Ed. Inglesa) 111(4):291-299, 2020.

### ***Carcinoma escamoso.***

- Karia PS et al. Comparison of tumor classifications for cutaneous squamous cell carcinoma of the head and neck in the 7th vs 8th edition of the AJCC Cancer Staging Manual. *JAMA Dermatol* 154(2):175-181, 2018.
- Kim JYS et al. Guidelines of care for the management of cutaneous squamous cell carcinoma. *J Am Acad Dermatol* 78(3):560-578, 2018.
- Motaparthi K et al. Cutaneous squamous cell carcinoma: Review of the Eighth Edition of the American Joint Committee on Cancer Staging Guidelines, Prognostic Factors, and Histopathologic Variants. *Adv Anat Pathol* 24(4):171-194, 2017.
- Navarrete-Dechent C et al. Cutaneous squamous cell carcinoma and the emerging role of sentinel lymph node biopsy. *G Ital Dermatol Venereol* 153(3):403-418, 2018.
- Patel R, Chang ALS. Immune checkpoint inhibitors for treating advanced cutaneous squamous cell carcinoma. *American Journal of Clinical Dermatology*. *Am J Clin Dermatol* 20(4):477-482, 2019.
- Que SKT et al. Cutaneous squamous cell carcinoma: Management of advanced and high-stage tumors. *J Am Acad Dermatol* 78(2):249-261, 2018.
- Stratigos A et al. EDF; EADO; EORTC. Diagnosis and treatment of invasive squamous cell carcinoma of the skin: European consensus-based interdisciplinary guideline. *Eur J Cancer* 51:1989-2007, 2015.

### ***Melanomas.***

- Ahmed B et al. Melanoma maligno: cáncer de piel: diagnóstico, prevención y tratamiento. *Crit Rev Expr gen eucariota* 30(4):291-297, 2020.
- Boutros A et al. El tratamiento del melanoma avanzado: enfoques actuales y nuevos desafíos. *Crítica Rev Oncol Hematol* 196:104276, 2024.
- Burns D et al. The Pathogenesis and Clinical Management of Cutaneous Melanoma: An Evidence-Based Review. *Journal of Medical Imaging and Radiation Sciences* 50(3):460-469.e1, 2019.

- Faries MB et al. Completion Dissection or Observation for Sentinel-Node Metastasis in Melanoma. *N Engl J Med* 376(23):2211-2222, 2017.
- Gershenwald GE et al. Melanoma Staging: Evidence-Based Changes in the American Joint Committee on Cancer Eighth Edition Cancer Staging Manual. *CA Cancer J Clin* 67(6):472-492, 2018.
- Lallas A et al. Dermatoscopia del melanoma según tipo, sitio anatómico y estadio. *Ital J Dermatol Venerol* 156(3):274-288, 2021.
- Li Y et al. Second primary melanomas: Increased risk and decreased time to presentation in patients exposed to tanning beds. *J Am Acad Dermatol* 79.6:1101-1108, 2018.
- Liu H et al. Inmunoterapia y sistemas de administración para el melanoma. *Vacuna Hum Immunother* 20(1):2394252, 2024.
- Morellá Fernández M et al. Evidencias reales de inmunoterapia adyuvante en pacientes con melanoma en estadio III y IV resecado: resultados finales del ensayo CADIM. Experiencia de dos centros de referencia terciarios. *Actas Dermosifiliogr* S0001-7310(24)00719-1, 2024.
- Rabbie R et al. Melanoma subtypes: Genomic profiles, prognostic molecular markers and therapeutic possibilities. *J Pathol* 247:539-551, 2019.
- Ransohoff K et al. Familial skin cancer syndromes. Increased melanoma risk. *J Am Acad Dermatol* 74:423-434, 2016.
- Rashid S et al. Clasificación y tratamiento del melanoma en la era de la medicina molecular. *Clínica Dermatol* 41(1):49-63, 2023.
- Salerni G et al. Benefits of total body photography and digital dermatoscopy («two-step method of digital follow-up») in the early diagnosis of melanoma in patients at high risk for melanoma. *J Am Acad Dermatol* 67:17-27, 2012.
- Swetter SM et al. Guidelines of care for the management of primary cutaneous melanoma. *J Am Acad Dermatol* 80(1):208-250, 2019.
- Switzer B et al. Manejo del melanoma metastásico en 2022: una revisión clínica. *Práctica de oncología del JCO* 18(5):335-351, 2022.
- Timar J, Ladanyi A. Patología molecular del melanoma cutáneo: epidemiología, diagnóstico diferencial, pronóstico y predicción de terapia. *Revista Internacional de Ciencias Moleculares* 23(10):5384, 2022.
- Vestergaard ME et al. Dermoscopy compared with naked eye examination for the diagnosis of primary melanoma: A meta-analysis of studies performed in a clinical setting. *Br J Dermatol* 159:669-676, 2008.
- Watts CG et al. Clinical practice guidelines for identification, screening and follow-up of individuals at high risk of primary cutaneous melanoma: A systematic review. *Br J Dermatol* 172(1):33-47, 2015.
- Zhang Y et al. Nevus y melanoma. *Clínica Oncológica Hematol North Am* 38(5):939-952, 2024.

### ***Linfomas cutáneos primarios.***

- Bozonnat A et al. Eficacia de la inmunoterapia en la vida real para el síndrome de Sézary: un estudio de cohorte observacional multicéntrico. Medicina Clínica EC 102679, 2024.
- Carrasco PM et al. Linfomas cutáneos primarios de células B: estudio de 22 casos. Clínica Médica (Barc) 147(5):207-210, 2016.
- Gleeson M et al. Índices pronósticos en el linfoma difuso de células B grandes en la era del rituximab: un análisis del ensayo de fase 3 R-CHOP 14 versus 21 del Instituto Nacional de Investigación del Cáncer del Reino Unido. Br J. Haematol 192(6):1015-1019, 2021.
- Goyal A, Foss F. Trasplante alogénico y terapias celulares en el linfoma cutáneo de células T. Experto Rev Ter Anticáncer 24(1-2):41-58, 2024.
- Ibáñez A et al. Tratamientos sistémicos con anticuerpos monoclonales en la micosis fungoide y el síndrome de Sézary. Informes de Dermatol 16(Supl. 2):9970, 2024.
- Jawed S et al. Primary cutaneous T-cell lymphoma (Mycosis fungoides and Sézary syndrome): part II. Prognosis, management, and future directions. J Am Acad Dermatol 70:223.e1-17, 2014b.
- Jawed SI et al. Primary cutaneous T-cell lymphoma (mycosis fungoides and Sézary syndrome): part I. Diagnosis: clinical and histopathologic features and new molecular and biologic markers. J Am Acad Dermatol 70:205.e1-16, 2014a.
- Montserrat Fernández-Guarino et al. Eficacia clínica y en el mundo real del mogamulizumab: una revisión narrativa. Revista Internacional de Ciencias Moleculares 25(4):2203, 2024.
- Mozas P et al. Linfoma folicular: actualización sobre diagnóstico, pronóstico y tratamiento. Clínica Médica (Barc) 157(9):440-448, 2021.
- Muntaner A et al. Los pacientes con linfoma de la zona marginal esplénica con puntuación HPLL/ABC de bajo riesgo pueden ser tratados de forma segura sin tratamiento: resultados de un estudio prospectivo español. Br J. Haematol 202(4):776-784, 2023.
- Muñoz-González H et al. Variantes clinicopatológicas de la micosis fungoide. Actas Dermosifiliogr 108(3):192-208, 2017.
- Olsen EA. Evaluation, diagnosis, and staging of cutaneous lymphoma. Dermatol Clin 643-654, 2015.
- Pujol RM, Gallardo F. Linfomas cutáneos - Parte II: Otros linfomas cutáneos. Actas Dermosifiliogr (Ed. Inglesa) 112(1):24-31, 2021.

### ***Sarcoma de Kaposi.***

- Cesarman E et al. Kaposi Sarcoma. Nature Reviews Disease Primers (5):9, 2019.
- Lacunza E et al. Descubriendo el papel de las células madre mesenquimales humanas infectadas con KSHV en la iniciación del sarcoma de Kaposi. J Med Virol 96(5):e29684, 2024.
- Lebbe C et al. Diagnóstico y tratamiento del sarcoma de Kaposi: guía interdisciplinaria basada en el consenso europeo (EDF/EADO/EORTC). Revista Europea del Cáncer 114:117-127, 2019.

- Rajdev L et al. Evaluación de la seguridad de nivolumab en personas que viven con VIH con cáncer avanzado en terapia antirretroviral: el estudio 095 del AIDS Malignancy Consortium. Documento de la investigación: 10.11002/cnccr.35110, 2023
- Shijun L et al. El antígeno nuclear asociado a la latencia del herpesvirus del sarcoma de Kaposi regula ampliamente la expresión genética viral y es esencial para la infección lítica. PLoS Pathog 20(1):e1011907, 2024a.
- Shijun L et al. El herpesvirus del sarcoma de Kaposi aprovecha la respuesta al daño del ADN para circularizar su genoma. Res de ácidos nucleicos 52(4):1814-1829, 2024b.
- Zapata Laguado MI et al. Primary Gastrointestinal Kaposi's Sarcoma in a Patient with Human Immunodeficiency Virus. Case Rep Oncol 11:638-647, 2018.

# CAPÍTULO 9

---

## LESIONES CUTÁNEAS ASOCIADAS A DIABETES

La **diabetes** es una endocrinopatía causada por una deficiencia relativa o absoluta de insulina que provoca alteraciones metabólicas en glúcidos, lípidos y proteínas.

- **Diabetes tipo I:** déficit de insulina por destrucción inmunológica gradual de células  $\beta$  de los islotes pancreáticos.
- **Diabetes tipo II:** hiperglucemia crónica secundaria con insulinorresistencia. Se asocia a predisposición genética y obesidad.

Las alteraciones de la concentración de insulina causan trastornos metabólicos, vasculares, neuropáticos e inmunológicos. Se afectan los aparatos cardiovascular, renal, ocular y cutáneo. En los pacientes con **diabetes mellitus tipo 1 y tipo 2** se puede encontrar un amplio espectro de **trastornos cutáneos**. Las manifestaciones cutáneas de la diabetes mellitus pueden causar infecciones; complicaciones y afecciones cutáneas relacionadas con el tratamiento (Paron y Lambert, 2000).

### 1. Necrobiosis lipoídica.

La *necrobiosis lipoídica* (NL) es un proceso cutáneo localizado que cursa con degeneración del colágeno. Es poco frecuente. Presenta *placas* infiltradas amarillo amarronadas que evolucionan hacia la atrofia. Un 15% de los pacientes presenta resolución espontánea luego de 6-12 años de evolución, con una cicatriz atrófica.

### Epidemiología.

Prevalencia: 0.3 a 1.6 %. Frecuencia: tercera y cuarta década. Relación hombre-mujer: (3:1). Edad de comienzo: promedia los 22 años en el tipo I y los 49 en el tipo II.

**Etiopatogenia (figs. 9.1-9.2).** Se han sugerido múltiples teorías.

- **Microangiopatía:** se la asocia con engrosamiento de la pared capilar por:

- Depósito de material PAS+ (laminina, colágeno).
- Hiperplasia de la íntima.
- Aumento de la síntesis de fibronectina y alfa 2-macroglobulina.

- **Mecanismos inmunológicos:**

- Vasculitis mediada por inmunocomplejos.
- Depósitos de IgM e IgA en la pared vascular.

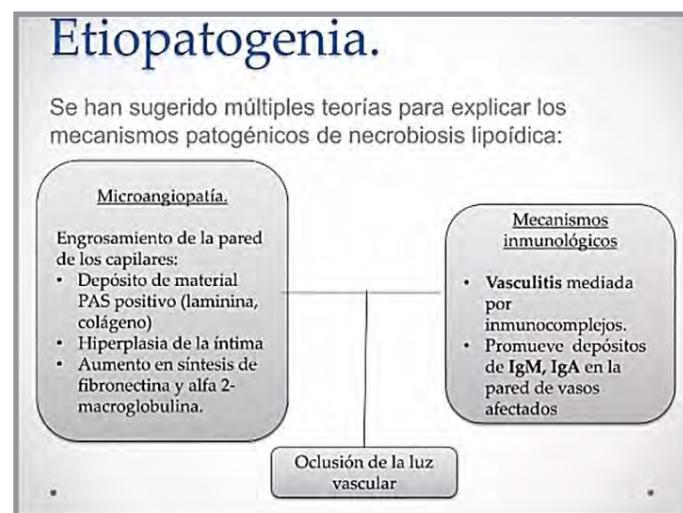


Fig. 9.1 Etiopatogenia (slideshare).

**Hiperglucemia:**

- Activación de la proteína quinasa C.
- Glicosilación.
- Estrés oxidativo.

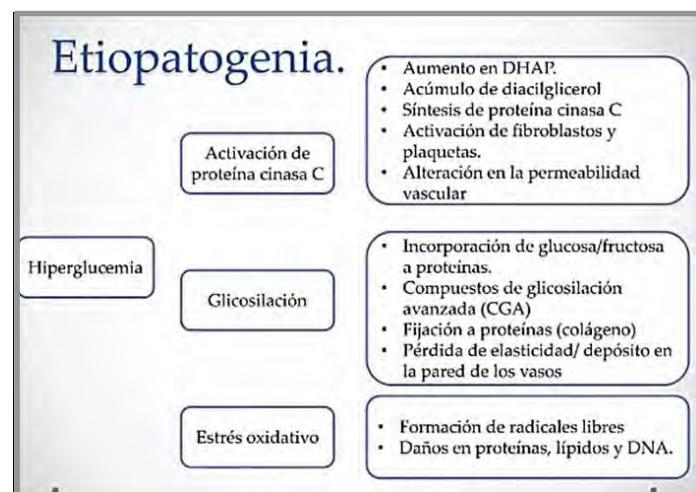


Fig. 9.2 Etiopatogenia (slideshare).

### Clínica (figs. 9.3-9.4).

Presenta *placas eritematosas* lisas, circunscriptas, irregulares, de crecimiento lento, con borde eritematoso, que se tornan más amarillo amarronadas, con telangiectasias y depresión central. Puede presentarse como *placa única o múltiples* que coalescen con frecuencia.

Hay adelgazamiento de la dermis. Son asintomáticas, aunque los pacientes manifiestan una sensación de pinchazos o disestesias. Suelen ulcerarse ante un traumatismo y se vuelven dolorosas por sobreinfección.

*Localización:* región pretibial o área maleolar, manos, antebrazos, cara y cuero cabelludo.



Fig. 9.3 Clínica (slideshare).

## Cuadro clínico

Usualmente asintomática.

- Prurito leve
- Dolor
- Disestesias
- Distribución: pretibial
- Ubicaciones atípicas: manos, dedos, antebrazos, cara y cuero cabelludo



Figura 8. Necrobiosis lipoidica. Localización pretibial característica



Fig. 9.4 Clínica (slideshare).

### Diagnóstico.

- *Clínica.*
- *Laboratorio:* cifras de diabetes.
- *Histopatología:* IF y C3. Se observa degeneración del colágeno con histiocitos en empalizada, escasa mucina, infiltrado linfoplasmocitario y células gigantes tipo cuerpo extraño, afectando la dermis con extensión hacia la hipodermis. Evoluciona a la atrofia epidérmica con alteración del colágeno, necrobiosis y fibrosis (fig. 9.5).

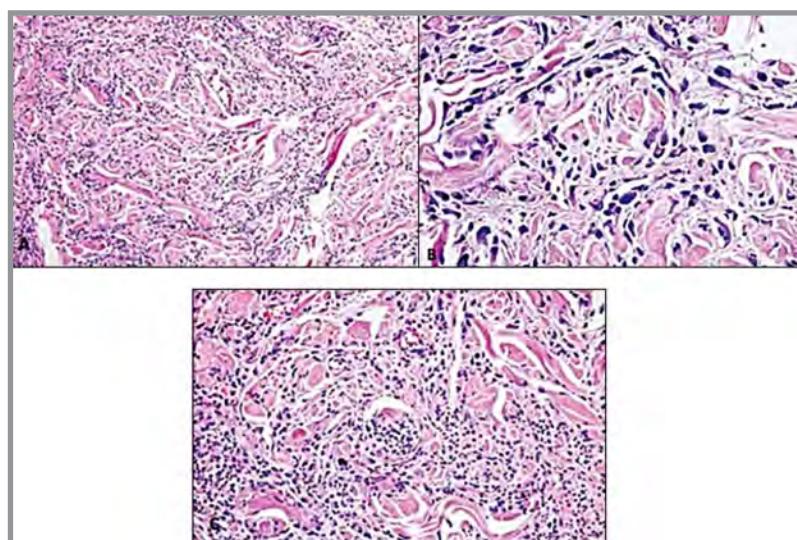


Fig. 9.5 Histopatología (Biblioteca central Pedro Zulen).

A. Gran infiltrado inflamatorio con afectación del colágeno. B. Infiltrado inflamatorio superficial y profundo. C. Destrucción del colágeno en dermis profunda.

- *Dermatoscopía*: lesiones recientes: vasos en coma y patrón vascular de arborizaciones irregulares. Lesiones avanzadas: áreas blancas por degeneración de las fibras colágenas, y los parches amarillo anaranjados, debidos a granulomas.

### **Diagnósticos diferenciales.**

- Granuloma anular.
- Sarcoidosis cutánea.
- Dermatosis purpúrica y pigmentada.
- Dermatitis por estasis.

### **Tratamiento.**

No tiene cura y los tratamientos son para inhibir la inflamación y curar las úlceras.

Necrobiosis lipoídica no ulcerada:

- Calzado adecuado. Reposo.
- Corticoides tópicos de alta potencia.
- Corticoides intralesionales.
- Corticoides sistémicos.
- Psoralenos tópicos y PUVA, ciclosporina, nicotinamida, clofazimina, pentoxifilina, aspirina y dipiridamol
- Ácido retinoico y peróxido de benzoílo en crema o gel, tacrolimus tópico al 0,1 %.
- Colágeno.
- Agentes fibrinolíticos.
- Tratamientos quirúrgicos. Microinjertos.
- Láser.

## **2. Granuloma anular (GA).**

El granuloma anular es una dermatosis granulomatosa benigna, inflamatoria, crónica, auto-limitada y asintomática. Etiología desconocida. En los niños las formas clínicas más frecuentes son la localizada, que se presenta como una placa eritematosa, anular, no escamosa; y la subcutánea, representada por un nódulo indoloro y firme, que compromete habitualmente los miembros inferiores. En los adultos, el GA se ha asociado a la diabetes *mellitus*, pero existen pocos casos descriptos sobre esta asociación en pediatría.

## Clasificación.

- Localizado.
- Generalizado.
- Perforante.
- Subcutáneo, profundo o nodular.

## Etiopatogenia.

Es desconocida. La asociación de granuloma anular localizado con la diabetes no está claramente comprobada. La forma generalizada se asocia con diabetes en pacientes añosos. Teorías: picadura de insectos, agentes infecciosos, reacción a traumas o a vacunas, exposición solar o secundaria a drogas (amlodipina, oro, alopurinol, diclofenac, quinidina, anti-TNF), factores inmunológicos: hipersensibilidad retardada tipo IV a un antígeno desconocido con liberación de enzimas lisosómicas que degradan el conectivo, genética: prevalencia de HLA-BW35 y HLA-A29 en pacientes con granuloma anular generalizado

## Clínica.

Presenta *pápulas* color piel a rosadas que coalescen en *placas* de forma circular u oval asintomáticas, aunque pueden causar prurito y ardor. *Localización*: manos, dorso de pies y codos. Las lesiones pueden ser únicas o múltiples. La mayoría se resuelve de manera espontánea dentro de los 2 años, con un índice de recurrencia del 40 %.

- **Localizado:** es el más frecuente (75 a 90 %). Comienza como un anillo de pequeñas *pápulas* color piel a ligeramente eritematosas en las extremidades. En la mayoría de los casos son asintomáticas, aunque pueden ocasionar prurito. Se ve en niños o adultos jóvenes. Mayor incidencia en mujeres (2:1). *Localización*: zonas distales de extremidades (dorso de manos y pies, superficie extensora de antebrazos, codos y rodillas). Tienen tendencia a la resolución espontánea en meses o años. En un 40% de los casos hay tendencia a la recurrencia (fig. 9.6).



Fig. 9.6 Granuloma anular localizado (slideshare).

- **Generalizado:** afecta a pacientes en edad media o ancianos y representa el 15 %. Se caracteriza por la aparición de múltiples pápulas que confluyen formando *placas anulares* con contorno eritematoso, centro claro y distribución simétrica. *Localización:* miembros superiores, tronco, cuello, menor frecuencia: miembros inferiores (fig. 9.7).



Fig. 9.7 Granuloma anular extendido (slideshare).

- **Perforante:** poco frecuente (5%). Presenta *pápulas umbilicadas*, algunas con drenaje de un fluido viscoso de colágeno degenerado que al secarse da *costras*. Son autoresolutivas y dejan áreas hipo o hiperpigmentadas. Más frecuente en niños o adultos jóvenes y en mujeres. *Localización:* localizado: miembros superiores y pelvis; generalizado: abdomen, tronco, miembros superiores e inferiores. En 25% hay dolor en palmas (fig. 9.8).

En el **granuloma anular perforante** se observa hiperplasia epidérmica, que engloba al granuloma necrobiótico y conforma un canal por el que se eliminan detritos celulares y material necrobiótico, a través de la epidermis.

Considerando que se trata de una entidad cuya etiopatogenia permanece incierta y que se trataría de una reacción de hipersensibilidad retardada, mediada por LT, expresada como una reacción inflamatoria linfohistiocítica, granulomatosa y necrobiótica, diversos autores han tratado de establecer cuáles son los tipos celulares involucrados en el mecanismo. En los que mediante estudios de IHQ, confirman la presencia de múltiples células del sistema inmune, con características de células presentadoras de antígeno: células de Langerhans y células interdigitantes.

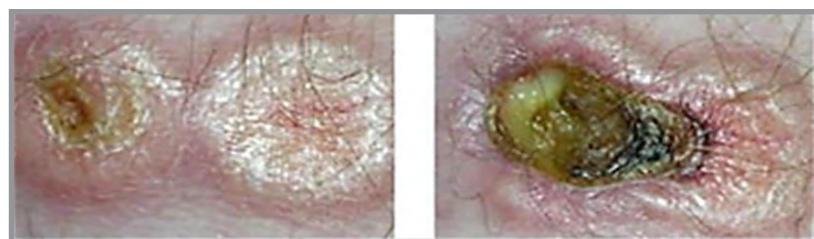


Fig. 9.8 Granuloma anular perforante (slideshare).

- **Subcutáneo:** habitual en niños menores de 5 años y se caracteriza por *nódulos subcutáneos* (1 a 4 cm), indolentes, sin signos inflamatorios. *Localización:* manos, cuero cabelludo, glúteos, regiones pretibial, plantar y palmar. Es autolimitado y no parece tener relación con enfermedades sistémicas (fig. 9.9).



Fig. 9.9 Granuloma anular perforante (slideshare).



Fig. 9.10 Granuloma anular en placa palmar (slideshare).

### Diagnóstico.

- *Clínica.*
- *Histopatología.*

Hay degeneración focal del colágeno en dermis superficial/media, depósitos de mucina, infiltrado linfoplasmocitario perivasculares e intersticiales en dermis e hipodermis. Hay histiocitos dispuestos en empalizada circundando los haces de colágeno (figs. 9.11 a 9.15).

**Granuloma en empalizada:** se ve un 25%. Se trata de uno o varios granulomas en empalizada, de forma ovoide, con zona central basófila, acelular, con alteración del colágeno y pérdida de contornos de las fibras colágenas y elásticas. Hay abundante mucina en el centro del granuloma, en forma granular o filamentosa y a veces también fibrina, neutrófilos, polvillo nuclear y gotas lipídicas. La empalizada está conformada por histiocitos; pueden observarse linfocitos, fibroblastos, células gigantes multinucleadas y eosinófilos aislados. Existen áreas de dermis normal separando los bien delimitados granulomas. Las fibras elásticas pueden estar diseminadas o ausentes.

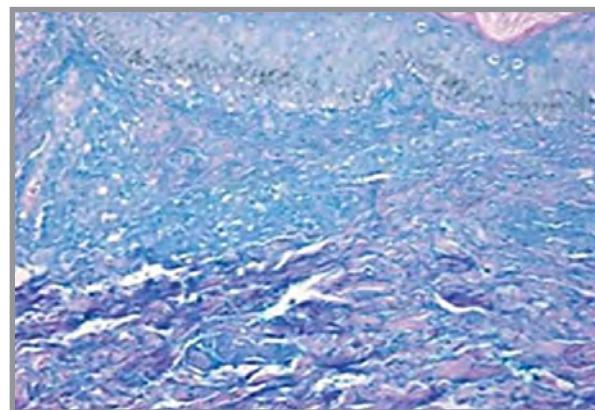


Fig. 9.11 Alzian blue: gran cantidad de mucina (slideshare).

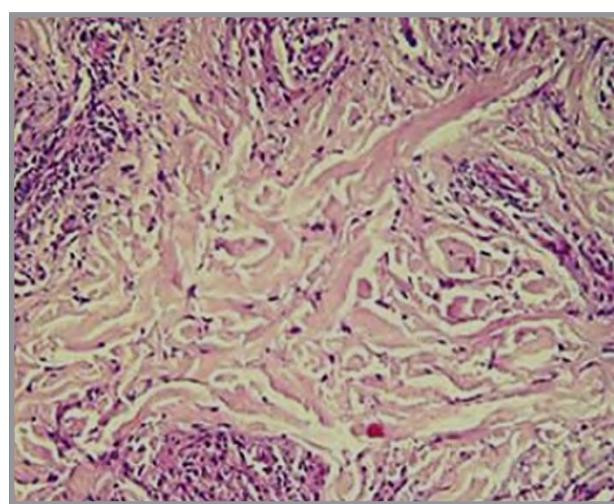


Fig. 9.12 Granuloma y alteración del colágeno (slideshare).

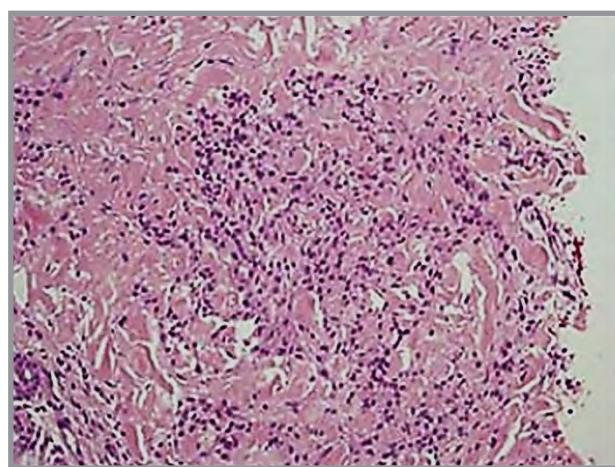
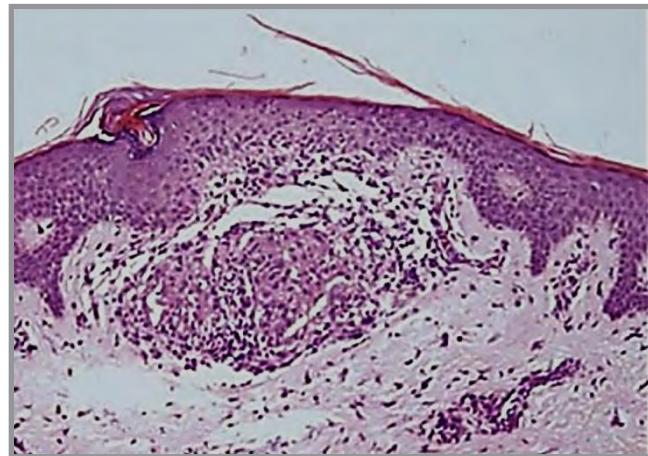
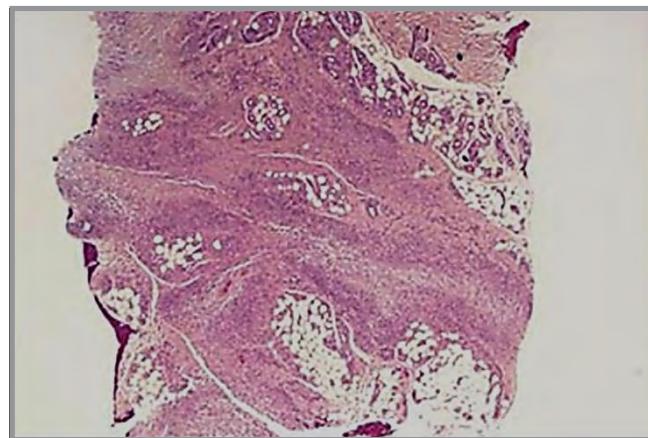


Fig. 9.13 Presenta infiltrados histiocitarios dispersos, perivasculares e intersticiales, rodeando haces de colágeno con cambios mínimos o sin necrobiosis (slideshare).



**Fig. 9.14** Nódulos de histiocitos epiteloides similares a sarcoidosis cutánea (slideshare).



**Fig. 9.15** Múltiples nódulos formados por un núcleo central con degeneración fibrinoide del colágeno, con mucina, rodeado por histiocitos en empalizada y linfocitos (slideshare).

#### Tratamiento.

- Corticoides tópicos, intralesionales o sistémicos.
- Isotretinoína.
- Clorambucilo.
- Dapsona.
- PUVA.

### 3. Dermopatía diabética.

La *dermopatía diabética* es la manifestación cutánea más frecuente de la diabetes. No es patognomónica, ya que el 20 % de los pacientes que la padecen no son diabéticos. Se cree que no está relacionada con la concentración de glucosa en sangre y puede preceder en años a la aparición de la diabetes.

ción de diabetes. Afecta al 40% de los pacientes con diabetes, es más frecuente en mayores de 50 años y puede evolucionar en brotes. *Localización:* parte frontal de la tibia, bilateral, asimétrica. En sus fases iniciales, se manifiesta como pequeñas *protuberancias o pápulas* en la piel, de un color rosa oscuro o marrón. Con el tiempo, estas pápulas se transforman en *máculas planas de color marrón*, que no presentan relieve, pero sí tiñen la piel. La coloración de estas lesiones se debe a la acumulación en la piel de hemosiderina y melanina.

### Etiología.

Es desconocida, aunque se la relaciona con microangiopatía diabética, retinopatía neuropática y nefropatía. Dicha microangiopatía indicaría una reducción de las reservas de flujo sanguíneo de la piel, que a su vez plantea una hipótesis: si la piel del paciente con diabetes está menos irrigada, puede haber zonas isquémicas que tengan como consecuencia la aparición de estas pápulas. Esta hipótesis es errónea, ya que en la isquemia como causa de la dermopatía diabética, se observa que el flujo sanguíneo es incluso mayor que en las zonas donde no existen lesiones. Aunque no esté causada por isquemia, la microangiopatía puede jugar un rol importante en su aparición. Dada la relación de estas lesiones con la microangiopatía, se sugirieron revisiones oftalmológicas y renales ante la presencia de estas pápulas en la piel de miembros inferiores de los pacientes con diabetes de larga duración.

### Clínica (fig. 9.16).

Presenta múltiples *pápulas* rojas, bilaterales y simétricas, con disposición en *placas* de forma anular o irregulares localizadas en miembros inferiores que evolucionan a formas atróficas hiperpigmentadas. *Localización:* miembros inferiores y superiores.



Fig. 9.16 Dermopatía diabética (Elsevier).

### **Histopatología.**

Se observa una epidermis adelgazada, con engrosamiento de los vasos de dermis papilar, infiltrado linfohistiocitario y depósitos de hemosiderina en dermis media asociada con hemorragia.

### **Diagnósticos diferenciales.**

- Necrobiosis lipoídica.
- Dermatitis por estasis.
- Púrpura pigmentada.

### **Tratamiento.**

No hay un tratamiento efectivo.

## **4. Ampolla diabética.**

Se desarrolla en un 0.5 % de los pacientes con diabetes. Es un marcador de diabetes y se da con más frecuencia en hombres entre los 40 y 77 años con neuropatía diabética de larga data.

### **Etiología.**

Es desconocida. Se atribuye a traumatismos, causas inmunológicas, disturbios metabólicos e insuficiencia vascular.

### **Clínica (fig. 9.17).**

Es una ampolla de aparición súbita. *Localización:* región lateral o dorso de miembros inferiores o pies. El tamaño varía desde mm a cm de diámetro, con contenido claro y estéril. Las ampollas evolucionan de manera espontánea en 1 a 2 semanas (fig. 9.17).



**Fig. 9.17 Ampolla diabetica (Elsevier).**

## Histopatología.

Se describen dos tipos de ampollas: las más frecuentes son lesiones no cicatrizales, intraepidérmicas, sin acantólisis, y las menos frecuentes son ampollas hemorrágicas subepidérmicas que se curan con cicatriz y ligera atrofia.

## Diagnósticos diferenciales.

- Penfigoide ampollar.
- Epidermólisis ampollar adquirida.
- Eritema multiforme.
- Porfiria cutánea tardía.

## 5. Acantosis nigricans (AN).

### Etiología.

Se asocia a insulinorresistencia, diabetes tipo I, obesidad o lipodistrofia. La unión de la insulina al receptor del factor de crecimiento *insulino-like* presente en los queratinocitos y fibroblastos estimularía su crecimiento. Puede asociarse a neoplasias, ser secundaria a medicamentos (ácido nicotínico, corticoides, etc.) y a ciertas endocrinopatías.

- Asociada a insulinorresistencia.
- Mujeres con hiperandrogenismo con pérdida de mutaciones en el receptor de insulina o anticuerpos anti-receptor de insulina.
- Exceso de unión de insulina al receptor IGF1 en queratinocitos y fibroblastos.
- Implicación del receptor de crecimiento epidérmico y el factor de crecimiento de fibroblastos.



Fig. 9.18 Etiopatogenia (Elsevier).

**Tipo 1:** benigna hereditaria *sin endocrinopatía*.

**Tipo 2:** asociada a una *endocrinopatía*: DM2 con insulinoresistencia. Estados hiperandrogénicos, acromegalía, enfermedad de Cushing, síndromes hipogonadales, Addison, hipotiroidismo.

**Tipo 3: Seudo AN:** obesidad. Síndrome metabólico. Hay insulinoresistencia.

**Tipo 4: AN farmacoinducida:** *ácido nicotínico*, estilbestrol, glucocorticoterapia, anticonceptivos, GH.

**Tipo 5:** AN maligna: paraneoplásica, relacionada con neoplasias de del aparato digestivo o gástrico/urinario. Con menor frecuencia: carcinoma bronquial y linfoma.

<b>TIPO 1</b> AN benigna hereditaria.	No se acompaña de endocrinopatías.
<b>TIPO 2</b> AN benigna.	Endocrinopatías que se acompañan de resistencia a la insulina: DM 2 resistente a la insulina; estados hiperandrogénicos, acromegalía/gigantismo, enfermedad de Cushing, síndromes hipogonadales con resistencia a la insulina, enfermedad de Addison e hipotiroidismo.
<b>TIPO 3</b> Seudo-AN.	Acompaña a la obesidad; es más frecuente en personas con hiperpigmentación cutánea. Frecuente en el síndrome metabólico. La obesidad ocasiona resistencia a la insulina.
<b>TIPO 4</b> AN farmacoinducida.	Guarda relación con el uso de <i>ácido nicotínico</i> en dosis altas, estilbestrol en varones jóvenes, glucocorticoterapia, anticonceptivos orales/dietilestilbestrol y administración de hormona del crecimiento.
<b>TIPO 5</b> AN maligna.	Es un cuadro paraneoplásico y suele acompañar al adenocarcinoma del aparato digestivo o genitourinario; con menor frecuencia, al carcinoma bronquial y al linfoma.

Fig. 9.19 Tipos de acantosis nigricans (Elsevier).

**Clínica (figs. 9.20 a 9.22).**

Presenta *placas* aterciopeladas, hiperpigmentadas, asintomáticas en pliegues. *Prurito*. *Localización:* más frecuente en axila y cuello; otras localizaciones: ingle, región umbilical, aréola, pliegue submamario y mano.



Fig. 9.20 Clínica (Elsevier).



Fig. 9.21 Clínica (Elsevier).



Fig. 9.22 Clínica (Elsevier).

### Histopatología.

Se observa papilomatosis, hiperqueratosis y moderada acantosis. La hiperpigmentación por aumento de la melanina. Infiltrados inflamatorios dérmicos ocasionales.

### Tratamiento.

- Ácidos retinoides y salicílico en forma tópica.

## 6. Dermatosis perforantes.

Se caracterizan por la eliminación transepidermica de algunos componentes de la dermis. Se clasificaron en 4 grupos:

- a. Colagenosis perforante reactiva.
- b. Elastosis perforante serpiginosa.
- c. Enfermedad de Kyrle.
- d. Foliculitis perforante.

Se ven en pacientes con falla renal crónica o diabetes, o ambas.

### Etiología.

Las formas adquiridas suelen estar asociadas a hemodiálisis, pero pueden ocurrir en algunas ocasiones antes de iniciar la diálisis. Las alteraciones metabólicas asociadas a la falla renal crónica y la diabetes inducirían cambios en el tejido conectivo que desencadenarían la eliminación transepidermica. El prurito causado por la uremia o la diabetes puede provocar una injuria epidérmica secundaria al rascado. En la vasculopatía diabética hay suministro sanguíneo alterado que deriva en *necrosis localizada dérmica y eliminación de tejidos muertos* a través de la epidermis.

### Epidemiología (fig. 9.23).

Sin predilección étnica. En la infancia suelen ser hereditarias, con patrón autosómico dominante. La elastosis perforante serpiginosa afecta más a hombres 4:1. La distribución por sexo es similar en el resto de los tipos. Hay dermatosis perforante adquirida en 4 a 11% de los pacientes en hemodiálisis.



Fig. 9.23 Epidemiología (Elsevier).

#### a. Colagenosis peforante reactiva.

#### Clínica (figs. 9.24 a 9.27).

Se ven *pápulas* umbilicadas, hiperqueratósicas y *nódulos*. Hay brotes a lo largo de la vida. Agravamiento invernal. *Localización*: región extensora de miembros inferiores y dorso de manos. Dejan cicatriz atrófica o hipopigmentada.



Fig. 9.24 Clínica (Elsevier).



Fig. 9.25 Clínica (Elsevier).



Fig. 9.26 Clínica (Elsevier).



Fig. 9.27 Clínica (Elsevier).

## Histología (fig. 9.28 a 9.30).

Células inflamatorias, epidermis atrófica, hiperqueratosis, hiperplasia epidérmica: tapón basófilo central de queratina, colágeno y restos inflamatorios.



Fig. 9.28 Histología (Elsevier).

Se observa acantosis, depresión cupuliforme de epidermis con colágeno necrosado, queratina y células inflamatorias. Epidermis atrófica interrumpida por fibras de colágeno orientadas verticalmente. Hiperqueratosis: cubre la invaginación de epidermis. Hiperplasia epidérmica: tapón basófilo central de queratina, colágeno y restos inflamatorios.

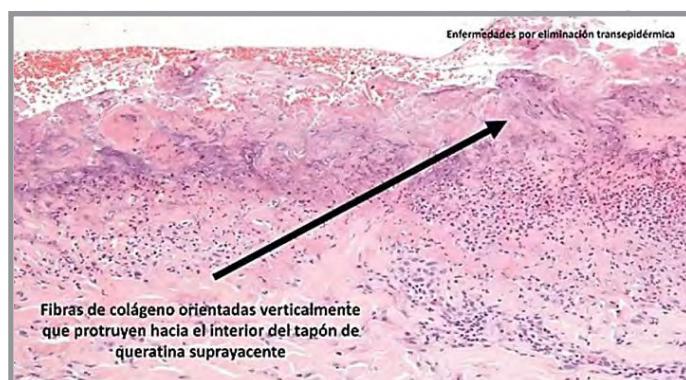


Fig. 9.29 Histología (Elsevier).



Fig. 9.30 Histología en lesiones establecidas (Elsevier).

### b. Elastosis perforante serpiginosa.

Presenta pápulas queratósicas en un patrón serpiginoso. Asintomáticas o con prurito leve. Resolución espontánea. *Localización:* cara lateral de cuello, cara, brazos, pliegues.

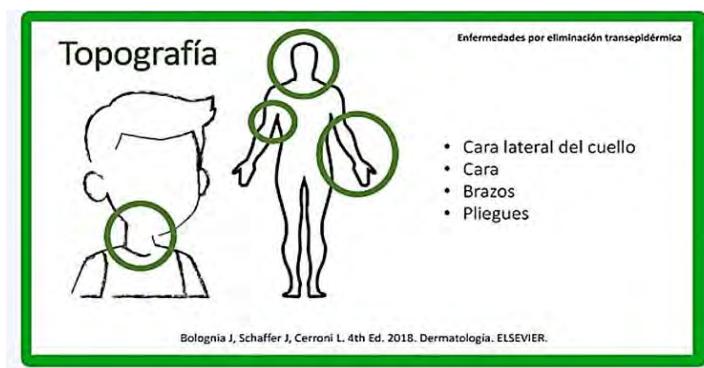


Fig. 9.31 Clínica (Elsevier).



Fig. 9.32 Clínica (Elsevier).



Fig. 9.33 Clínica (Elsevier).



Fig. 9.34 Clínica (Elsevier).



Fig. 9.35 Clínica (Elsevier).

### Histología (figs. 9.36-9.37).

Hiperplasia de epidermis excavada por un conducto por el que se elimina material basófilo y tapón cárneo. Reacción inflamatoria con células gigantes de cuerpo extraño. Fibras elásticas engrosadas.



Fig. 9.36 Histología (Elsevier).

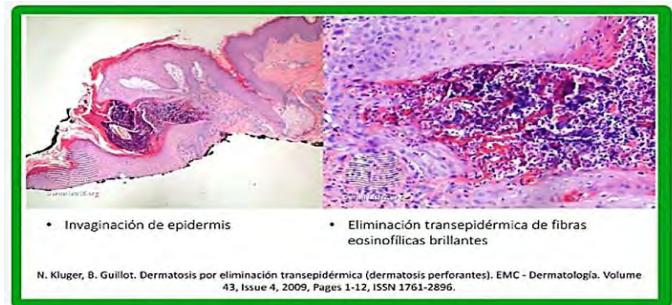


Fig. 9.37 Histología (Elsevier).

### c. Enfermedad de Kyrle.

La mayoría son pacientes con nefropatía. También se asocia a fármacos inhibidores del TNF-alfa, factor de crecimiento epidérmico o antivirales.



Fig. 9.38 Enfermedad de Kyrle (Elsevier).

### Epidemiología (fig. 9.39).

Afecta a ambos性es pero predomina en el sexo femenino, 35-75 años. Sin predominio étnico.



Fig. 9.39 Enfermedad de Kyrle (Elsevier).

## Clínica (figs. 9.40 a 9.42).

Pápula eritematosa e hiperqueratósica en piernas y superficies extensoras. Respeta pliegues y mucosas. Puede ser generalizada. Deja cicatrices deprimidas.



Fig. 9.40 Topografía (Elsevier).



Fig. 9.41 Clínica (Elsevier).



Fig. 9.42 Clínica (Elsevier).

## Histología (figs. 9.43-9.44).

Lesiones maduras: tapón córneo queratósico con focos de paraqueratosis. Infiltrado inflamatorio con neutrófilos.



Fig. 9.43 Histología (Elsevier).

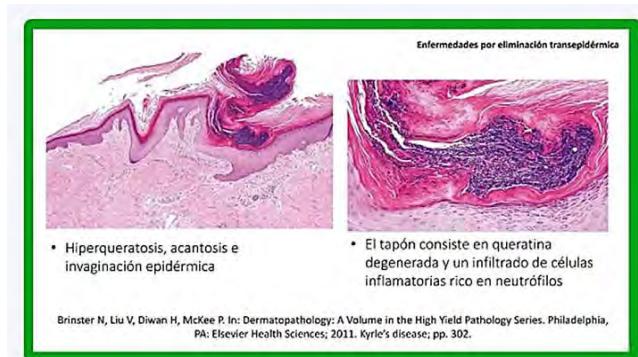


Fig. 9.44 Histología (Elsevier).

#### d. Foliculitis perforante (figs. 9.45 a 9.47).

Se presenta en zonas pilosas de extremidades y nalgas, a veces en espalda o abdomen. Presenta pápulas eritematosas foliculares no confluentes con tapón córneo central. Cuando se retira la costra deja zona de depresión. Fenómeno de Koebner.



Fig. 9.45 Foliculitis perforante (Elsevier).



Fig. 9.46 Foliculitis perforante (Elsevier).



Fig. 9.47 Foliculitis perforante (Elsevier).

### Histología (fig. 9.48).

Folículo dilatado con material orto y paraqueratósico entremezclado con colágeno, células inflamatorias y fibras elásticas. Áreas de perforación folicular en la zona infundibular. Migración de las fibras de colágeno hacia el infundíbulo.



Fig. 9.48 Foliculitis perforante (Elsevier).

### Diagnóstico de las dermatosis perforantes (fig. 9.49).

**A. Hallazgos básicos:** criterios histopatológicos que muestren la eliminación transepitelial de componentes cutáneos.

**B. Sustancias eliminadas:** colágeno, fibras elásticas, queratina, colágeno de folículos pilosos.

**C. Hallazgos cutáneos:** pápulas umbilicadas o nódulos con un tapón de queratina central.



Fig. 9.49 Criterios diagnósticos de las dermatosis perforantes (Elsevier).

**Tratamiento de las dermatosis perforantes (fig. 9.50).**

- Queratolíticos tópicos.
- Corticoides tópicos y sistémicos.
- Retinoides tópicos y sistémicos.
- PUVA.
- UVB.
- Corticoides intralesionales.
- Antihistamínicos.
- Crioterapia.
- Alopurinol

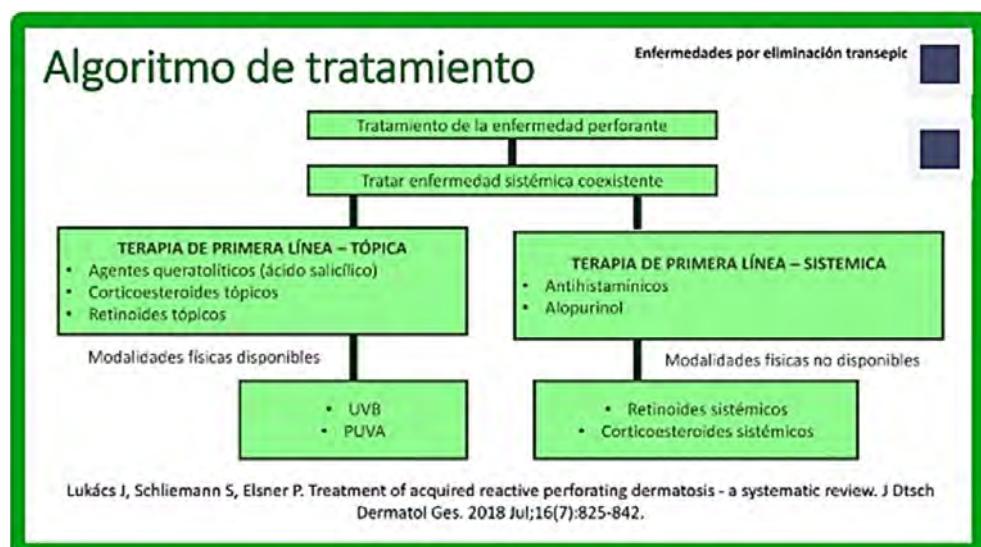


Fig. 9.50 Algoritmo de tratamiento (Elsevier).

## 7. Engrosamiento de la piel.

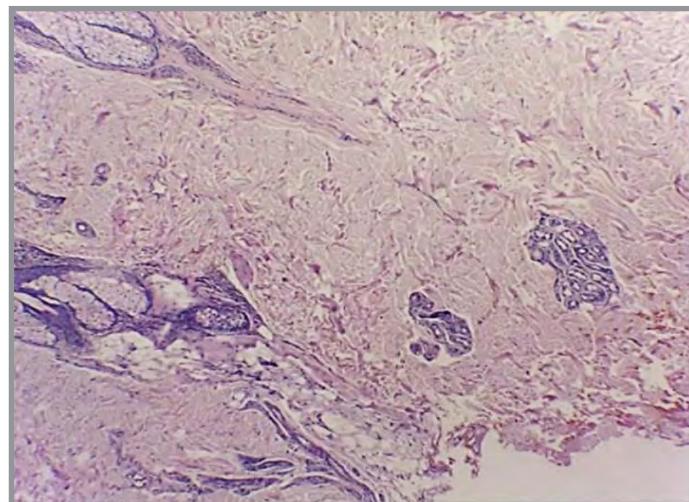
Existen 3 formas de engrosamiento cutáneo:

- a. Engrosamiento generalizado de la piel del diabético.
- b. Escleredema diabético (autorresolutivo) (**figs. 9.51-9.52**).

El escleredema diabético se caracteriza por induración difusa con pérdida de las marcas cutáneas en la región superior del dorso, cuello y hombros, con ocasional extensión a la cara, brazos, tórax y abdomen. Es más frecuente en pacientes obesos y diabéticos mal controlados. Ocurre en el 2,5 a 14 % de los pacientes con diabetes. Asimismo, el 94 % de los pacientes que presenta escleredema tiene diagnóstico de diabetes.



**Fig. 9.51 Escleredema diabético** (Elsevier).



**Fig. 9.52 Escleredema diabético** (Elsevier).

- c. Síndrome de limitación de la movilidad articular (limitación de la movilidad articular).

### **Etiopatogenia.**

La patogenia está relacionada con *alteraciones bioquímicas del colágeno y mucopolisacáridos dérmicos*. Son el resultado de mayor depósito y degradación inadecuada de productos de glicación avanzada.

El *síndrome de las manos diabéticas* se observa tanto en diabetes tipo I como tipo II. Comienza con rigidez de la articulación metacarpofalángica del quinto dedo y progresiva a los otros dedos. Al principio hay una limitación del movimiento y, luego de la extensión pasiva. La limitación de la flexión puede ocurrir en los estadios finales. La limitación de la movilidad articular se ve por la imposibilidad de aproximar las superficies palmares y los espacios interfalangicos al juntar las manos, por falla de aproximación palmar (signo de la plegaria). La articulación no está directamente involucrada. La rigidez del colágeno en el tejido periarticular conduce a la limitación. También hay engrosamiento de la piel, que se muestra cérea y lisa, con aparente pérdida de los anexos cutáneos y muy similar a la esclerodermia.

### **Histopatología.**

Se observa marcado engrosamiento de la dermis, incremento del número de mastocitos, acúmulos de ácido hialurónico.

### **Tratamiento.**

- Corticoides intralesionales.
- Penicilamina.
- Metotrexato.
- Pentoxifilina.

### **8. Xantomas-xantelasmas (figs. 9.53-9.54).**

Los *xantomas eruptivos* se presentan como una erupción de *pápulas* pequeñas, amarillas, con base eritematosa, localizada en glúteos, codos y rodillas. Pueden ser pruriginosas y se asocian a niveles elevados de triglicéridos, quilomicrones y lipoproteínas de muy baja densidad. Los *xantelasmas* son un tipo de xantoma que se observan en los párpados.

## XANTOMA ERUPTIVO



Fig. 9.53 Xantoma eruptivo (Elsevier).

## XANTELASMA



Fig. 9.54 Xantelasma (Elsevier).

### Histopatología.

Se observan histiocitos espumosos cargados de lípidos con infiltrado mixto de linfocitos y neutrófilos en la dermis.

### 9. Rubeosis faciei.

Su incidencia se ubica entre el 3 y 59 % de los diabéticos. Aparece en personas rubias o pelirrojas. La coloración roja puede deberse a una microangiopatía diabética.

### 10. Infecciones cutáneas.

La epidermis es la primera barrera del cuerpo que nos protege de los microorganismos. Las infecciones cutáneas ocurren en un 20 a 50 % de pacientes diabéticos y es común en los pacientes tipo II. Existe una flora microbiana residente (*Staphylococcus epidermidis*) y otra patógena

(*Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*). Los desórdenes infecciosos pueden ser fúngicos y bacterianos. Pueden estar relacionados con microcirculación anormal, hiperhidrosis, enfermedad vascular periférica y neuropatía diabética.

### Patogenia (fig. 9.55).

- Inoculación directa de gérmenes.
- Invasión a través del torrente circulatorio.
- Exotoxinas circulantes.
- Mecanismos inmunológicos: estéril en piel con bacteriemia.
- Coagulación vascular diseminada.

**PATOGENIA**

Los mecanismos patogénicos:

- Inoculación directa con respuesta inflamatoria local.
- Invasión a través del torrente sanguíneo con multiplicación local.
- Exotoxinas circulantes liberadas desde lugares remotos.
- Mecanismo inmunológico: lesiones estériles de la piel asociadas a bacteriemia.
- Manifestación de coagulación vascular diseminada.

Fig. 9.55 Patogenia (slideshare).

### Etiología.

**ETIOLOGÍA**

Pueden participar bacterias, virus, hongos y parásitos.

Las infecciones bacterianas son las más comunes y algunas de ellas pueden ser polimicrobianas.

Las bacterias que con mayor frecuencia causan estas infecciones son *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, enterobacterias, *Pseudomonas aeruginosa* y anaerobios.

Fig. 9.56 Etiología (slideshare).

### Clasificación (fig. 9.57).

#### Primarias:

- **Sin necrosis:** impétigo, erisipela, celulitis, ectima, forunculosis.
- **Con necrosis:** celulitis necrosante, fascitis necrosante, mionecrosis.

#### Secundarias: con/sin necrosis.

- Mordeduras, infección herida quirúrgica, infección pie diabético, infección úlceras por presión.



## CLASIFICACIÓN

PRIMARIAS	SECUNDARIAS
SIN NECROSIS	CON O SIN NECROSIS
IMPETIGO	MORDEDURAS
ERISIPELA	INFECCIÓN HERIDA QUIRÚRGICA
CELULITIS	INFECCIÓN PIE DIABÉTICO
CON NECROSIS	INFECCIÓN ULCERAS POR PRESIÓN
CELULITIS NECROSANTE	
FASCITIS NECROSANTE	
MIONECROSIS	

Fig. 9.57 Clasificación (slideshare).

#### a. Infecciones bacterianas (figs. 9.58 -9.59).

Impétigo, foliculitis, forunculosis, abscesos y erisipela pueden ser más severas y difusas en pacientes diabéticos. Las úlceras infectadas de miembros inferiores pueden progresar rápidamente a gangrena y requerir amputación. La otitis externa maligna por pseudomonas suele ser fatal en el 50 % de los pacientes, especialmente en pacientes ancianos con diabetes. El eritrasma, causado por el *Corynebacterium minutissimum*, identificado con luz de Wood por emitir una fluorescencia coral, se caracteriza por un parche rojizo sobre la superficie de los pliegues, y la forma más extendida es más frecuente en pacientes obesos y diabéticos.



Fig. 9.58 Impétigo y ectima (slideshare).

- **Absceso cutáneo:** doloroso, con nódulos rojos fluctuantes, rodeado por una pústula y enmarcado en un halo eritematoso. Etiología: predomina el *S. aureus*.
- **Quiste epidermoide:** presenta queratina englobada en la región subdérmica y forma nódulos dolorosos. Etiología: gérmenes de la piel.
- **Forúnculos:** infecciones del folículo piloso cuya supuración se extiende a dermis y TCS. Tienen pústulas.
- **Carbúnculo:** compromete varios folículos pilosos adyacentes con drenaje de pus. En diabetes se ven en la región dorsal.

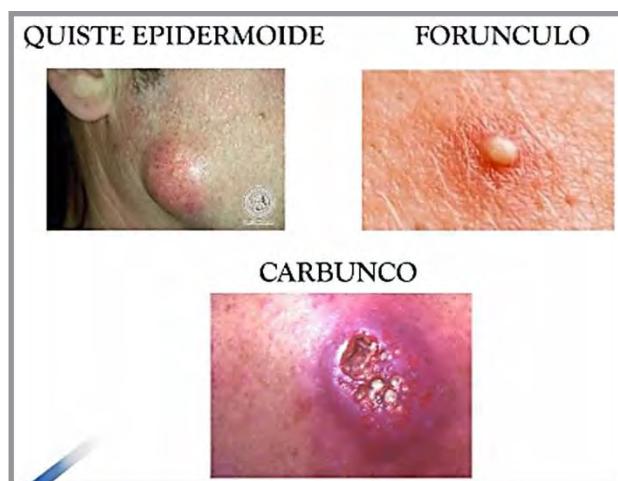


Fig. 9.59 Impétigo y ectima (slideshare).

#### Celulitis y erisipela (fig. 9.60).

La *erisipela* es una infección limitada a la dermis superficial, mientras que la *celulitis* compromete las zonas más profundas de la dermis y el TCS. Ambas infecciones ocasionan eritema con linfangitis. En la erisipela la piel presenta semeja piel de naranja.



Fig. 9.60 Celulitis y erisipela (slideshare).

### Diagnóstico.

- Clínica.
- Hemocultivo.
- Biopsia.

### Tratamiento.

- De elección: incisión y drenaje.
- Antibióticos sistémicos.
- Corticoides.

### Fascitis necrosante (fig. 9.61).

Es una infección subcutánea agresiva que toma la fascia superficial que comprende todo el tejido desde piel hasta músculos subyacentes.



Fig. 9.61 Fascitis necrosante (slideshare).

### Tratamiento.

- Penicilina + clindamicina.

### b. Infecciones fúngicas o micóticas.

Existen controversias sobre la frecuencia y severidad de infecciones candidásicas en pacientes diabéticos mal controlados. Las formas clínicas más frecuentes son orales, debidas a un incremento de glucosa en la saliva. La *paroniquia*, caracterizada por dolor, eritema, edema y secreción periungueal asociada con distrofia de la placa es muy frecuente y recurrente. Otras localizaciones habituales incluyen *balanitis* e *intertrigos*. Las dermatoficias extendidas por especies de *Trichophyton* son frecuentes en pacientes mal controlados.

## Clasificación.

- **Micosis cutáneas superficiales:** pitiriasis versicolor, dermatofitosis, onicomicosis, intertrigo-blastomicético, candidiasis mucocutánea.
- **Micosis subcutáneas:** micetoma, esporotricosis.
- **Micosis profundas:** paracoccidioidomicosis, histoplasmosis, aspergilosis, coccidioidomicosis, criptococosis, candidiasis sistémica, mucormicosis.

### - Pitiriasis versicolor (figs. 9.62 a 9.65).

Presenta *máculas* confluyendo en placas, delimitadas, hiperchromáticas o hipocrómicas. Aparecen en zonas seborreicas (tronco, cuello, brazos, espalda). Agente: *Malassezia spp.* Prurito leve.



Fig. 9.62 Pitiriasis versicolor (slideshare).

En los pacientes se hallaron: alteraciones de la respuesta inmune humoral, con aumento de IgG, defecto en la producción de linfoquinas, desaparición de LT reactivos en sangre, disminución de IL2 e IFN alfa y receptor en macrófagos conocido como “Mincle”.

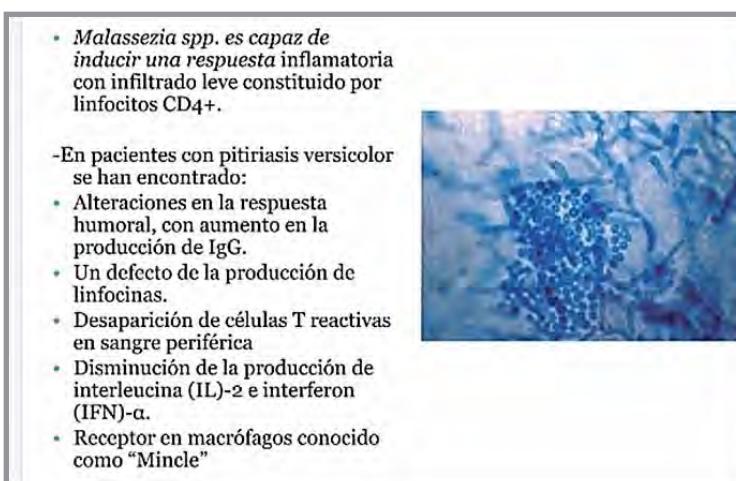


Fig. 9.63 Pitiriasis versicolor (slideshare).

### Dermatoses micóticas:

- Localizada, diseminada, eritrodérmica.
- Morfología: punteada, numular, reticular, folicular seudopapular.
- Hipercrómica, hipocrómica, atrófica.
- Evolución crónica.

- Puede ser una dermatosis:
- Localizada
- Diseminada
- Eritrodermica

- Por su morfología:  
punteada, numular, reticular,  
folicular seudopapular

- Hipercrómica, hipocrómica y  
atrófica



Fig. 9.64 Dermatosis (slideshare).

- La dermatosis está constituida por abundantes manchas lenticulares hipocrómicas, de color café (marrón) o rosado. Puede haber un "seudoborde" activo.
- Otra forma con maculás oscuras (pitiriasis versicolor nigra), así como la transformación eventual de una a otra o a la forma alba.
- Miden 2 a 4 mm de diámetro o hasta 1 o 2 cm; están cubiertas por descamación furfurácea; a veces son lesiones foliculares.
- Casi todas son aisladas, pero pueden confluir y formar grandes placas.
- Las lesiones son de evolución crónica y asintomática, aunque en ocasiones hay prurito leve.



Fig. 9.65 Dermatosis (slideshare).

### Tratamiento de las dermatosis.

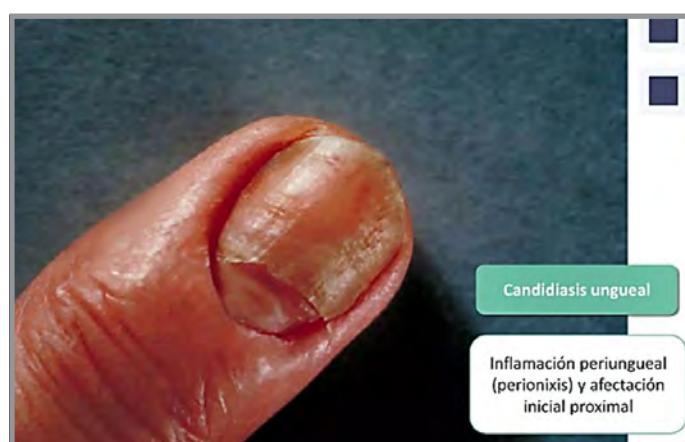
- Ketoconazol tópico.
- Lociones, cremas o jabones con ácido salicílico y azufre.
- Champú con ketoconazol.

- Ácido retinoico.
- Infección extensa: itraconazol o ketoconazol sistémico.

#### - **Candidiasis.**

Infección micótica producida por *Candida albicans*.

#### - **Candidiasis ungueal.**



**Fig. 9.66 Candidiasis ungueal** (slideshare).

#### **Tratamiento de las candidiasis.**

- Candidiasis oral: enjuagues con miconazol.
- Inmunosupresión, candidiasis recurrente o refractaria: fluconazol, itraconazol sistémicos.
- Interdigital e intertrigo: pomada de nistatina.
- Lesiones extensas: fluconazol, itraconazol sistémicos.

#### - **Dermatofitosis o tiñas (fig. 9.67).**

Producidas por hongos dermatofitos. Produce micosis superficial que afecta piel, cabello y uñas. Agentes: dermatofitos: 40 hongos filamentosos: *Trichophyton*, *Epidermophyton*, *Microsporum*.



Fig. 9.67 Etiología (slideshare).

### Tiña del cuerpo (*corporis*) (figs. 9.68-9.69).

Presenta *máculas* circulares u ovaladas, eritematosas, pruriginosas, descamativas, claras en el centro, con bordes vesiculosos. Producida por *M. canis* (perros o gatos), *T. tonsurans*, *T. rubrum*). Localizada en todas las zonas del cuerpo que no tienen pelo, excepto palmas, plantas, ingles.



Fig. 9.68 Tiña corporis (slideshare).



Fig. 9.69 Tiña corporis (slideshare).

## Tiña de la cabeza (cuero cabelludo) (figs. 9.70 a 9.75)

Producida por el *Microsporum canis* y *Trichophyton tonsurans*. Frecuente en niños entre 2-14 años. Dos tipos: inflamatoria y no inflamatoria.

- No inflamatoria: placas redondas eritemato-escamosas, cabello quebrados muy cortos que se ven como puntos negros.
- Querion de Celso: placa única, dolorosa, elevada, cubierta de pústulas con supuración, costras y adenopatías regionales.
- Favus: pústulas foliculares que se solidifican y dejan alopecia cicatrizal definitiva.



Fig. 9.70 Tiña del cuero cabelludo (slideshare).

## Tiña del cuero cabelludo.

- Se encuentra al examen físico:
- **Forma Tonsurante o no inflamatoria:** Placas redondas eritemato-escamosas, cabellos quebrados muy cortos que se observan como puntos negros.
- **Forma Querion de Celso:** Placa única, dolorosa elevada cubierta de pústulas, con supuración, costras y adenopatías satélites regionales.
- **Forma Favus :** Pústulas foliculares que se solidifican como resultado de un proceso crónico dejando una Alopecia cicatrizal definitiva.



Fig. 9.71 Tiña del cuero cabelludo (slideshare).

**Morfología:** caída del pelo, descamación y varios grados de respuesta inflamatoria

Puede haber adenopatías cervicales posteriores u occipitales

Se distinguen 2 formas clínicas:

- No inflamatoria
- Inflamatoria (querión de Celso)



Recent Pat Inflamm Allergy Drug Discov . 2020;14(1):58-68.

**Fig. 9.72 Tiña del cuero cabelludo (slideshare).**

**Tinea capitis de tipo no inflamatoria:**

Se caracteriza por alopecia, descamación y prurito

**Tienda de placas grises (microspórica)**

- La más frecuente
- Parches de alopecia bien circunscritos, con eritema, pelos rotos y descamación
- Ectothrix
- Más frecuente en región occipital



Rev Pediatr Aten Primaria. 2016;18:e149-e172.

**Fig. 9.73 Tiña capitis no inflamatoria (slideshare).**

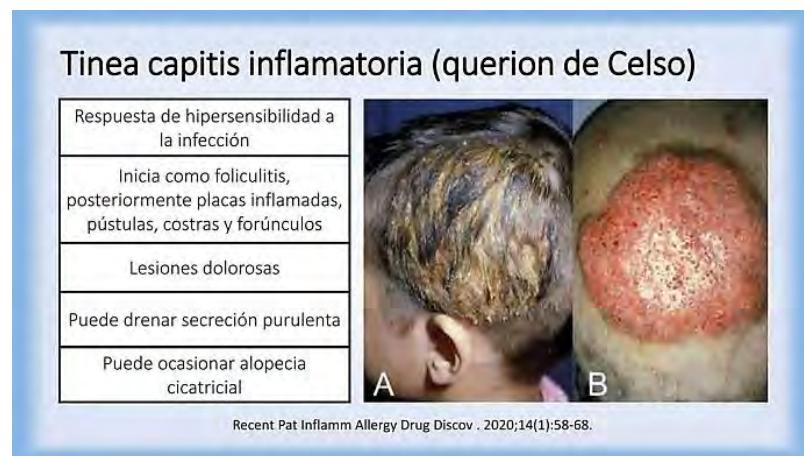
**Tienda de puntos negros (tricofítica)**

- Placas de alopecia poligonales con o sin descamación, y con puntos negros (pelos frágiles rotos)
- Endothrix



Rev Pediatr Aten Primaria. 2016;18:e149-e172.

**Fig. 9.74 Tiña de puntos negros (slideshare).**



**Fig. 9.75 Tiña capitis inflamatoria (slideshare).**

### Tienda de la barba (figs. 9.76-9.77).

Se limita a las zonas de la barba y cuello.

- **Inflamatoria:** nódulos con pústulas con pelos rotos o sueltos, exudado y costras.

- **No inflamatoria:** placas eritematosas planas con borde elevado. Luego se forman pápulas, anulares, pústulas foliculares, escamas y costras



**Fig. 9.76 Tiña de la barba (slideshare).**



Fig. 9.77 Tiña de la barba (slideshare).

#### Tienda inguinal (fig. 9.78).

Topografía: región inguinal y áreas púbica, perineal y perianal. Más frecuente en hombres, adolescentes, obesos, diabéticos y pacientes con hiperhidrosis.

Se ven placas anulares bien delimitadas, pruriginosas, con centro claro y borde escamoso más elevado. Se extiende desde pliegue inguinal hasta cara interna del muslo. Puede haber pápulas y vesículas.



Fig. 9.78 Tiña inguinal (slideshare).



Fig. 9.79 Tiña inguinal (slideshare).

### Tienda de los pies (figs. 9.80 a 9.83).

Se conoce como pie de atleta. Es más frecuente en niños mayores y adolescentes. Prurito moderado. Se ve más entre cuarto y quinto dedo

#### Formas clínicas:

- **Interdigital:** entre los dedos. Eritema, descamación y maceración. Puede asociado a mal olor.
- **En mocasín:** topografía: afecta planta y porciones medial y lateral del pie. Presenta eritema, hiperqueratosis y descamación.
- **Inflamatoria.**



Fig. 9.80 Tiña de los pies (slideshare).



Fig. 9.81 Interdigital (slideshare).



Fig. 9.82 Interdigital (slideshare).



Fig. 9.83 En mocasín (slideshare).

### Tiña de las manos (fig. 9.84).

Topografía: palmas y dorso de manos. Es causada por especies del género *Trichophyton* (*rubrum* en el 80%). Casi siempre secundaria a un foco infeccioso en pies. A menudo se acompaña de tiña de los pies.



Fig. 9.84 Tiña de las manos (slideshare).

### Tiña de las uñas (figs. 9.85-9.86).

Más frecuente en adolescentes y adultos. Se ve más en pies que en manos. Suele ser asintomática. Agentes: *T. rubrum*, *T. mentagrophytes*. Cuatro tipos: subungueal distal-lateral; blanca superficial, subungueal proximal y onicomicosis endonyx.



Fig. 9.85 Tiña de las uñas (slideshare).



Fig. 9.86 Tiña de las uñas (slideshare).

### Tratamiento de las tiñas (fig. 9.87).

**Tiña capitis:** griseofulvina. No es útil en onicomicosis.

#### Tiñas corporis, cruris y pedis:

Régimen primario: Terbinafina crema 1%, butenarfina loción 1%.

Régimen alternativo:

Tópico: imidazoles: clotrimazol, ketoconazol.

Sistémico: Terbinafina, ketoconazol, fluconazol, griseofulvina.



Fig. 9.87 Régimen de tratamiento en tiña corporis, cruris y pedis (slideshare).

## 11. Pie diabético.

El *pie diabético* es una infección, ulceración o destrucción de tejidos que se relaciona con alteraciones neurológicas y vasculares en las extremidades inferiores de pacientes con diabetes mellitus. No todos los diabéticos desarrollan pie diabético, ya que afecta a un 15-20% de los mismos. Es responsable del 70% de las amputaciones.

### Etiología (figs. 9.88- 9.89).

#### 1. Neuropatía periférica (60-70 %): sensitiva, motora, autónoma.

La neuropatía motora del pie causa debilidad y disfunción de los músculos pequeños del pie, que ocasiona inestabilidad de las articulaciones y su deformidad, lo que favorece la ulceración. La neuropatía autónoma es un hallazgo frecuente en la diabetes de larga data e involucra los nervios vasomotores, lo que induce la apertura de los *shunts* vasculares y conduce a edema neuropático.

#### 2. Angiopatía periférica (15-20%).

#### 3. Combinación de ambas (15-20%).

#### 4. Presión, trauma y deformidad del pie (pie de Charcot).

## ¿Por qué se produce el pie diabético?

**Neuropatía**

- El factor más frecuente
- Las personas con diabetes y neuropatía tienen 7 veces más riesgo de desarrollar una úlcera que quienes no tienen neuropatía

**Enfermedad arterial periférica**

- Presente en un tercio de las úlceras

**Infección**



Fig. 9.88 Etiología (slideshare).

## ¿CÓMO AFECTA LA DIABETES A LOS PIES?

Clasificación de Mac Cook

NEUROPATHICO	Daño a los nervios	
VASCULAR	Mala circulación	
INFECCIOSO	Ataque de microbios	

Fig. 9.89 Etiología (slideshare).

### Fisiopatología (fig. 9.90).

- Neuropatía → infección → isquemia → úlcera.
- Reflejo nociceptor disminuido.
- Hiperglucemia y dislipemia.

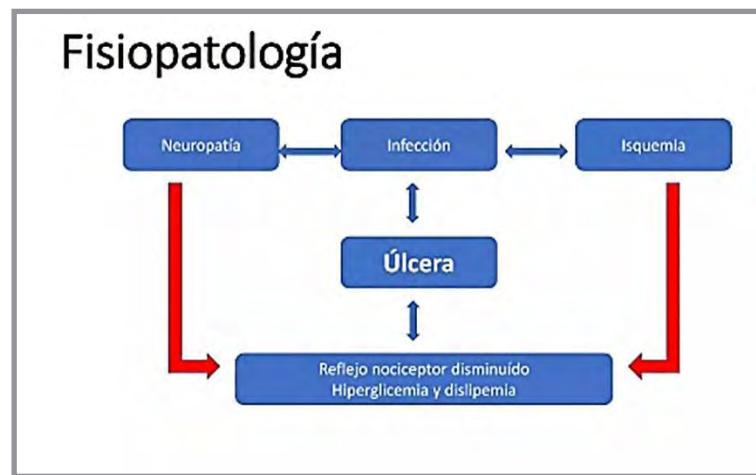


Fig. 9.90 Fisiopatología (slideshare).

### Epidemiología (fig. 9.91).

Cuatro millones de personas con diabetes desarrollan una úlcera al año y se hacen 1 millón de amputaciones cada año. Un 60% fallecen en el transcurso de 5 años tras una amputación y casi un 40% en el caso de úlceras. Un 25% de pacientes con diabetes desarrollan úlceras de pie y son causa de 8 de cada 10 amputaciones no debidas a traumatismos. El riesgo de amputaciones para los pacientes diabéticos es hasta 15 veces mayor que en no diabéticos. En los países en vías de desarrollo, se calcula que pueden llegar a representar hasta un 40% del total de los recursos disponibles.

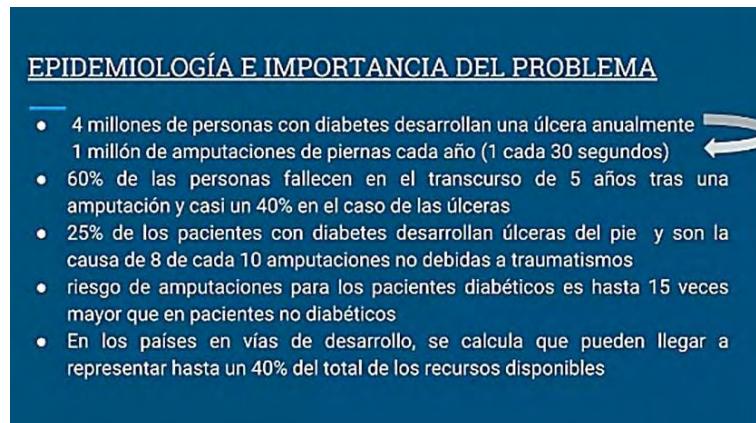


Fig. 9.91 Epidemiología (slideshare).

### 1. Neuropatía diabética (figs. 9.92-9.93).

La formación de callos (helomas) precede a la necrosis y la degradación del tejido sobre las prominencias óseas de los pies. *Localización:* hallux y planta en la primera o segunda articulación metatarsofalángica (pie de Charcot). La úlcera está rodeada de un anillo hiperqueratósico. Puede afectar la articulación y el hueso, y las complicaciones son infección de partes blandas y osteomielitis.

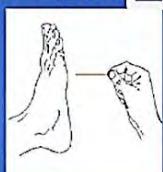
- Prevalencia: 20-40% de pacientes diabéticos.
- Mecanismo: combinación entre enfermedad microvascular con mayor hipoxia + efectos directos de hiperglucemias.
- Forma de presentación más frecuente: polineuropatía sensitiva distal.
- Control glucémico intensivo: reduce un 60% la neuropatía clínica y un 44% la conducción nerviosa anormal.
- Sensitiva, motora, autónoma.
- Se presenta en el 50% de los pacientes diabéticos durante más de 25 años.

**Neuropatía diabética**

- Prevalencia: 20 – 40% de pacientes diabético.
- Mecanismo: combinación entre enfermedad microvascular -> hipoxia nerviosa + efectos directos de la hiperglicemia.
- Forma de presentación más frecuente: polineuropatía sensitiva distal.
- Control glicémico intensivo, reduce en un 60% la neuropatía clínica y en un 44% la conducción nerviosa anormal.

Fig. 9.92 Neuropatía diabética (slideshare).

¿PORQUÉ SE ME ENTUMEN LOS PIES?

NEUROPATHIA	SENSITIVA	
	MOTORA	
	AUTONOMICA	

SE PRESENTA EN EL 50 % DE LOS PACIENTES DE MAS DE 25 AÑOS DE DIABETICOS

Fig. 9.93 Neuropatía diabética (slideshare).

### Clínica (figs. 9.94-9.95).

La neuropatía diabética motora afecta principalmente los músculos intrínsecos del pie → altera la forma del pie. Aumenta el riesgo de sufrir traumas externos → lesiones repetitivas indoloras → *úlcera*s → infección.

- Hay inconsciencia de la pérdida sensorial.
- Dolor tipo quemazón.

- Percepción alterada de la temperatura.
- Parestesias.
- Entumecimiento.



Fig. 9.94 Neuropatía diabética (slideshare).



Fig. 9.95 Clínica (slideshare).

## 2. Angiopatía periférica: macroangiopatía y microangiopatía (figs. 9.96-9.97).

La enfermedad macrocirculatoria (*macroangiopatía*) es igual a cambios arterioscleróticos en sujetos no diabéticos. Compromete las venas crurales y progresa más rápido que en pacientes no diabéticos, lo que induce la formación de úlceras y gangrena.

La afectación microcirculatoria (*microangiopatía*) es solo de pacientes diabéticos y se encontraría favorecida por la alteración del control de mecanismos neuroquímicos que incrementarían el *shunt* arteriovenoso, dañando la vasoconstricción postural. Otros factores que contribuyen al daño vascular son la disfunción de la célula endotelial y el aumento de tromboxano A2, que favorece la hipercoagulabilidad. Cada uno de estos factores influye en la isquemia del miembro inferior y aumenta el riesgo de ulceración. Corresponde al 44% de DM tipo 1 y 52% del tipo 2.



Fig. 9.96 Angiopatía diabética (slideshare).

### Enfermedad vascular periférica

- La enfermedad vascular, en todas sus formas, representa el 44% de mortalidad en pacientes con DM tipo 1, y el 52% de los pacientes con DM tipo 2.
- La EAP está presente en el 49% de los pacientes con una úlcera de pie.
- Compromiso más frecuente es infrapopliteo.

Fig. 9.97 Angiopatía diabética (slideshare).

### Clínica (fig. 9.98).

- Menor capacidad para desarrollar circulación colateral.
- Claudicación intermitente.
- Úlceras dolorosas en dedos de pies.
- Ausencia de pulsos.

### Manifestaciones clínicas

- Menor capacidad para desarrollar circulación colateral.
- Claudicación intermitente por coexistencia de neuropatía.
- Úlceras dolorosas en extremos de dedos de los pies.
- Ausencia de pulsos.
- ITB > 1.3

Fig. 9.98 Clínica (slideshare).

**Manejo (fig. 9.99):** alivio de presión: calzado y tratamiento ortopédico y desbridamiento del callo y del tejido necrótico.

### Manejo

- Descarga y alivio de la presión.
  - Cambiar el calzado.
  - Tratamiento ortopédico: bota yeso de contacto completo.
  
- Debridamiento del callo y del tejido necrótico.



Fig. 9.99 Manejo (slideshare).

### Tratamiento.

- Modificar los factores desencadenantes, evitar el apoyo y realizar curaciones húmedas.
- Primera línea: duloxetina, amitriptilina.
- Segunda línea: amitriptilina, pregabalina.
- Tercera línea: tramadol, lidocaína local.

### Tratamiento médico.

- Primera línea:
  - Duloxetina, comenzando con 60mg/24h, hasta 120 mg/24h
  - Si está contraindicado: amitriptilina 10mg/día, máximo 75 mg/día.
  
- Segunda línea:
  - Si en la primera línea la duloxetina, cambiar a amitriptilina o pregabalina, o combinar con pregabalina.
  - Si en la primera línea la amitriptilina, cambie a combinar con pregabalina.
  
- Tercera línea:
  - Considere el tramadol o lidocaína local.
  - Consulte con un especialista de dolor.

Fig. 9.100 Tratamiento médico (slideshare).

El **pie diabético (PD)** puede definirse como una infección y/o ulceración con o sin destrucción de tejidos profundos asociada con anomalías neurológicas y diversos grados de enfermedad vascular periférica de las extremidades inferiores en pacientes con diabetes. Tanto la neuropatía como la enfermedad vascular, junto con el conocido deterioro de la función inmunitaria en pacientes con diabetes, contribuyen a las infecciones polimicrobianas del pie. El distrito inmunocomprometido (DCI) es un concepto patogénico novedoso que se refiere a un sitio en el

que existe un obstáculo al tránsito normal de células inmunocompetentes a través de los canales linfáticos y/o interferencia con las señales que los neuropéptidos y neurotransmisores, liberados por los nervios periféricos, envían a los receptores de membrana celular de las células inmuno-competentes (Baroni y col., 2014).

### **Ulcera isquémica/neuroisquémica (fig. 101).**

#### **Úlcera isquémica / neuroisquémica**

- Sitios típicos: dedos, talones, cabeza del primer metatarsiano.
- Úlcera rodeada de un borde isquémico, con centro necrótico.
- Presencia de dolor depende del grado de neuropatía.



**Fig. 9.101 Úlcera isquémica/neuroisquémica (slideshare).**

### **Manejo (fig. 102).**

- Control del dolor.
- Tratamiento antibiótico.
- Limpieza: amputación del dedo, de rayo (dedo y metatarso), amputación transmetatarsiana, amputación del miembro.

#### **Manejo**

- Control del dolor.
- Tratamiento antibiótico.
- Limpieza: amputación del dedo, amputación de rayo (dedo y metatarso), amputación transmetatarsiana, amputación del miembro.



**Fig. 9.102 Manejo (slideshare).**

### Grados de lesión (fig. 9.103).

Grado 0: pie en riesgo, piel intacta.

Grado 1: úlcera superficial o que afecta TCS.

Grado 2: úlcera profunda que afecta tendón y/o cápsula.

Grado 3: úlcera profunda que afecta hueso (osteomielitis).

Grado 4: gangrena que afecta dedos (amputación menor).

Grado 5: gangrena que afecta mediopie/antepie (amputación mayor).

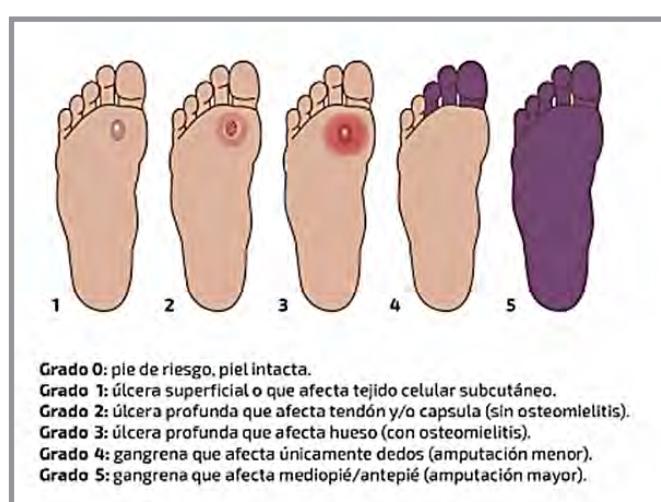


Fig. 9.103 Grados de lesión (slideshare).

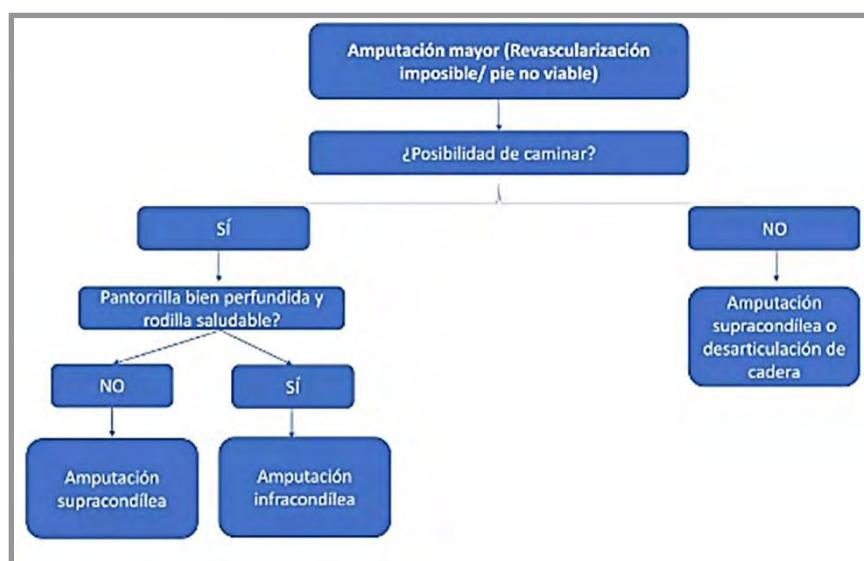


Fig. 9.104 Algoritmo de amputación (slideshare).

### 3. Infección (fig. 9.105).

- Estafilococos, estreptococos.
- Bacilos Gram negativos: proteus y pseudomonas.
- Anaerobios: bacteroides.

## Infección

- Polimicrobiana
  - Estafilococos
  - Estreptococos
  - Bacilos gram negativos: Proteus y Pseudomonas.
  - Anaerobios: bacteroides

Fig. 9.105 Infección (slideshare).

**Tratamiento:** cocos: amoxilina/ac. clavulánico, clindamicina. Gram negativos: ciprofoxacino.

Infecciones severas: amoxilina/ac. clavulánico, cefalosporinas (fig. 9.106).

## Tratamiento antibiótico

- Infecciones leves: contra cocos gram positivos: amoxicilina/ac. Clavulánico, clindamicina oral.
- Se puede agregar ciprofloxacino cuando se sospecha de infección por gram negativos.
- En infecciones severas: el tratamiento empírico inicial incluye Amox./Ac. Clavulánico, cefalosporinas de amplio espectro.  
O combinación de clindamicina con ciprofloxacino.

Fig. 9.106 Tratamiento antibiótico (slideshare).

### Historia clínica (figs. 9.107 a 9.111).

- Localización.
- Tamaño.
- Tipo de tejido del lecho: tejido de granulación, isquemia, neuroisquemia.
- Exudado: infección.
- Bordes de la herida y piel perilesional: maceración, escoriación, piel seca, hiperqueratosis, callosidad, eczema.
- Conducta: desbridamiento, apósito, antibiótico.



Fig. 9.107 Historia clínica (slideshare).

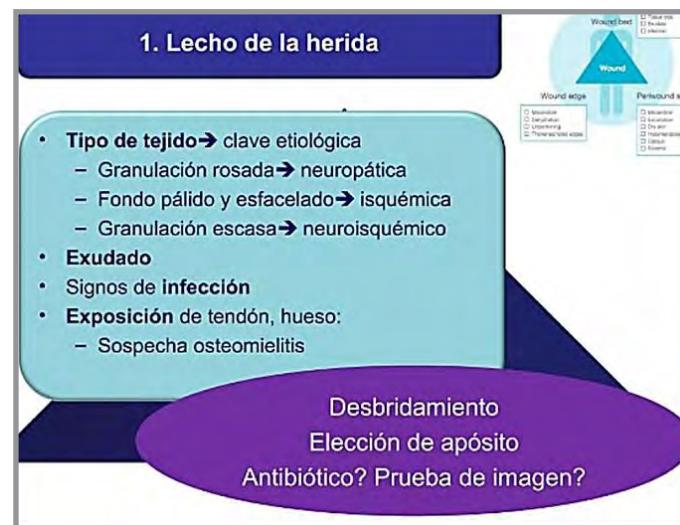


Fig. 9.108 Lecho de la herida (slideshare).



Fig. 9.109 Lecho de la herida (slideshare).

¿Qué datos registrar en la historia clínica?

- **Bordes** de la herida:
  - Sobre-elevado, hiperqueratósico, tractos (reloj)
- **Piel perilesional** (localización y extensión)
  - Maceración/ escoriación
  - Eritema
  - Edema
- **Olor**
- **Dolor**:
  - EVA
- **Signos de infección**

Fig. 9.110 Bordes de la herida, piel perilesional (slideshare).

¿Cuándo diagnosticar infección ?

- Si 2 ó más de los siguientes criterios:
  - Inflamación local o induración
  - Eritema
  - Dolor local
  - Calor local
  - Exudado purulento



Fig. 9.111 Diagnóstico de infección (slideshare).



Fig. 9.112 Úlcera (slideshare).



Fig. 9.113 Úlcera (slideshare).

2. Bordes de la herida

- **Borde hiperémico** → signo de isquemia
- **Hiperqueratosis**
- **Hemorragias subcórneas**

Revascularización?  
Hidratación  
Crema barrera  
Queratolíticos (Urea, salicílico)  
Reevaluar descarga empleada

A slide from a presentation. At the top, the title '2. Bordes de la herida' is displayed. Below it is a list of three points: 'Borde hiperémico → signo de isquemia', 'Hiperqueratosis', and 'Hemorragias subcórneas'. To the right of the list is a small diagram of a wound with labels 'Wound bed' and 'Wound edge'. Below the list is a large purple oval containing the text 'Revascularización?', 'Hidratación', 'Crema barrera', 'Queratolíticos (Urea, salicílico)', and 'Reevaluar descarga empleada'. The entire slide has a dark blue background.

Fig. 9.114 Bordes de la herida (slideshare).

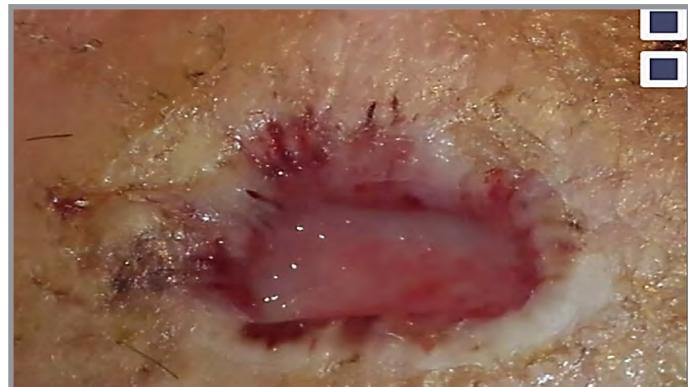


Fig. 9.115 Bordes de la herida (slideshare).



Fig. 9.116 Piel perilesional (slideshare).

Úlceras sin mejoría o empeoramiento (fig. 9.117).

- Terapia convencional: cura húmeda.
- Terapias intermedias.
- Terapias avanzadas: VEGF, PRP, FGF, EGF, células madre.

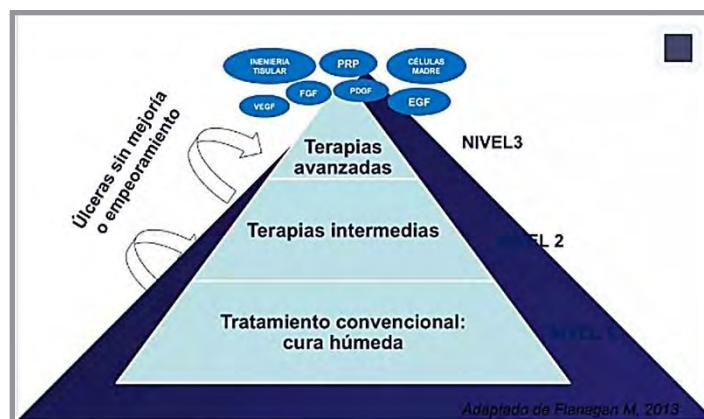


Fig. 9.117 Terapias (slideshare).

**TIME (fig. 9.118).**

**T:** control de tejido no viable.

**I:** control de la Infección.

**M:** control del exudado.

**E:** estimulación de bordes epiteliales.



Fig. 9.118 TIME (slideshare).

### Limpieza de la herida:

- Suero fisiológico.
- Agua estéril.
- No usar en forma generalizada: antisépticos, jabones.
- Se emplean antisépticos locales: después del desbridamiento, en heridas resistentes, en piel perilesional.



Fig. 9.119 Limpieza de la herida (slideshare).

### Terapias (fig. 9.120 a 9.124).

Herida seca: hidrogel.

Exudado leve: hidrocoloide.

Exudado moderado: espuma poliuretano.

Exudado alto: alginato.

Suplemento de  $O_2$  en heridas crónicas.

Úlcera crónica: plasma rico en plaquetas (PRP).

Microinjertos.

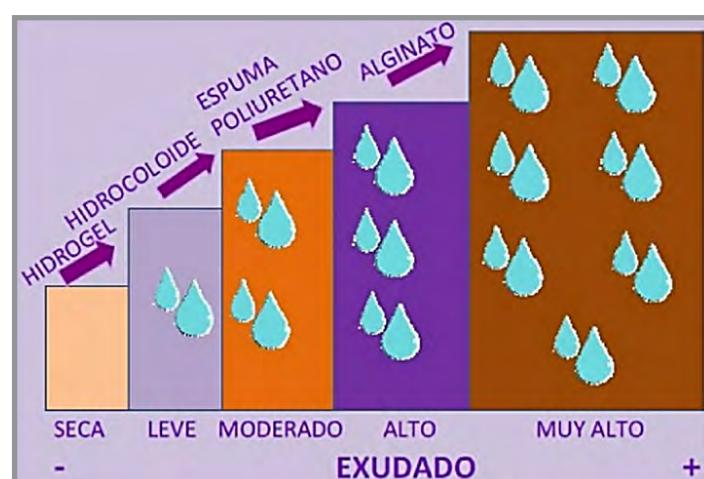


Fig. 9.120 Exudado (slideshare).



Fig. 9.121 Suplemento de  $O_2$  en heridas crónicas (slideshare).



Fig. 9.122 Plasma rico en plaquetas (PRP) (slideshare).



Fig. 9.123 Úlcera crónica: PRP. (slideshare).



Fig. 9.14 Microinjertos (slideshare).

## Referencias.

- Baroni A et al. Relación entre el deterioro neuroinmune local y el pie diabético: la teoría del distrito inmunodeprimido. *J Dermatol Internacional* 3(3):263-6, 2014. Principio del formulario
- Carro GC et al. Ataque de pie diabético. Descripción fisiopatológica, presentación clínica, tratamiento y resultados. *Medicina (B Aires)* 80(5):523-530, 2020.
- Ghiasi M et al. Comparación de la eficacia y seguridad del peeling con tretinoína al 0,05% y ácido glicólico al 70% en lesiones axilares y cervicales de acantosis nigricans: ensayo aleatorizado, simple ciego. *J Cosmet Dermatol* 23(6):2090-2096, 2024.
- Hughes AN et al. La reutilización de fármacos mediante análisis de redes moleculares identifica a Jak como un factor diana en la necrobiosis lipoídica. *JID Innov* (6):100296, 2024.
- Imre E et al. Fuerza de prensión manual inicial como factor predictivo del riesgo de amputación en pacientes con pie diabético. *Rev. Clínica Esp. (Barc.)* 224(6):346-356, 2024.
- Krzemińska J et al. Tratamiento de la hipercolesterolemia familiar con especial énfasis en evinacumab. *Biomedicinas* 10(12):3273, 2022.
- Namazi S et al. Rubeosis faciei diabetorum: una manifestación clínica común, pero a menudo desapercibida, de la diabetes mellitus. *Revista científica mundial* 10:70-1, 2010.
- Naumowicz M et al. ¿Un avance en el tratamiento de la necrobiosis lipoídica? Actualización sobre el tratamiento, la etiopatogenia, el diagnóstico y la presentación clínica. *Revista International de Ciencias Moleculares* 25(6):3482, 2024.
- Pardeshi SS et al. Implicaciones terapéuticas de los hallazgos dermatoscópicos en la acantosis nigricans: un estudio clínico e histopatológico. *Dermatol Ther* 33(6):e14521, 2020.

- Paron NG y Lambert PW. Cutaneous manifestations of diabetes mellitus. *Prim Care* 27:371-383, 2000.
- Rajabi-Estarabadi A et al. Terapias con láser y luz para el tratamiento de la necrobiosis lipoídica. *Láseres en ciencia médica* 36(3):497-506, 2021.
- Raubenheimer PJ et al. Fenotipo y predictores de la independencia de insulina en adultos con cetoacidosis diabética: un estudio de cohorte prospectivo. *Diabetología* 67(3):494-505, 2024.
- Sheetal S et al. Tratamiento del xantelasma palpebral con ácido tricloroacético al 80 %. *J Clin Aesthet Dermatol* 17(11):17-22, 2024.
- Spindler M et al. Variables clínicas y manejo del granuloma anular diseminado: análisis retrospectivo monocéntrico de 33 casos entre 2021 y 2023. *Dermatología (Heidelb)* 2024. doi: 10.1007/s00105-024-05436-2. En línea antes de imprimir.
- Xu Q et al. Un modelo de clasificación clínica basado en puntuación para el xantelasma palpebral: predicción de la frecuencia del tratamiento y el pronóstico. *Arch Dermatol Res* 316(8):614, 2024.
- Yan Liu W et al. Abrocitinib oral en el tratamiento del granuloma anular: reporte de un caso. *J Dermatolog Trat* 35(1):2313090, 2024.

## CAPÍTULO 10

### FARMACODERMIAS

Las **farmacodermitias (FD)** son reacciones adversas a medicamentos (**RAM**) que se expresan en piel, anexos y mucosas, en forma aislada o combinada con otros órganos. Las respuestas pueden ser de inicio agudo o gradual. Las lesiones son *máculo-papulosas, urticarianas, pápulo-escamosas, pustulosas y ampollares*. El fármaco puede producir varios tipos de reacción, y originar reacciones diferentes en individuos distintos o en el mismo. La rápida identificación y suspensión del agente causal ayuda a limitar los efectos nocivos.

#### Epidemiología.

Las reacciones cutáneas pueden ser agudas o graves. La incidencia de las RAM varía según la región, la etnia, la prevalencia de enfermedades y los medicamentos más prescriptos. El porcentaje de pacientes hospitalizados que desarrolla una RAM va de 10 a 20 % y un tercio son alérgicas o pseudoalérgicas. En países desarrollados, causan entre el 7-13 % de las internaciones anuales y representan entre la cuarta y sexta causa principal de muerte. En los últimos años, debido a la polifarmacia y a la aprobación de nuevos medicamentos, la incidencia va en aumento.

#### *Presdisposición a RAM:*

- Sexo femenino.
- Extremos de edad de la vida (neonatos y mayores de 60 años).
- Pacientes con alteración hepática o renal.
- Uso simultáneo de múltiples medicamentos.
- Inmunosupresión: VIH, collagenopatías (LES, Sjögren), linfoma.
- *Consultas ambulatorias:* un 2 % son graves y potencialmente mortales: pustulosis exantemática generalizada aguda (PEGA), reacción por drogas con eosinofilia y síntomas sistémicos, síndrome de hipersensibilidad inducida por drogas, síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) y necrólisis epidérmica tóxica (NET).

- *Reacciones anafilácticas*: son potencialmente mortales con una incidencia de 80 a 100 casos/millón/año, de los cuales el 18 % es causado por drogas.
- *FD más frecuentes*: erupciones máculo-papulosas (50-90%), angioedema, urticaria, y erupción fija por drogas.
- *Drogas más implicadas en las FD*: agentes antimicrobianos (betalactámicos, sulfonamidas), antiinflamatorios no esteroideos (AINE), drogas del SNC (anticonvulsivantes: lamotrigina, difenilhidantoína, carbamazepina y fenobarbital) y medios de contraste radiológico. Erupciones máculo-papulosas (más del 3 %): aminopenicilinas, sulfonamidas, cefalosporinas, antiepilépticos y allopurinol.

Las **erupciones cutáneas por medicamentos** pueden variar desde una erupción asintomática hasta una emergencia potencialmente mortal. Debido a la alta frecuencia, morbilidad y mortalidad asociadas con las erupciones por medicamentos, los pacientes con posibles reacciones a medicamentos deben ser reconocidos, evaluados y tratados de inmediato. Las reacciones a medicamentos son comunes en la población de edad avanzada debido a alteraciones relacionadas con la edad en el metabolismo, la excreción de medicamentos y la polifarmacia. Se analizó la epidemiología, patogenia, presentación clínica, diagnóstico y manejo de las erupciones por medicamentos de la población geriátrica. Se presenta un algoritmo para un abordaje de pacientes con sospecha de erupción por medicamentos (Ahmed y col., 2013).

Se estima que entre el 10% y el 15% de los pacientes medicados desarrollan **reacciones adversas a medicamentos (RAM)**. A pesar de la alta prevalencia de RAM, la identificación de los fármacos desencadenantes sigue siendo un desafío médico, principalmente en pacientes polimedicados. El objetivo es actualizar las herramientas diagnósticas para identificar fármacos potenciadores de RAM-tipo B que comprometan la piel y/o mucosas, con el fin de optimizar el seguimiento de los pacientes y mejorar su calidad de vida. Desarrollamos los mecanismos fisiopatológicos de la RAM y el abordaje clínico para la identificación del fármaco desencadenante (Zambernardi, 2018).

Las **reacciones cutáneas adversas a medicamentos** son reconocidas como problemas de salud importantes que ocasionan costos considerables para los sistemas de atención médica. La mayoría de las reacciones cutáneas adversas a medicamentos siguen un curso benigno; sin embargo, hasta el 2% de todas las erupciones cutáneas adversas a medicamentos son graves y potencialmente mortales. Estas incluyen pustulosis exantemática generalizada aguda (AGEP), reacción a medicamentos con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS), síndrome de Stevens-Johnson (SJS) y necrólisis epidérmica tóxica (NET). Además de un progreso significativo en la clasificación clínica y el tratamiento, estudios recientes han mejorado enormemente nuestra comprensión de la fisiopatología de las reacciones cutáneas adversas a medicamentos. Se han identificado susceptibilidades genéticas a ciertos medicamentos en pacientes con SJS/NET, se ha dilucidado la reactivación viral en DRESS y el descubrimiento de células T de memoria residentes en el tejido ayuda a comprender mejor la inflamación recurrente específica del sitio en pacientes con erupción fija a medicamentos (Hoetzenegger y col., 2016).

## Etiopatogenia.

### A. Mecanismos inmunitarios (fig. 10.1).

- Reacciones inmediatas.
- Reacciones dependientes del complejo inmune.
- Hipersensibilidad tardía.
- Factores genéticos.

Reacciones cutáneas: benignas y graves.

### B. Mecanismos no inmunitarios: reacciones cutáneas no inmunitarias (fig. 10.1).

- Acumulación cutánea.
- Alteraciones anatómicas.
- Trastornos funcionales.
- Reacciones cutáneas no inmunitarias.

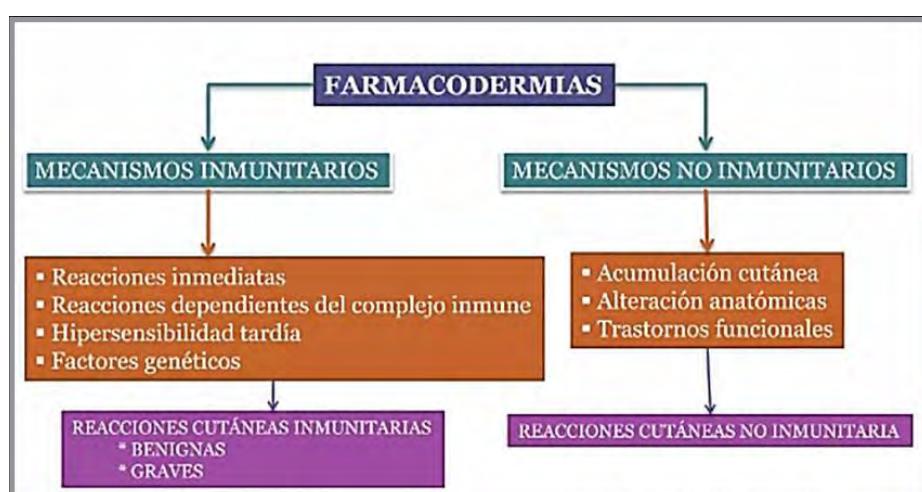


Fig. 10.1 FD: mecanismos inmunitarios y no inmunitarios (slideshare).

### C. Reacciones medicamentosas inmunitarias (fig. 10.2).

Medicamento → Receptores de células T (TCR) → clon específico.

Fenotipo final: LTCD8 → reacciones ampollosas → quimioquinas → reacciones mediadas por neutrófilos o eosinófilos.

LB (anticuerpos) → reacciones urticarianas.

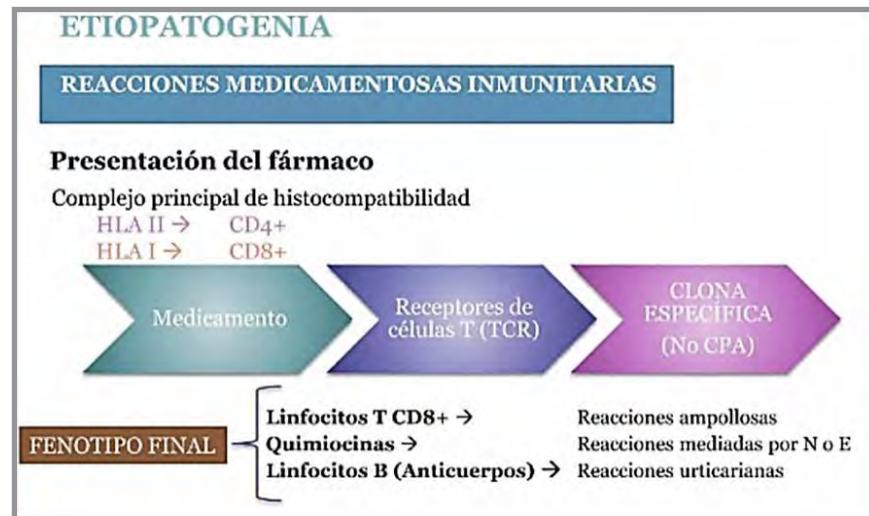


Fig. 10.2 Reacciones medicamentosas inmunitarias (slideshare).

#### D. Reacciones inmediatas (fig. 10.3).

- Liberación de mediadores de la inflamación: mastocitos, basófilos: histamina, leucotrienos, prostaglandinas, factor activador de plaquetas, enzimas y proteoglucanos.
- Signos y síntomas primarios: prurito, urticaria, náusea, vómito, cólico, broncoespasmo, edema laríngeo.
- Reacción anafilactoide: AINE's, medios de contraste radiográficos.
- Anticuerpos específicos de IgE: penicilinas, relajantes musculares.

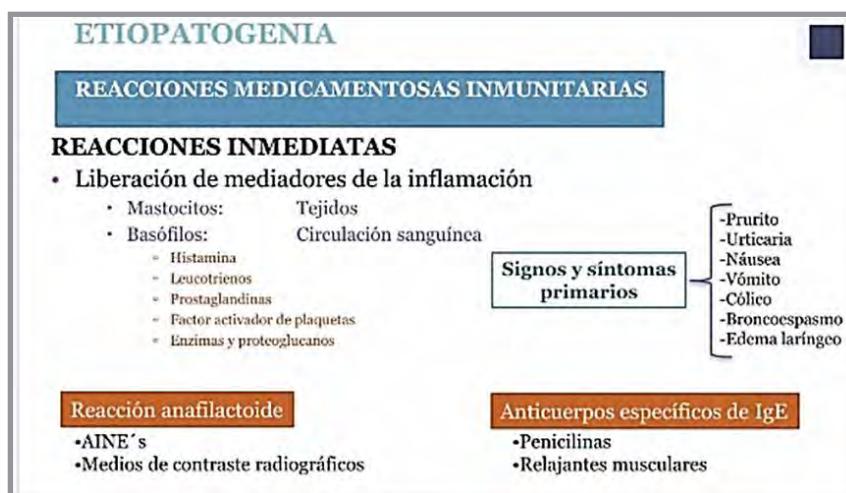


Fig. 10.3 Reacciones inmediatas (slideshare).

## E. Reacciones dependientes del complejo inmune (fig. 10.4).

- Fiebre.
- Artritis.
- Neuritis.
- Edema.
- Exantema: urticariano, papular, purpúrico

*Anticuerpos monoclonales, cefalosporinas.*



Fig. 10.4 Reacciones dependientes del complejo inmune (slideshare).

## F. Hipersensibilidad tardía (fig. 10.5).

- LT específicos para fármacos: LT citotóxicos específicos.
- Erupciones medicamentosas.
- Necrólisis epidérmica tóxica: acumulación de líquido intersticial: destrucción de linfocitos autólogos y queratinocitos (restringida por HLA y mediada por perforina/granzima).

Distribución final:

LTCD8 → reacciones vesiculosa; quimioquinas: reacciones mediadas por neutrófilos o eosinófilos.

Intensidad de la estimulación y respuesta.



Fig. 10.5 Hipersensibilidad tardía (slideshare).

### G. Factores genéticos (fig. 10.6).

- Capacidad de degradar metabolitos tóxicos.
- Fenotipo del acetilador lento.

**HLAB\*5701:** hipersensibilidad a medicamentos anti-VIH.

**HLAB\*1502:** necrólisis epidérmica tóxica por carbamazepina.

**HLAB\*5801:** síndrome de hipersensibilidad medicamentosa con eosinofilia y síntomas sistémicos por alopurinol.

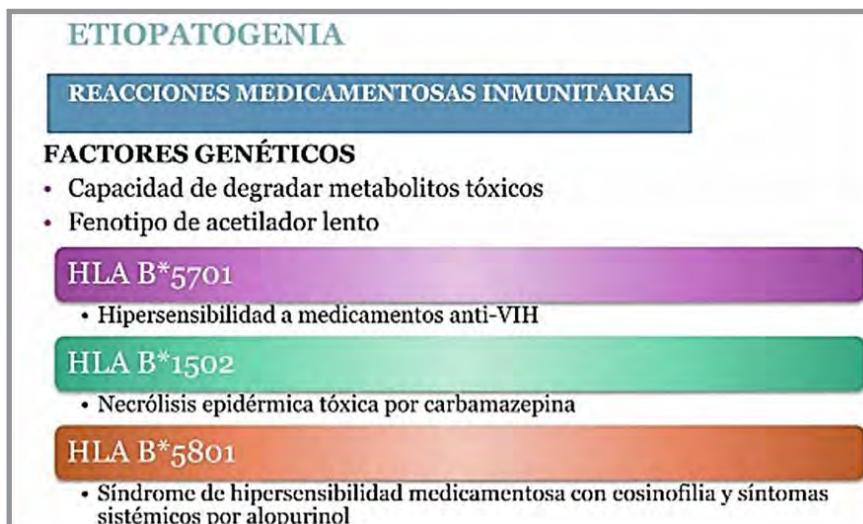


Fig. 10.6 Factores genéticos (slideshare).

## Clasificación de las reacciones adversas a medicamentos (RAM).

- **Tipo A** (predecibles): sobredosis, efectos adversos, efecto secundario, interacciones de drogas, alteración metabólica. Representan un 85-90 %. Pueden afectar a cualquier individuo, con la dosis y exposición suficientes del medicamento. Ejemplos:
  - *Sobredosis*: respuesta exagerada a dosis mayores de un medicamento. Ej.: púrpura asociada a una sobredosis de anticoagulantes.
  - *Efectos adversos o colaterales*: efectos no deseados de un medicamento que forman parte de sus acciones a las dosis usadas habitualmente. Ej.: pérdida de pelo asociada a agentes quimioterapéuticos: ciclofosfamida, nefrotoxicidad con aminoglucósidos, somnolencia con difenhidramina.
  - *Efecto indirecto o secundario*: es consecuencia del efecto primario, o bien por un efecto colateral. Ej.: diarrea por alteración de las bacterias intestinales por antibióticos.
  - *Fenómeno de Jarisch-Herxheimer*: reacción debida a endotoxinas bacterianas y antígenos microbianos que se liberan por la destrucción de microorganismos. Se caracteriza por fiebre, linfadenopatías, artralgias, erupción cutánea transitoria, maculosa o urticaria. La reacción no es una indicación para suspender el tratamiento porque los síntomas se resuelven con la terapia continua. Se ve en el tratamiento con penicilina en la sífilis secundaria.
  - *Interacciones de drogas*: ej.: los macrólidos aumentan los niveles plasmáticos de digoxina y estatinas.
  - *Exacerbación de una enfermedad preexistente*.
- **Tipo B** (impredecibles): reacciones de hipersensibilidad, reacciones idiosincrásicas, intolerancia: inmunológicamente mediadas (alergia a drogas)/no inmunológicamente mediadas (pseudoalergia a drogas). Representan un 10-15 % de las RAM. Ocurren en un subgrupo de pacientes susceptibles y presentan signos y síntomas que no corresponden a las acciones farmacológicas del medicamento (impredecibles). La mayoría está mediada por mecanismos inmunológicos y/o inflamatorios.
  - *Reacciones de hipersensibilidad a drogas (RHD)*: son el resultado de la estimulación por parte del medicamento de una reacción inmunológica específica (alergia a drogas) o de una respuesta inflamatoria inespecífica que simula una reacción alérgica (pseudoalergia).
  - *Reacciones idiosincrásicas*: son distintas de las toxicidades farmacológicas conocidas del medicamento. Se deben a una dotación genética determinada que conduce a reacciones inesperadas. Ej.: anemia hemolítica no inmune por sulfonamidas en pacientes con deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa; toxicidad por azatioprina en pacientes con deficiencia de tiopurina metiltransferasa.
  - *Intolerancia*: sensibilidad exagerada a dosis bajas. Refleja un metabolismo alterado del medicamento o una mayor sensibilidad del órgano tratado.

### Alergia a drogas:

- **Tipo I**: reacciones inmediatas dependientes de la IgE. Ej.: urticaria, angioedema y anafilaxia.
- **Tipo II**: reacciones de citotoxicidad dependiente de anticuerpos. Ej.: hemólisis autoinmune, púrpura por plaquetopenia autoinmune.

- **Tipo III:** reacciones mediadas por inmunocomplejos. Ej.: vasculitis, enfermedad del suero y urticaria.
- **Tipo IV:** reacciones de hipersensibilidad retardada mediada por células. Ej.: dermatitis de contacto, exantemas, reacciones fotoalérgicas, erupción fija por drogas, SSJ/NET, DRESS.
- **Tipo IVa:** reacción inmune de tipo Th1 con macrófagos como células efectoras principales que secretan interferón-γ y estimulan una respuesta proinflamatoria a través de TNF-α e IL12. Ej.: dermatitis alérgica de contacto.
- **Tipo IVb:** respuesta inmune de tipo Th2, que involucra citoquinas como IL4, IL13 e IL5, que promueven la expansión de células B y la posterior activación de células plasmáticas con producción de IgE e IgG4. Este mecanismo patogénico puede explicar la inflamación rica en eosinófilos observada en muchos exantemas inducidos por fármacos y es relevante en el DRESS.
- **Tipo IVc:** las células efectoras son los LT citotóxicos. La citotoxicidad directa está mediada por la granzima B, la granulisina y, en células que expresan Fas (CD95), por el FAS ligando (CD95L). Se observa en exantemas máculo-papulosos, pero con mayor frecuencia en reacciones graves, como SSJ/NET.
- **Tipo IVd:** están mediadas por CXCL8 (interleuquina 8) y el factor estimulante de colonias de granulocitos-macrófagos (GM-CSF) que se producen en LT y que reclutan neutrófilos y previenen su apoptosis. Ejemplos:
  - *Pustulosis exantemática aguda generalizada (PEGA).*
  - *Síndrome de alergia a múltiples drogas.*
  - *Intolerancia a múltiples drogas.*
- **RHD no inmunológicamente mediadas (pseudoalergias):** son reacciones anafilactoides (liberación directa de mediadores de mastocitos), fenómeno dosis dependiente que no involucra anticuerpos. Ej.: aspirina y otros AINE pueden generar un aumento en la producción de leucotrienos, que desencadena la liberación de histamina y otros mediadores de mastocitos. También se observa en: material de contraste radiográfico, alcohol, opiáceos, cimetidina, quinina, hidralazina, atropina, vancomicina y tubocurarina. Otros cofactores que provocan exantemas por drogas incluyen infecciones virales: EBV, CMV, HHV-6, VIH.
- **Tipo C:** crónicas por tratamientos continuos o de depósito.
- **Tipo D:** efectos de latencia larga. Aparecen meses o años después de haber suspendido el tratamiento. Abarcan los trastornos de fertilidad, teratogenia y carcinogénesis.
- **Tipo E:** aparecen al suspender el fármaco, a veces al desaparecer sus efectos terapéuticos.
- **Tipo F:** causadas por agentes ajenos al principio activo del medicamento (excipientes o contaminantes).

### **Impacto de la dosis y la duración del tratamiento.**

- **Dosis:** desempeñaría un papel importante en el desarrollo de reacciones de hipersensibilidad retardada. La mayoría de estas RAM son provocadas por fármacos que se administran en dosis diarias de 100 a 1.000 mg. Ej.: allopurinol y lamotrigina. En contraste, los medicamentos que se

dosifican a menos de 10 mg/día rara vez están involucrados en reacciones de hipersensibilidad retardada.

- *Dosis inicial*: puede ser relevante para desarrollar hipersensibilidad. En el caso de medicamentos como alopurinol o lamotrigina, las dosis iniciales más bajas pueden disminuir la incidencia de hipersensibilidad.

- *Duración del tratamiento*: de acuerdo con la latencia entre el inicio del fármaco y la aparición de la reacción, las RHD pueden categorizarse en reacciones inmediatas y reacciones tardías. Las *reacciones inmediatas* ocurren dentro de minutos u horas de la exposición al fármaco. Manifestaciones: prurito, urticaria, angioedema y anafilaxia. Las *reacciones tardías* son reacciones de tipo IV mediadas por LT que suelen tardar varios días o semanas en expresarse luego de la exposición. Sus manifestaciones están en el rango que va de leves: exantema máculo-papuloso y erupción fija por drogas, a más severas: reacciones adversas cutáneas graves.

## Clínica.

### 1. Erupciones máculo-papulosas (fig. 10.7).

- Lesiones máculo-papulosas eritematosas, de distribución simétrica, confluencia.
- Iniciada en tronco. Prurito, febrícula.
- Penicilinas.
- AINE's.
- Cefalosporinas.
- Sulfonamidas.



Fig. 10.7 Erupciones máculo-papulares (slideshare).

## 2. Reacciones cutáneas no inmunitarias (fig. 10.8).

- Cuadros clínicos atípicos.
- Edad de instauración poco común.
- Evolución inesperada.
- a. Psoriasis en placa: AINE's, litio,  $\alpha$  y  $\beta$  bloqueantes, IECA's.
- b. Psoriasis pustulosa: antipalúdicos.
- c. Acné: glucocorticoides, andrógenos, litio.
- d. LES GS: minociclina, diuréticos tiazídicos.
- e. Pénfigo: D-penicilamina, IECA's (captopril).



Fig. 10.8 Reacciones cutáneas no inmunitarias (slideshare).

## 3. Cambios en la pigmentación (fig. 10.9).

Fármacos sistémicos o tópicos.

*Hiperpigmentación:*

- Anticonceptivos orales: melasma.
- Minociclina o pefloxacina: pigmentación gris azulada.
- Amiodarona: pigmentación púrpura.
- Fenotiazina: pigmentación pardo-grisácea.
- Agentes antineoplásicos: alteración de la melanogénesis.
- Antimaláricos.
- Clofazimine.

*Hipopigmentación:*

- Tretinoína.
- Corticoides.
- Fenoles.

**PRESENTACIONES CLÍNICAS**

**REACCIONES CUTÁNEAS NO INMUNITARIAS**

**CAMBIOS EN LA PIGMENTACIÓN**

- Fármacos de acción sistémica o tópicos

Anticonceptivos orales	• Melasma
Minociclina o Pefloxacina	• Pigmentación de color gris azulada
Amiodarona	• Pigmentación púrpura
Fenotiazina	• Pigmentación parda grisácea
Agentes antineoplásicos	• Alteración en la melanogénesis

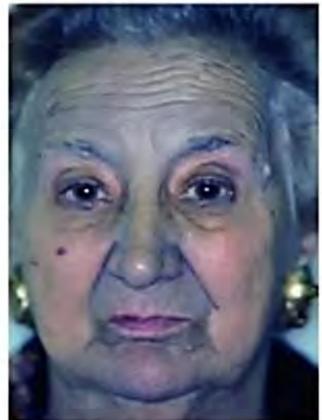


Fig. 10.9 Cambios en la pigmentación (slideshare).

**4. Necrosis cutánea por warfarina (fig. 10.10).**

- Placas eritemato-violáceas delimitadas, purpúricas, dolorosas.
- Ampollas hemorrágicas irregulares con necrosis.
- Escara de cicatrización lenta.
- Predomina en mamas y glúteos.
- Relacionada con deficiencia de proteína C.

Droga: warfarina.

**NECROSIS CUTÁNEA POR WARFARINA**

- Lesiones delimitadas, eritematosas, induradas y purpúricas
- Inicio: **3º y 10 día de tratamiento**
- Relacionada con la deficiencia de proteína C

1) Lesiones eritematosas purpúricas  
2) Ampollas hemorrágicas irregulares con necrosis  
3) Escara de cicatrización lenta

**DISTRIBUCIÓN**

- Mamas
- Muslos
- Glúteos

Fig. 10.10 Necrosis cutánea por warfarina (slideshare).

## 5. Erupciones medicamentosas en sitio (fig. 10.11).

- Lesiones eritematosas bien delimitadas → formación de vesículas.
- Inflamación aguda → zonas de hiperpigmentación en labios, manos, piernas, rostro, genitales, mucosa oral.
- Fenolftaleína.
- Sulfonamidas.
- Ciclinas.
- Dipirona.
- AINE's.
- Barbitúricos.

**PRESENTACIONES CLÍNICAS**

**REACCIONES CUTÁNEAS INMUNITARIAS BENIGNAS**

**ERUPCIONES MEDICAMENTOSAS EN SITIO**

- Lesiones eritematosas bien delimitadas → Formación de vesículas
- Inflamación aguda → Zonas de hiperpigmentación
  - Labios
  - Manos
  - Piernas
  - Rostro
  - Genitales
  - Mucosa oral

Fig. 10.11 Erupciones medicamentosas en sitio (slideshare).

## 6. Vasculitis necrosante cutánea (fig. 10.12).

- Lesiones purpúricas palpables, generalizadas o localizadas.
- Afección sistémica: hígado, cerebro, riñón, articulaciones.
- IF: depósito de complejos inmunes.
- Eosinófilos en infiltrado perivascular.
- Alopurinol.
- Tiazidas.
- Sulfonamidas.
- AINE's.

**PRESENTACIONES CLÍNICAS**

**REACCIONES CUTÁNEAS INMUNITARIAS GRAVES**

**VASCULITIS NECROSANTE CUTÁNEA**

- Lesiones purpúricas palpables, generalizadas o localizadas
- Afección sistémica
  - Hígado
  - Cerebro
  - Riñón
  - Articulaciones
- Inmunofluorescencia
  - Depósito de complejos inmunitarios

**EOSINÓFILOS EN INFILTRADO PERIVASCULAR**



Alopurinol  
Tiazidas  
Sulfonamidas  
AINE's

Fig. 10.12 Vasculitis necrosante cutánea (slideshare).

**PRESENTACIONES CLÍNICAS**

**REACCIONES CUTÁNEAS INMUNITARIAS GRAVES**

**VASCULITIS NECROSANTE CUTÁNEA**

- Lesiones purpúricas palpables, generalizadas o localizadas
- Afección sistémica
  - Hígado
  - Cerebro
  - Riñón
  - Articulaciones
- Inmunofluorescencia
  - Depósito de complejos inmunitarios

**EOSINÓFILOS EN INFILTRADO PERIVASCULAR**



Alopurinol  
Tiazidas  
Sulfonamidas  
AINE's

Fig. 10.16 Vasculitis necrosante cutánea (slideshare).

## 7. Erupciones pustulosas (fig. 10.13).

- *Pustulosis eritematosa generalizada aguda*: rara. Localización: rostro, zonas intertriginosas.
- *Pústulas no foliculares superpuestas a la piel eritematosa*: coalescencia, ulceración superficial.

Drogas:

- Antibióticos.
- Diltiazem.
- Cloroquina.
- Terbinafina.



Fig. 10.13 Erupciones pustulosas (slideshare).

## 8. Reacciones inmunitarias graves (fig. 10.14).

### - Síndrome de Steven-Johnson (SSJ).

Hay vesículas y desprendimiento de la epidermis: necrosis epidérmica sin inflamación. Máculas purpúricas con vesículas, erosiones, signo de Nikolsky positivo. Desprendimiento en 10%. Inicio en cabeza y tronco. Pródromos: fiebre, malestar, síntomas oculares, odinofagia. Compromiso sistémico. SSJ <10 % de SCT. Síndrome superposición SSJ/NET 10 a 30 %. Mortalidad: SSJ ≤ 5 %.

### - Necrólisis epidérmica tóxica (NET).

Desprendimiento en 30%. Lesiones cutáneas dolorosas, fiebre, faringitis, lesiones orales y en mucosas. Mortalidad: NET 25 a 35 %.

- Sulfonamidas.
- Alopurinol.

- Anticonvulsivantes.
- AINE's
- Furosemida.
- Penicilina.
- Tetraciclinas.
- Saquinavir.
- Rifampicina.
- Trimetoprima-sulfametoxazol.

**El síndrome de Stevens-Johnson y la necrólisis epidérmica tóxica** son enfermedades potencialmente mortales asociadas con una morbilidad y mortalidad significativas. Se consideran parte de un espectro de reacciones cutáneas a medicamentos, que difieren solo en su grado de desprendimiento de la piel debido a la apoptosis de los queratinocitos. La fisiopatología no se comprende por completo; sin embargo, los modelos patogénicos actuales involucran al ligando Fas, la granulisina y las citoquinas. El diagnóstico se basa principalmente en los signos clínicos junto con el análisis histológico, y el tratamiento requiere la interrupción temprana del medicamento causante (Martínez-Cabriales y col., 2015).

#### **- Síndrome de Sweet.**

Pápulas y placas eritemato-violáceas, sensibles, en cara, cuello, parte superior del tronco y extremidades. La superficie puede presentarse pseudovesiculosa, vesiculosa o pustulosa. Además, fiebre, artritis, artralgias, conjuntivitis, epiescleritis y úlceras orales. Neutrofilia y eritrosedimentación elevadas. Ocurre en asociación con neoplasias, infecciones, trastornos inflamatorios, embarazo y fármacos.

- Factor estimulante de colonias de granulocitos.
- Ácido retinoico.
- Celecoxib.
- Tetraciclinas.
- Nitrofurantoína.
- Anticonceptivos.
- Trimetoprima-sulfametoxazol.

**PRESENTACIONES CLÍNICAS**

**REACCIONES CUTÁNEAS INMUNITARIAS GRAVES**

**SÍNDROME DE STEVEN-JOHNSON Y NECRÓLISIS EPIDÉRMICA TÓXICA**

- Vesículas y desprendimiento de la epidermis
  - Necrosis epidérmica
  - Sin inflamación cutánea sustancial

**Síndrome de Steven-Johnson**  
Máculas oscuras con aparición y desprendimiento de vesículas en <10% de SC.

**SJS / NET**  
Desprendimiento de 10-30%

**Necrólisis epidérmica tóxica**  
Desprendimiento > 30%

Sulfonamidas  
 Alopurinol  
 Lamotrigina  
 Anticonvulsivantes  
 AINE's (oxicam)

Fotografía 5. Paciente con NET atribuida a lamotrigina



Fig. 10.14 Reacciones inmunitarias graves (slideshare).

El **síndrome de Sweet** es la entidad más representativa de las dermatosis neutrofílicas febriles. Se presenta en pacientes con pirexia, neutrofilia, pápulas eritematosas dolorosas, nódulos y placas a menudo distribuidas asimétricamente. Las localizaciones frecuentes son la cara, el cuello y las extremidades superiores. Las zonas afectadas muestran un infiltrado neutrofílico característico en la dermis superior. Su etiología sigue siendo dilucidada, pero parece que puede estar mediada por una reacción de hipersensibilidad en la que pueden estar implicadas las citoquinas, seguida de una infiltración de neutrófilos. Los corticoides sistémicos son la primera línea de tratamiento en la mayoría de los casos (Villarreal-Villarreal y col., 2016).

## 9. Síndrome de hipersensibilidad (fig. 10.15).

Lesiones purpúricas o liquenoides. Fiebre, edema facial y periorbitario, adenopatías, eosinofilia, linfocitosis. Compromiso de órganos: hepatitis, nefritis, neumonitis. Mortalidad 10%.

- Dapsone.
- Alopurinol.
- Difenilhidantoína.
- Carbamazepina.
- Lamotrigina.
- Minociclina.
- Barbitúricos.
- Sulfonamidas.

**PRESENTACIONES CLÍNICAS**

**REACCIONES CUTÁNEAS INMUNITARIAS GRAVES**

**SINDROME DE HIPERSENSIBILIDAD**

- Erupción eritematosa difusa
  - Purpúrica o liquenoide
  - Manifestaciones sistémicas
    - Fiebre
    - Edema facial y periorbitario
    - Linfadenopatía generalizada
    - Leucocitosis
    - Hepatitis
    - Nefritis o neumonitis
  - Reactivación : VHS 6

INICIO: 2 – 8 semanas



Anticonvulsivantes
Barbitúricos
Lamotrigina
Alepirinol
Sulfonamidas

Fig. 10.15 Síndrome de hipersensibilidad (slideshare).

Las reacciones de hipersensibilidad a medicamentos pueden manifestarse con síntomas específicos de órganos o sistémicos, pero las erupciones cutáneas son las manifestaciones más comunes. Diferentes medicamentos pueden causar síntomas cutáneos idénticos, mientras que la hipersensibilidad a un solo medicamento puede manifestarse con diversos patrones de síntomas dependiendo del mecanismo patológico de la hipersensibilidad. El análisis de la morfología de las lesiones inducidas por medicamentos, en relación con los posibles mecanismos inmunológicos o no inmunológicos, es importante para el diagnóstico final. Se presenta un enfoque morfológico para el diagnóstico de erupciones cutáneas inducidas por medicamentos (Zalewska-Janowska y col., 2017).

## 10. Reacciones cutáneas benignas (fig. 10.17).

### - Urticaria.

Pápulas y placas eritemato-edematosas evanescentes (ronchas), claras a nivel central. Prurito. Cursa con manifestaciones sistémicas. Dura 24 hs. Mecanismos: IgE, complejos inmunes circulantes, activación no inmune de vías efectoras

### - Angioedema.

Se extiende al TCS, edema en: lengua, labios, párpados, glotis. Anafilaxia: se suma broncoespasmo, hipotensión, shock.

- Antibióticos: penicilinas.
- Cefalosporinas.
- Sulfonamidas.
- AINE's.
- ARA's.
- Colorantes radiográficos.

**PRESENTACIONES CLÍNICAS**

**REACCIONES CUTÁNEAS INMUNITARIAS BENIGNAS**

**URTICARIA**

- 2º más frecuente
- Pápulas pruriginosas, enrojecidas de tamaño variable
- Cursa con manifestaciones sistémicas
- Duración: ≤24 hrs
- Mecanismos
  - Mecanismo dependiente de IgE → 36 hrs
  - Complejos inmunitarios en la circulación → 12 días
  - Activación no inmune de vías efectoras



© Mayo Foundation for Medical Education and Research. All rights reserved.

**ANGIOEDEMA**

- Edema intenso en tejidos dérmicos y subcutáneos

-AINE's  
 -IECA's  
 -ARA's  
 -Colorantes radiográficos

Fig. 10.17 Reacciones cutáneas benignas (slideshare).

## 11. Reacción tipo enfermedad del suero.

Fiebre, artralgias, adenopatías, erupción urticaria o morbiliforme.

- Cefaclor.

## 12. Erupciones por fototoxicidad (fig. 10.18).

- Posterior a fotoexposición. Quemadura solar.

- En zonas expuestas.

- Reacción:

a. Concentración de fármacos en tejidos.

b. Eficiencia como fotosensibilizador.

c. Magnitud de contacto con ondas UV-A.

- Fluoroquinolonas.

- Antibióticos derivados de ciclina.

- Clorpromazina.

- Tiazidas.

- AINE's: ibuprofeno, naproxeno, piroxicam.

- Amiodarona.



Fig. 10.18 Erupciones por fotosensibilidad (slideshare).

### 13. Pustulosis exantemática generalizada aguda (PEGA).

Eritema/edema difuso con múltiples pústulas no foliculares estériles. Se ve en pliegues. Fiebre, neutrofilia. Resolución con descamación circinada de 1 a 3 días después de la suspensión de la droga.

- Aminopenicilinas.
- Macrólidos.
- Enalapril.
- Itraconazol.
- Griseofulvina.

La **pustulosis exantemática generalizada aguda** es una enfermedad poco frecuente. Aunque suele estar relacionada con la ingesta de fármacos, en ocasiones se asocia a infecciones, sobre todo en la edad pediátrica. Se caracteriza por la aparición súbita de pústulas estériles no foliculares sobre un fondo eritematoso, fiebre y leucocitosis, con resolución espontánea frecuente y rápida. Afecta principalmente a adultos y es poco frecuente en la infancia. Se han descrito complicaciones en aproximadamente el 20% de los casos. Esta enfermedad es una de las reacciones adversas cutáneas graves que suelen tener un curso autolimitado y benigno en pocas semanas. Proponemos que una infección respiratoria previa desencadenó la pustulosis exantemática generalizada aguda en este caso pediátrico (Lizardo Castro y Guillén-Mejía, 2022).

### 14. Erupción fija medicamentosa.

Placas eritematosas, de centro oscuro grisáceo. A veces ampollas. Hiperpigmentación residual. Localización: cara, labios, lengua, genitales, áreas acrales. Prurito, ardor.

- AINE's.
- Barbitúricos.
- Trimetoprima-sulfametoxazol.
- Tetraciclinas.
- Penicilinas.
- Quinolonas.

### **15. Eritema multiforme (EM).**

Máculas y placas en diana (escarapela). Inicia en áreas acrales (manos, pies, genitales, cabeza). EM menor: no compromete mucosas. EM mayor: afecta 2 o más mucosas. Ampollas, erosiones. Asociado a infecciones HSV, *Mycoplasma*). Menos frecuente por drogas.

### **16. Exantema intertriginoso y flexural simétrico relacionado con drogas (SDRIFE).**

Raro. Eritema bien delimitado en área glútea y/o perianal o inguinal y/o genital, asociado a compromiso de al menos otro pliegue (axilar, antecubital, hueco poplítico, submamario). Síntomas sistémicos infrecuentes ( fiebre, malestar).

- Amoxicilina.
- Ceftriaxone.
- Penicilina.
- Clindamicina.
- Eritromicina.

### **17. Reacciones acrales por antineoplásicos.**

Síndrome mano-pie o eritema acral o eritrodisestesia palmoplantar o eritema tóxico por quimioterapia: edema + eritema + disestesia de palmas y plantas. Puede evolucionar con ampollas, necrosis, y tener otras localizaciones. Involuciona de 1 a 5 semanas después de finalizar el tratamiento.

Drogas.

- Docetaxel.
- 5-fluoruracilo.
- citosina arabinósido.
- Doxorrubicina.
- Capecitabina.

## 18. Trastornos del pelo (figs. 10.19-10.20).

*Alopecias:* efluvio anágeno: cesación abrupta de la actividad mitótica en la matriz. Drogas: an-tineoplásicos. Efluvio telógeno: precipita el pelo a su fase de reposo. Drogas: retinoides, antihi-perlipidémicos.

- *Hirsutismo:*

- Superficies laterales de cara y dorso.
- Estimulación andrógena del folículo piloso. Antiinflamatorios, vasodilatadores, diuréticos, an-ticonvulsivantes, psoralenos.

- *Hipertricosis:*

- Frente y regiones temporales.
- Reversible.
- Cambios en: color: cloroquina; estructura: EGFR-I.



Fig. 10.19 Trastornos del pelo (slideshare).



Fig. 10.20 Trastornos del pelo (slideshare).

## 19. Erupciones ampollares.

- *Pénfigo*: peniciliamina, piroxicam, captopril, IECA.
- *Penfigoide*: espironolactona, aldosterona, antipsicóticos.
- *Dermatosis ampollar por IgA lineal*: vancomicina, captopril, furosemida, amiodarona.
- *Pseudoporfiria*: naproxeno, furosemida, tiazidas, amiodarona, isotretinoína.

## 20. Lupus medicamentoso.

- **Sistémico**: procainamida, hidralazina, clorpromacina, isoniacida, propiltiouracilo, metildopa, minociclina, anti-TNF.
- **Subagudo**: tiazidas, bloqueantes de calcio, terbinafina, AINE, griseofulvina.

## 21. Dermatomiositis-símil.

- Hidroxiurea.
- lovastatina.
- Omeprazol.
- Ssimvastatina.
- Vacuna BCG.

## 22. Reacción acneiforme.

- Corticoides.
- Andrógenos.
- Difenilhidantoína.
- Anticonceptivos.
- Antagonistas del EGFR.

## 23. Reacción psoriasiforme.

- Litio.
- Betabloqueantes.
- anti-TNF.
- IECA.
- Antimaláricos.
- AINE's.

#### **24. Reacción liquenoide.**

- Betabloqueantes.
- Tiazidas.
- Captopril.
- Metildopa.
- Hipoglucemiantes orales.
- AINE's.
- Quinidina.

#### **25. Pseudolinfoma.**

- Difenilhidantoína.
- Carbamazepina.
- IECA: inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina..
- Amiloride.
- Penicilamina.

#### **26. Eritrodermia.**

- Alopurinol.
- Penicilina.
- Barbitúricos.
- Sales de oro.

#### **27. Eritema nudoso.**

- Anticonceptivos.
- Sulfonamidas.
- Sulfonilureas.
- Agentes halogenados.

## Medicamentos de interés (fig. 10.21).



Fig. 10.21 Medicamentos de interés (slideshare).

### Diagnóstico.

#### a. Historia clínica:

- *Anamnesis*: momento de aparición de la erupción, localización, cambios morfológicos y cronología. Presencia de otros síntomas asociados: artralgias, fiebre, adenopatías o malestar general. Recoger información sobre la toma de fármacos, evaluando los períodos de consumo y su relación con el inicio de la erupción. Incluir fármacos que se toman de manera ocasional (analgésicos) y sustancias que no suelen considerarse fármacos (productos de herbolarios, vitaminas, anticonceptivos orales y otros). Identificar vía, dosis, duración y frecuencia de administración del medicamento. Contar con el historial de reacciones adversas previas a medicamentos o alimentos.
- *Exploración cutáneo-mucosa y sistémica*: características de la erupción: lesiones primarias (pápula, mácula, ampolla, pústula), distribución (acral, difusa, predominante en flexuras, fotodistribuida), afectación mucosa.
- *Alteraciones sistémicas asociadas*: fiebre, hipotensión, adenopatía, hepatosplenomegalia. - *Alteraciones analíticas indicadoras de una afectación visceral*: eosinofilia, función hepática y renal, función tiroidea, otras.
- *Seguimiento evolutivo*.
- *Experiencia previa*: comprobar si existen casos de ese tipo de erupción producidos por los fármacos sospechosos y su frecuencia.
- *Considerar etiologías alternativas*: exantemas virales e infecciones bacterianas. Verificar infección concurrente, trastornos metabólicos o compromiso inmunológico.
- *Registrar mejoría después de la retirada del medicamento y cualquier reacción con la reexposición*.

## b. Pruebas complementarias (fig. 10.22).

- *Evaluación alergológica*: pruebas cutáneas (parches, intradermorreacción, pruebas epicutáneas), ensayos *in vitro* (pruebas de activación de basófilos y linfocitos, mediciones de la producción de citoquinas inducidas por fármacos (ej.: *enzyme-linked immunoSpot*: ELISpot) y/o, en algunos casos, la medición sérica de IgE específicas de fármacos.
- *Pruebas de provocación*: nueva administración del fármaco en forma controlada. Están contraindicadas en pacientes que hayan sufrido reacciones graves, como SSJ/NET o anafilaxia, y se realizan solo en casos particulares y bajo estrictas medidas de control.
- *Biopsia*: sola no diagnostica. Sin embargo, existen ciertos hallazgos histopatológicos sugestivos del diagnóstico.
- *Estudios de genotipificación y HLA*: pueden identificar pacientes con mayor riesgo de ciertas reacciones.
- *Prueba de transformación blastoide*.
- *Investigación del factor de inhibición de migración de macrófagos*.
- *Prueba de degranulación de basófilos y mastocitos*.
- *Hemograma*.

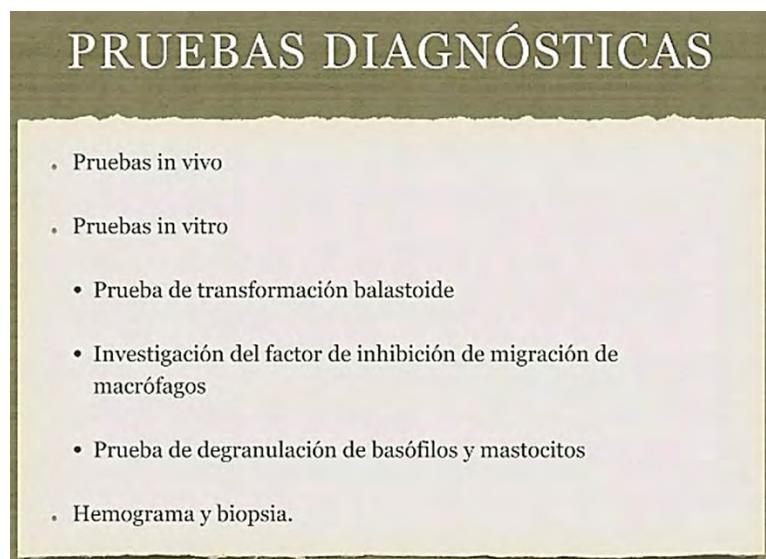


Fig. 10.22 Pruebas diagnósticas (slideshare).

## Diagnósticos diferenciales.

### - Exantemas:

- *Exantemas virales*: virus de Epstein-Barr, herpesvirus humano 6 y citomegalovirus, VIH agudo, sarampión, rubeola.
- *Reacción a toxinas bacterianas (estreptococo o estafilococo)*: escarlatina, síndrome estafilocócico de la piel escaldada.

- *Síndrome de Kawasaki.*
- *Enfermedad de injerto contra huésped aguda.*
- *Sífilis secundaria.*
- *Dermatosis inflamatorias:* psoriasis, eccemas, liquen plano, pitiriasis rosada.
- *Otras:* dermatitis de contacto alérgica o irritativa, linfomas cutáneos, manifestaciones cutáneas de colagenopatías, dermatoficias.
- *Enfermedades ampollares autoinmunes:* dermatitis herpetiforme, pénfigos, penfigoides, porfiria cutánea tarda (PCT), dermatosis ampollar por IgA lineal, mucositis asociada a *Mycoplasma pneumoniae*.

### Tratamiento (fig. 10.23).

- **Prevención:** interrogar a cada paciente sobre sus antecedentes de RAM antes de indicar un fármaco. El paso inicial es cesar la administración del agente causal, aunque a menudo es difícil determinar el fármaco en pacientes con polimedición.
- **Exantemas:** administración de antihistamínicos orales, esteroides tópicos y lociones humectantes. Si no hay mejoría, se puede considerar la indicación de corticoides sistémicos. - **Urticaria:** antihistamínicos. Los corticoides sistémicos a veces son necesarios para casos severos o refractarios. El tratamiento del angioedema es de apoyo e implica en primer lugar el manejo de la vía aérea si está afectada. La administración de epinefrina puede reducir rápidamente la hinchazón. Las reacciones anafilácticas requieren epinefrina subcutánea o IM, antihistamínicos y glucocorticoides, y protección de la vía respiratoria.
- **Enfermedad del suero:** antihistamínicos y corticoides sistémicos.
- **Vasculitis:** reposo, elevar miembros, elastocompresión. Casos severos: colchicina, dapsona, corticoides sistémicos, inmunosupresores.
- **PEGA:** cuidados generales, corticoides tópicos. Casos severos: corticoides sistémicos.
- **Reacciones graves:** SSJ, NET y DRESS, justifican el ingreso hospitalario. Las SSJ/NET requieren un manejo multidisciplinario en una unidad de cuidados intensivos, con especial atención al equilibrio electrolítico y los signos de infección secundaria, al soporte nutricional y al manejo de la piel, de la temperatura y del dolor. La evaluación por parte de un oftalmólogo es obligatoria. Los tratamientos sistémicos coadyuvantes son: ciclosporina, corticoides y λ globulina hiperinmune IV, y anti-TNF-α. En el DRESS, la interrupción inmediata de la droga ofensiva es crucial. Los pacientes pueden requerir un trasplante de hígado si el medicamento no se suspende a tiempo. Se indican: corticoides tópicos y se reservan los sistémicos para los casos más severos: transaminasas.

## TRATAMIENTO

- Suspensión del fármaco
- Eliminar todos los medicamentos no indispensables
- Sintomáticos:
  - Antihistamínicos
- Tratamiento tópico:
  - Secantes: lesiones ampollosas
  - Pastas inertes: lesiones escamosas.
- Esteroides sistémicos
  - Prednisona 60-100 mg/d
- N-acetilcisteína
  - Síndromes de hipersensibilidad
  - Necrolisis epidérmica tóxica.
- Ciclofosfamida (300 mg/d) y glucocorticoides
  - Reacciones bullosas severas.

SENSIBILIDAD CRUZADA

Fig. 10.23 Tratamiento (slideshare).

## Referencias

- Ahmed AM et al. A review of cutaneous drug eruptions. Clin Geriatr Med 29(2):527-545, 2013.
- Hoetzenegger W et al. Adverse cutaneous drug eruptions: current understanding. Semin Immunopathol 38(1):75-86, 2016.
- Lizardo Castro GA, Guillén-Mejía GW. Pustulosis exantemática generalizada aguda. Hospital Infantil Bol Med Mex 79(4):268-273, 2022.
- Martínez-Cabriales SA et al. Novedades en reacciones adversas clínicas graves a medicamentos: síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) y necrólisis epidérmica tóxica (NET). Gac Med México 151(6):777-87, 2015.
- Villarreal-Villarreal CD et al. Síndrome de Sweet: una revisión y actualización. Actas Dermosifiliogr 107(5):369-78, 2016.
- Zalewska-Janowska A et al. Cutaneous Manifestation of Drug Allergy and Hypersensitivity. Immunol Allergy Clin North Am 37(1):165-181, 2017.
- Zambernardi U. Reacciones cutáneas adversas a medicamentos: cómo identificar el desencadenante. Actas Dermosifiliogr (Ed. Inglesa) 109(8):699-707, 2018.

La presente obra integra aspectos embriológicos, histopatológicos, inmunológicos, genéticos y clínicos de las enfermedades cutáneas.

Para ello, se han reunido trabajos de embriólogos, inmunólogos, genetistas y dermatólogos, involucrados en el diagnóstico y tratamiento de dichas nosologías.

La autora se ha desempeñado en diversas especialidades: Embriología, Patología, Histología e Inmunología. Ha sido docente por más de cinco décadas alcanzando el cargo de Profesora Titular con dedicación exclusiva en la Cátedra de Citología, Histología y Embriología de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad Nacional de La Plata (UNLP).

Ha desarrollado tareas de investigación en la UNLP y en la Comisión de Investigaciones Científicas de Buenos Aires (CICBA). En la actualidad es Profesora Extraordinaria en la Categoría Consulta.

La obra está dirigida a estudiantes y profesionales de la Salud, que deseen actualizar aspectos diversos de las enfermedades neurológicas, a fin de que optimicen las estrategias terapéuticas.

### **Gloria M. Cónsole-Avegliano**

Médica. Doctora en Medicina. Especialista en Anatomía Patológica.

Médica Patóloga en el Hospital San Juan de Dios y en el Hospital de Niños Sor María Ludovica de La Plata.

Profesora Titular de la Cátedra B de Citología, Histología y Embriología, Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad Nacional de La Plata (UNLP).

Investigadora Independiente de la Comisión de Investigaciones Científicas de la Provincia de Buenos Aires (CICBA).

Docente-Investigadora (categoría I) del Programa de Incentivos de la UNLP.

Se ha dedicado durante cinco décadas a la enseñanza de la Histología-Patología-Embriología.

Su interés por la investigación se centró en el estudio de la glándula hipófisis, desarrollando numerosos proyectos colaborativos que analizaron diferentes condiciones experimentales.

