

EDUCANDO NOS

Programa de Educación Médica Continua
de Archivos Argentinos de Dermatología

Número #2 | Mayo · Junio 2016

FUNDERMA
Fundación para la educación,
la investigación y el desarrollo
de la dermatología


ARCHIVOS
Argentinos de Dermatología



**Síndrome de
Ehlers Danlos
subtipo
clásico**



**Enfermedad
de Paget
extramamaria
perianal**



**Síndrome de
Waardenburg**



**JORNADAS
DE
EDUCACIÓN
MÉDICA
CONTINUA**



CUROS ONLINE:
CANCER DE PIEL
Agosto 2016
**DERMATOLOGIA
QUIRURGICA**
Septiembre 2016

PATOLOGÍA CAPILAR
• Inicio: Octubre 2016
• Auditorio Fundación
Pablo Cassará
• Director: Prof. Dr.
Ricardo Galimberti

PODOXIN

PODOFILOX 0,5%

Gel

La opción terapéutica
más eficaz en el tratamiento
de condilomas acuminados



PODOFILOTOXINA
PURIFICADA


Cassará

Vocación científica. Compromiso social.

Educando Nos

Programa de Educación Médica Continua de Archivos Argentinos de Dermatología

Sumario

Número #2
Junio · Julio 2016

- | | |
|---|---|
| 3 Editorial
<i>Roberto Glorio</i> | 22 Micosis fungoide juvenil:
reporte de un caso y revisión
de la literatura
<i>Juárez Villanueva, Lucía Inés; Monti, Florencia
Carla; Mainardi, Claudio; Kurpis, María; Ruíz
Lascano, Alejandro</i> |
| 5 Reglamento casos clínicos
comentados | 30 Enfermedad de Paget
extramamaria perianal. Un
desafío diagnóstico y terapéutico
<i>Baquero Rey, Jenny; Capellato, Noelia; Torre, Ana
Clara; Galimberti, Ricardo Luis</i> |
| 6 Síndrome de Ehlers
Danlos subtipo clásico:
presentación de 4 casos
<i>Flores, Lorena; Marabini, Noelia; Feroni,
Diego; Parra, Viviana</i> | 36 Síndrome de Waardenburg:
presentación de un caso
<i>Senarega, Adriana; Vidal, Jorgelina; Marabini, Noelia;
Mampel, Alejandra; Parra, Viviana</i> |
| 12 Importancia del manejo clínico
y quirúrgico del carcinoma
basocelular de alto riesgo
<i>Galimberti, Gastón; Molinari, Leisa; Ferrario,
Damian; Bolomo, Gimena; Saez Perrotta, Catherine;
Galimberti, Ricardo</i> | 40 Jornadas de Educación
Médica Continua
<i>PATOLOGÍA CAPILAR
Octubre / Noviembre 2016
Auditorio Fundación Pablo Cassará
Director: Prof. Dr. Ricardo Galimberti</i> |
| 18 Fibrosis Sistémica
Nefrogénica no asociada a
contraste con gadolinio
<i>Fernández Bussy, Ramón (h); Vadala, Virginia;
Piccirilli, Gustavo; Silvina, Cidone; Fernández
Bussy, Ramon A.</i> | |

Consejo Editorial

Director:
Roberto Glorio

Comite de redacción:
Valeria Angles, Ana Clara Torre, Sergio H. Torres, Sergio Carbia

FUNDERMA
Fundación para la educación,
la investigación y el desarrollo
de la dermatología


ARCHIVOS
Argentinos de Dermatología

Producción editorial, comercial y gráfica:
Arte y Letras
Salcedo 3442
Ciudad Autónoma de Buenos Aires
Tel.: (54-11) 4912-3635
www.arteyletras.com.ar

ERISOL GEL

ERITROMICINA 4 %



EL ANTIBIÓTICO TÓPICO DE PRIMERA ELECCIÓN
EN EL TRATAMIENTO DEL ACNÉ, AHORA EN GEL


Cassará

Vocación científica. Compromiso social.

* EDITORIAL

Hemos iniciado, junto a un grupo de entusiastas profesionales, un “Proyecto Educativo”, esto es, el planeamiento y la organización de múltiples tareas y actividades en el ámbito educativo para intentar lograr un cambio en el “statu quo”.

Malcom Forbes planteó que “el propósito de la educación es cambiar una mente vacía por una mente abierta”. En otras palabras, el diseño de este proyecto pretende planear un proceso que fomente la imaginación y la creatividad con la intención de alcanzar una meta educativa que se oriente a la calidad formativa.

El objetivo principal de este proyecto es resolver, en forma organizada y planificada, un problema previamente identificado en la realidad educativa, que es la falta de interés en la educación médica de posgrado, y ello implica la realización de varias etapas relacionadas con la concepción, planeamiento, implementación y evaluación de las acciones.

En este aspecto, el proyecto educativo que “Educándonos” promueve, pretende utilizar las tecnologías y los conocimientos disponibles en la actualidad para mejorar la calidad de la educación médica, de manera que se posibilite a los diferentes profesionales poder formarse de manera continua.

El inicio de un proyecto de estas características es siempre un desafío intelectual y financiero, pero también es una aventura que nos permite avizorar múltiples horizontes.

Es un desafío porque se pretende cautivar a un público

amplio que requiere, por sobre todas las cosas, de creatividad y originalidad.

Es una aventura porque en este mundo de cambios permanentes aparecen nuevas formas de comunicación, y por lo tanto hay que adaptarse a ellas.

Del encuentro establecido entre las expectativas de la comunidad profesional y lo que el proyecto proponga, es nuestra intención generar un feedback dinámico, del cual “Educándonos” quiere ser vector. En este editorial intentamos reflexionar acerca del proyecto, elegir entre posibles alternativas, plantear a la comunidad académica la conveniencia de incluir o no determinados temas, lo que implica ser conscientes de los problemas que se suscitan en cualquier disciplina.

Todo esto significa, ni más ni menos, trabajo adicional y la esperanza de que a alguien le interese participar, le sea útil, le permita adquirir conocimientos que puedan ser útiles e interesantes, entre otros aspectos a considerar.

Todo esto justifica la necesidad de poner en juego nuestra creatividad y responsabilidad, así como aportar nuestro mayor esfuerzo para mejorar desde la práctica y la reflexión.

De esta manera, el desafío del proyecto en el que se enmarca esta revista será, sin duda alguna, la originalidad de incorporar las nuevas tecnologías, situarse en un plano interdisciplinario, desde una perspectiva comparativa y considerar las problemáticas comunes que interesan al profesional.

Roberto Glorio

Profesor Adjunto de Dermatología
Universidad de Buenos Aires

* Reglamento casos clínicos comentados

CASOS CLÍNICOS A PRESENTAR

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

CONSIDERACIONES GENERALES:

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

Los manuscritos deberán ajustarse al siguiente formato:

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

Primera página:

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

Texto del artículo:

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

Referencias:

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

La forma de cita es la siguiente según el caso:

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

- Título del capítulo.
- Apellido e inicial del nombre de los autores del libro.
- Título del libro en cursiva (itálica). Editorial, lugar y año. Páginas.
Ej: Cohen P, Honigsmann H, Kurzrock R. Dermatitis neutrofílica febril aguda (syndrome de Sweet) En: Goldsmith L, Katz S, Gilchrist B, Paller A, et al. *Fitzpatrick Dermatología en Medicina General*. 8° edición. Ed. Panamericana, Buenos Aires, 2014: 362-370.
- **Textos electrónicos:** Se debe agregar lo siguiente: "Disponible en" y "Fecha de consulta".

Figuras:

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

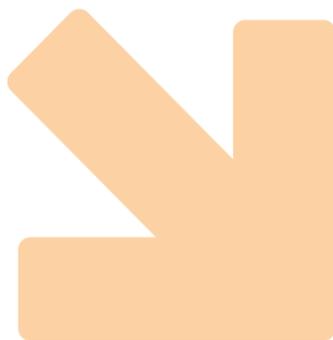
Se deben identificar cada una de ellas en forma progresiva en números arábigos, de acuerdo con el orden de aparición en el texto.

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

Cuadros (tablas):

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

Envío de casos: educandonos@outlook.com.ar



Autores

/ Flores, Lorena¹
/ Marabini, Noelia²
/ Fornoni, Diego³
/ Parra, Viviana⁴

Palabras claves

Síndrome de Ehlers Danlos, trastorno hereditario del tejido conectivo, colágeno.

Síndrome de Ehlers Danlos subtipo clásico: presentación de 4 casos

RESUMEN

El Síndrome de Ehlers Danlos es un grupo heterogéneo de trastornos hereditarios poco frecuentes del tejido conectivo. Puede afectar piel, ligamentos, articulaciones, vasos sanguíneos y órganos internos. Existen diferentes subtipos con características clínicas diferenciales, siendo el clásico uno de los más comunes. Sus manifestaciones clínicas más importantes son la hiperextensibilidad de la piel, la cicatrización atrófica amplia y la hiperlaxitud articular. Se puede asociar con complicaciones que pueden afectar la calidad de vida de los pacientes. Se describen cuatro miembros de una familia con síndrome de Ehlers Danlos tipo clásico, diagnosticado en base a las características clínicas, histológicas y microscopía electrónica. Se realiza además una revisión de la literatura médica.

Educandonos. 2016; 2: 6-11.

¹ Médico Residente*

² Médico de Planta*

³ Médico Patólogo. Servicio de Microscopía Electrónica. Universidad Nacional de Cuyo

⁴ Jefe de Servicio*

* Servicio de Dermatología, Hospital Luis Lagomaggiore. Mendoza

Correspondencia

Flores Lorena
E-mail: dermatologo@gmail.com
Hospital Luis Lagomaggiore
Timoteo Gordillo s/n, 5500
Mendoza, Argentina
Teléfono: (+54 0261) 413 4600

INTRODUCCIÓN

El Síndrome de Ehlers Danlos constituye un grupo de trastornos hereditarios del tejido conectivo con manifestaciones clínicas variables en piel, ligamentos, articulaciones, vasos sanguíneos y órganos internos (1, 2). Existen 6 subtipos principales; clásico, vascular, hiper móvil, artrocalasia, dermatosparaxis y cifoesciolítico. Si bien el subtipo clásico es uno de los más frecuentes, su prevalencia es baja, se estima en 1:20000 habitantes. Este subtipo presenta un patrón de herencia autosómico dominante, alta penetrancia y expresividad variable. Sus manifestaciones clínicas principales son la hiperextensibilidad de la piel, la hiperlaxitud articular y la cicatrización anormal (3).

SERIE DE CASOS

Paciente de sexo femenino, de 50 años de edad que consultó por presentar cicatrices amplias, cicatrización lenta y artralgias generalizadas, de 20 años de evolución. Dentro de los antecedentes personales y familiares se destacó una cirugía de hernia inguinal a los 40 años y manifestaciones clínicas similares en su padre. No refirió complicaciones obstétricas, quirúrgicas, gastrointestinales, antecedentes de aneurismas ni disecciones o roturas arteriales. Al examen físico presentó hiper movilidad articular, piel suave e hiperextensible (Figura 1), cicatrices anormales tipo “boca de pez”, signo de Gorlin positivo y escoliosis dorsolumbar. En los exámenes complementarios se constató en la radiografía de columna dorso-lumbar escoliosis dextroconvexa y espondiloartrosis. La evaluación oftalmológica y el ecocardiograma fueron normales. En el examen histopatológico de piel de rodilla derecha se observó epidermis con hiperpigmentación de la capa basal, zona central con acantosis y papilomatosis, y aplanamiento en los bordes. En dermis elastosis y leve infiltrado inflamatorio rodeando el plexo vascular superficial. En la microscopía electrónica se detectó afectación de la estructura del colágeno con pérdida de las fibras elásticas.

Durante la pesquisa familiar se estudió a sus tres hijos varones. El mayor, de 29 años de edad, refirió artralgias generalizadas e hiper movilidad articular. Al examen físico presentó signo de Gorlin positivo (Figura 2), hiperlaxitud articular e hiperextensibilidad de la piel. El segundo, de 21 años de edad, presentó una forma más severa de la enfermedad con cicatrices anormales en “boca de pez” (Figura 3) de mayor extensión que las de su madre y



Figura 1.

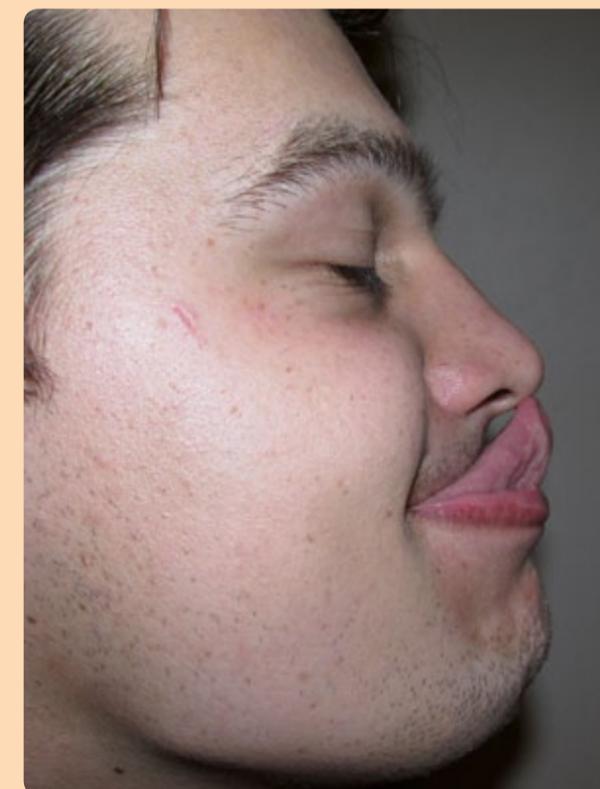


Figura 2.



Figura 3.



Figura 4.

luxaciones repetidas de hombro en los últimos dos años. Al examen físico, además, se observó pseudotumores moluscoides en ambos codos (Figura 4). Por último, el hijo menor, de 19 años de edad, no refirió sintomatología, sin embargo en la exploración física se constató hiper movilidad articular (Figura 5) e hiperextensibilidad de la piel, aunque de menor gravedad que sus hermanos.

No se detectaron alteraciones en el ecocardiograma ni en el examen oftalmológico en ninguno de ellos.

Se realizó microscopía electrónica de piel de rodilla derecha en los tres hijos. Se observó matriz colágena extracelular con fibrillas de colágeno desorganizadas que alternaban direcciones longitudinales y transversales, pérdida de paralelismo y diámetros variables en cortes transversales. Estos últimos, con efectos de refringencia a la observación microscópica (Figura 6).

El Síndrome de Ehlers Danlos es un grupo heterogéneo de trastornos hereditarios poco frecuentes del tejido conectivo. Puede afectar piel, ligamentos, articulaciones, vasos sanguíneos y órganos internos.

COMENTARIOS

El síndrome de Ehlers Danlos resulta de una mutación en uno de los genes que codifican las fibrillas de colágeno o las enzimas encargadas de su biosíntesis. Se reconocen distintos tipos clínicos: clásico, hiper móvil, vascular, cifoescoliótico, artrocalasia, y dermatosparaxis, entre otros (4). Cada uno de ellos está caracterizado por manifestaciones clínicas particulares así como también por mutaciones genéticas características, tipo de colágeno afectado y patrones de herencia diferentes (5). Las manifestaciones clínicas son variables en gravedad, dependiendo del subtipo, siendo la característica clínica más sobresaliente la hiperextensibilidad cutánea.

Uno de los subtipos más frecuentes es el clásico, con una prevalencia estimada en 1:20000. Su base molecular es una deficiencia del colágeno tipo V, que se encuentra ampliamente distribuido en piel, huesos, tendones, cornea, placenta y membranas fetales. El mismo está compuesto por tres cadenas alfa, codificadas por tres genes diferentes; COL5A1, COL5A2, COL5A3. Las mutaciones en los genes COL5A1 y COL5A2 dan lugar a este subtipo. El patrón de herencia es autosómico dominante, estimándose que aproximadamente el 50% de los individuos hereda el gen mutante de alguno de los progenitores mientras que el otro 50 % presenta una mutación de novo. Además presenta alta penetrancia y expresividad variable. Estas últimas características son evidentes en nuestros pacientes ya que todos presentaron manifestaciones clínicas características aunque con diferente severidad.

El diagnóstico del síndrome de Ehlers Danlos se establece principalmente mediante el examen físico y los antecedentes familiares. En 1998, en Villefranche se establecieron los criterios diagnósticos de la forma clásica (6):

1. Criterios mayores: hiperextensibilidad de la piel, cicatrización atrófica y amplia, hiperlaxitud articular e historia familiar positiva.
2. Criterios menores: piel lisa aterciopelada, pseudotumores moluscoides, esferoides cutáneos, complicaciones de la hiper movilidad articular (esguinces, luxaciones, subluxaciones y pie plano) hipotonía muscular o retraso motor grueso, hematomas, manifestaciones de la hiperextensibilidad de los tejidos (hernia de hiato, prolapso anal en la infancia,

insuficiencia de cuello de útero) y complicaciones quirúrgicas (hernias).

Tres criterios mayores son altamente específicos y uno o más criterios menores contribuyen, pero no establecen el diagnóstico. En el caso de nuestros pacientes, todos cumplían al menos tres criterios mayores del síndrome.

La hiperextensibilidad de la piel es una característica sobresaliente de esta enfermedad y debe ser valorada en una zona corporal no sometida a fuerzas mecánicas, tal como la superficie volar del antebrazo (7). En estos pacientes, además, existe un aumento de la fragilidad cutánea, puesta en evidencia fundamentalmente en puntos de presión y áreas expuestas. Puede haber retraso en la cicatrización de heridas, dehiscencia de suturas y cicatrices anormales, amplias, delgadas y atróficas denominadas "cicatrices en boca de pez" o "cicatrices en papel de cigarrillo".

La hiper movilidad articular representa otra de las características de este síndrome. Usualmente es generalizada y variable según la edad y la severidad. Se puede valorar mediante la escala de Beighton. Puede producir complicaciones tales como subluxaciones y luxaciones articulares, como en el caso de uno de nuestros pacientes con luxaciones repetidas de hombro. Además pueden presentar dolor articular crónico en ausencia de alteraciones radiológicas, inestabilidad articular, pie plano, disfunción de la articulación temporomandibular, luxación congénita de cadera y artrosis.

Otras características clínicas del síndrome de Ehlers Danlos son la presencia de una piel suave y aterciopelada al tacto, pseudotumores moluscoides (tumores color piel, localizadas en puntos de presión como codos y rodillas), esferoides subcutáneos (nódulos duros, pequeños, móviles, localizados en tejido celular subcutáneo de prominencias óseas de las piernas y los brazos), pápulas piezogénicas (herniaciones de tejido adiposo a través de la fascia en la dermis, reversibles, dolorosas y pequeñas, presentes en regiones laterales y mediales de los pies) esguinces, luxaciones, subluxaciones, pie plano, hipotonía muscular, equimosis espontáneas recurrentes, tendencia al sangrado prolongado (debido a una deficiencia del colágeno perivascular normal que genera fragilidad capilar).



Figura 5.

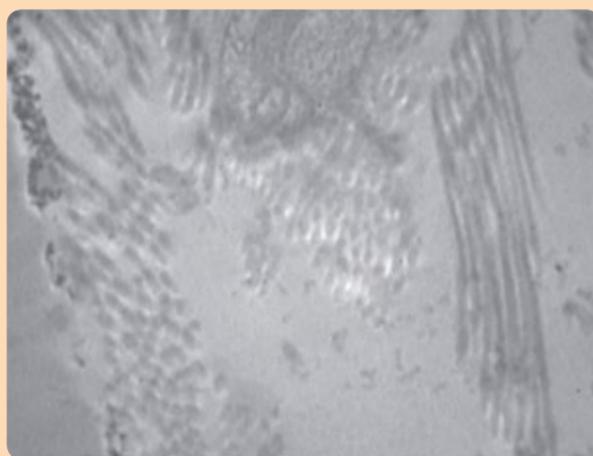


Figura 6.

Se pueden observar rasgos faciales distintivos como pliegues epicánticos, exceso de piel en párpados, cicatrices amplias en frente y mentón, y un aspecto envejecido de la cara.

Las complicaciones que pueden desarrollar son consecuencia de la fragilidad del tejido conectivo y se puede presentar rotura prematura de membranas, prolapso uterino, desgarros perineales, hernias umbilicales y hiatales, prolapso rectal recurrente en la infancia, prolapso de la válvula mitral y menos frecuentemente tricuspídea. También podrían ocurrir dilatación de la raíz aórtica, rupturas arteriales, aneurismas intracraneales y fístulas arteriovenosas, más característicos de la forma vascular del síndrome. En el caso de nuestros pacientes, la única complicación constatada fue la presencia de una hernia inguinal en la paciente índice.

Es importante diferenciar el subtipo clásico de los otros subtipos del síndrome. En el subtipo hiper móvil predomina la hiperlaxitud articular sobre las otras manifestaciones y presenta como características predominantes la presencia de luxaciones, subluxaciones, dolor articular crónico, osteopenia y enfermedad degenerativa articular, incluso incapacitante. En el subtipo vascular, la piel es delgada, suave y transparente, existe mayor riesgo de ruptura arterial, aneurismas, disección, perforación gastrointestinal y ruptura uterina, que ponen en riesgo la vida de estos pacientes (8). Los subtipos cifoescolótico, artrocalasia, dermatosparaxis están caracterizados por cifoescoliosis, en ocasiones severa, hiperlaxitud articular grave desde el nacimiento con luxación congénita bilateral de cadera y fragilidad e hiperextensibilidad cutánea grave respectivamente. Es importante también la diferenciación con otros trastornos hereditarios del tejido conectivo como el Síndrome de Marfan, de Loeys Dietz y de Cutis Laxa. En nuestros pacientes, la falta de alteraciones oftalmológicas, vasculares e historia familiar descarta el diagnóstico de síndrome de Marfan (9). En cuanto al síndrome de Loeys Dietz, en ninguno de nuestros pacientes encontramos la tríada clásica de hipertelorismo, paladar hendido o úvula bífida y tortuosidad arterial o aneurisma/disección aórtico. Por último, la falta de anomalías pulmonares, cardíacas, arteriales, gastrointestinales y la presencia de alteración en la curación de heridas con fragilidad cutánea descarta el síndrome de cutis laxa.

En la microscopía óptica con tinción de hematoxilina y eosina se puede observar fibrillas colágenas y elásticas, desorganizadas, de diferentes formas y tamaños (10). En la microscopía electrónica podemos visualizar fibras colágenas irregulares formando estructuras tipo “coliflor” que son características pero no específicas de este síndrome (11). En las pruebas moleculares, aproximadamente el 50 % de los pacientes con síndrome de Ehlers Danlos tipo clásico presenta una mutación en los genes COL5A1 o COL5A2. Existen también pruebas bioquímicas para el análisis electroforético del colágeno tipo I, III, IV de biopsias de piel. Sin embargo, estas técnicas son poco reproducibles para la detección del colágeno tipo V, por lo que son métodos poco eficaces para la realización en estudios de rutina.

El manejo clínico de los pacientes requiere un abordaje multidisciplinario mediante evaluación cardiovascular, reumatológica, fisioterapia, manejo del dolor, apoyo psicológico, cuidado de piel y articulaciones. Los pacientes deben evitar los traumatismos de la piel y órganos y requieren un tratamiento especial de las heridas quirúrgicas mediante el uso de suturas profundas, fijación adicional, un tiempo más prolongado antes de la extracción de puntos. El dolor puede ser manejado mediante la administración de antiinflamatorios no esteroideos y fisioterapia. Se recomiendan ejercicios que promuevan el desarrollo muscular sin sobrecarga articular. Se deben desaconsejar los deportes de contacto y el ejercicio físico intenso y recomendar el uso de vendajes y férulas protectoras si es necesario (12). Se recomienda la realización de un ecocardiograma en la evaluación inicial. Sin embargo, no hay consenso sobre la necesidad de seguimiento ecocardiográfico si la valoración inicial fue normal. El tratamiento psicológico puede ser necesario para promover la aceptación de la enfermedad y la concientización sobre las medidas preventivas y seguimiento.

Se destacan las características clínicas observadas en nuestros pacientes (hiperextensibilidad cutánea, hiper movilidad articular, cicatrices amplias y atróficas) y la historia familiar positiva como claves fundamentales para el diagnóstico de este síndrome. Remarcamos, además, la importancia del reconocimiento de esta enfermedad en la práctica dermatológica debido a que sin un diagnóstico, seguimiento y tratamiento adecuado se pueden producir a largo plazo complicaciones serias

que repercutan en la calidad de vida de los pacientes e incluso en algunos casos, que comprometan la vida de los mismos.

Referencias

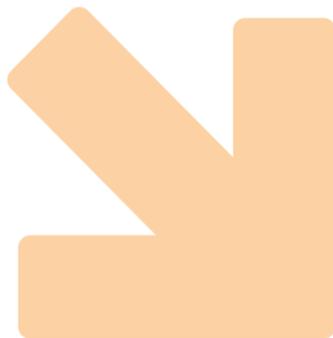
1. De Paepe A, Malfait F. The Ehlers-Danlos syndrome, a disorder with many faces. *Clin Gene*. 2012; 82: 1-11.
2. Sobey G. Ehlers -Danlos syndrome- a commonly misunderstood group of conditions. *Clin Med*. 2014; 14: 432-436.
3. Malfait F, Wenstrup RJ, De Paepe A. Clinical and genetic aspects of Ehlers-Danlos syndrome, classic type. *Genet Med*. 2010; 12: 597-605.
4. Byers PH, Murray ML. Ehlers-Danlos syndrome: a showcase of conditions that lead to understanding matrix biology. *Matrix Biol*. 2014; 33: 10-15.
5. Byers PH, Murray ML. Heritable collagen disorders: the paradigm of the Ehlers-Danlos syndrome. *J Invest Dermatol*. 2012; 132: 6-11.
6. Beighton P, De Paepe A, Steinmann B, Tsipouras P, et al. Síndromes de Ehlers-Danlos: revisada nosología, Villefranche, 1997. Ehlers-Danlos Nacional Fundación (EE.UU.) síndrome de Ehlers-Danlos Support Group (Reino Unido). *Am J Med Genet*. 1998; 77: 31-37.
7. Carlesimo M, Cortesi G, Gamba A, Narcisi A, et al. Ehlers-Danlos syndrome: case report and an electron microscopy study. *Rheumatol Int*. 2012; 32: 1507-1510.
8. Wendorff H, Pelisek J, Zimmermann A, Mayer K, et al. Early venous manifestation of Ehlers-Danlos syndrome Type IV through a novel mutation in COL3A1. *Cardiovasc Pathol*. 2013; 22: 488-492.
9. Radke RM, Baumgartner H. Diagnosis and treatment of Marfan syndrome: an update. *Heart*. 2014; 100: 1382-1391.
10. Bicca Ede B, Almeida FB, Pinto GM, Castro LA, et al. Classical Ehlers-Danlos syndrome: clinical, histological and ultrastructural aspects. *An Bras Dermatol*. 2011; 86: 164-167.
11. Reinstein E, DeLozier CD, Simon Z, Bannykh S, et al. Ehlers-Danlos syndrome type VIII is clinically heterogeneous disorder associated primarily with periodontal disease, and variable connective tissue features. *Eur J Hum Genet*. 2013; 21: 233-236.
12. Bravo JF. Ehlers-Danlos syndrome, with special emphasis in the joint hypermobility syndrome. *Rev Med Chil* 2009; 137: 1488-1497.



El estudio sin pensar es vano pero el pensar sin estudiar es peligroso.



Confucio



Importancia del manejo clínico y quirúrgico del carcinoma basocelular de alto riesgo

Autores

/ Galimberti, Gastón¹
 / Molinari, Leisa²
 / Ferrario, Damian¹
 / Bolomo, Gimena³
 / Saez Perrotta, Catherine⁴
 / Galimberti, Ricardo⁵

Palabras claves

*Carcinoma basocelular,
 recidiva tumoral,
 cirugía de mohs*

RESUMEN

El carcinoma basocelular es la neoplasia más prevalente en la población caucásica. Ciertas características determinan que sean considerados de "alto riesgo", en ese caso la primera indicación terapéutica es la cirugía micrográfica de Mohs. Se presenta el caso de una paciente 74 años de edad, que consultó por un carcinoma basocelular en región preauricular que asentaba sobre una cicatriz (post cirugía convencional), que tenía una biopsia previa con un patrón histológico infiltrativo y se analiza el tratamiento indicado.

Educandonos. 2016; 2: 12-17.

Correspondencia

Gastón Galimberti
 E-mail: gaston.galimberti@gmail.com
 Perón 4190. CP 1414.
 Ciudad Autónoma de Buenos Aires.
 Argentina.
 Teléfono: (+54 11) 4959 0200

¹ Médico de Planta*

² Médico Asociado*

³ Jefa de Residentes, Servicio de Dermatología HIGA. San Martín. La Plata. Buenos Aires

⁴ Médico Residente 4to año. Servicio de Patología*

⁵ Jefe de Servicio*

* Servicio de Dermatología, Hospital Italiano de Buenos Aires, CABA, Argentina

INTRODUCCIÓN

El carcinoma basocelular (CBC) es la neoplasia más prevalente en la población caucásica. Se estima que 1 de cada 4 personas será diagnosticado de CBC a lo largo de su vida (1, 2).

En nuestro país, aunque es motivo de consulta frecuente, no se cuenta con un registro formal de su incidencia y prevalencia (3). En general, se caracteriza por presentar un crecimiento lento, con invasión local y una alta tasa de curación con tratamientos convencionales, sin embargo, también puede presentarse de forma agresiva (alto riesgo).

Se consideran CBC de alto riesgo, los tumores cuyo tamaño sea mayor a 2 cm en el cuerpo o mayor a 1 cm en el rostro, aquellos localizados en el rostro especialmente en nariz, labios, orejas y zona periorbitaria, las variedades histológicas infiltrantes como son el cordonado, el esclerodermiforme y el metatípico, que presenten invasión neural y/o vascular. También se incluyen los tumores recidivados o persistentes y los que se presentan en pacientes inmunosuprimidos (1, 2). En estos tipos de CBC, considerados de "alto riesgo", la primera indicación es la cirugía micrográfica de Mohs (CMM) (3, 4).

El objetivo del presente caso clínico es demostrar la agresión local del carcinoma basocelular y la importancia del manejo adecuado en una primera instancia.

CASO CLÍNICO

Mujer de 74 años de edad, sin antecedentes patológicos de relevancia, que consulta por una lesión tumoral en región preauricular derecha de 2 meses de evolución. Se observa una pápula rosa nacarada, de 3 mm de diámetro con criterios clínicos y dermatoscópicos de Carcinoma Basocelular (CBC) que asienta sobre una cicatriz lineal de 19 mm, posterior a una cirugía convencional realizada 4 meses atrás (Figura 1).

El estudio histológico de aquella cirugía informa un losange de 10 x 8 mm de un CBC cordonado, extirpado completamente en profundidad pero con límites insuficientes en superficie (márgenes comprometidos). Por tratarse de un tumor localizado en sitio de riesgo, con histología agresiva y que asentaba sobre una cicatriz (persistencia tumoral) se realiza CMM. El primer paso es la extirpación total de la cicatriz en superficie y profundidad. Luego se toma el primer estadio (primera capa) para



Figura 1. Cicatriz lineal de 19 mm y en el centro se observa una pápula rosa nacarada, de 3 mm de diámetro con criterios clínicos de Carcinoma Basocelular.



Figura 2. Defecto luego de la resección del primer estadio en la Cirugía Micrográfica de Mohs. Se retiró toda la cicatriz y se tomaron 2 mm de margen en superficie y toda la profundidad.

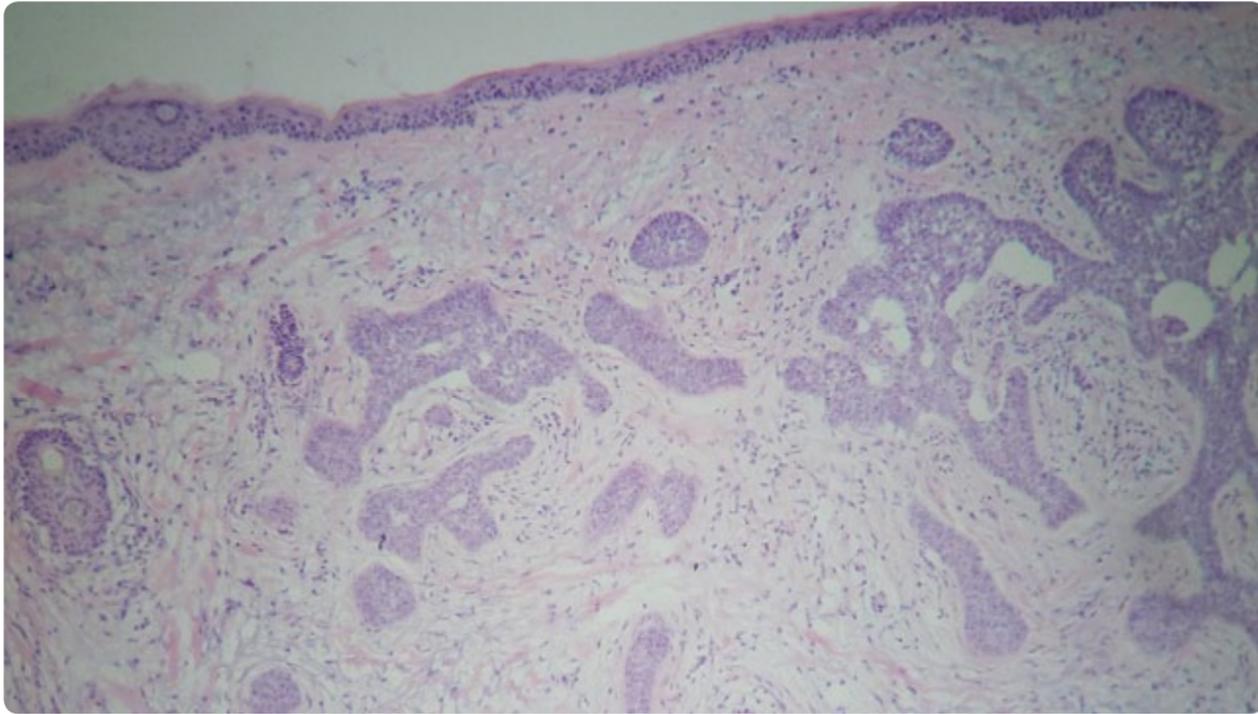


Figura 3. Corte de congelación teñido con HyE (10x). Las secciones histológicas muestran a nivel de la dermis proliferación tumoral constituida por cordones anastomosados de células basaloides con empalizada periférica neta y leve atipia citológica. Se reconocen áreas de retracción (cleft) y leve infiltrado inflamatorio mononuclear en dermis. Se reconocen anexos cutáneos remanentes.

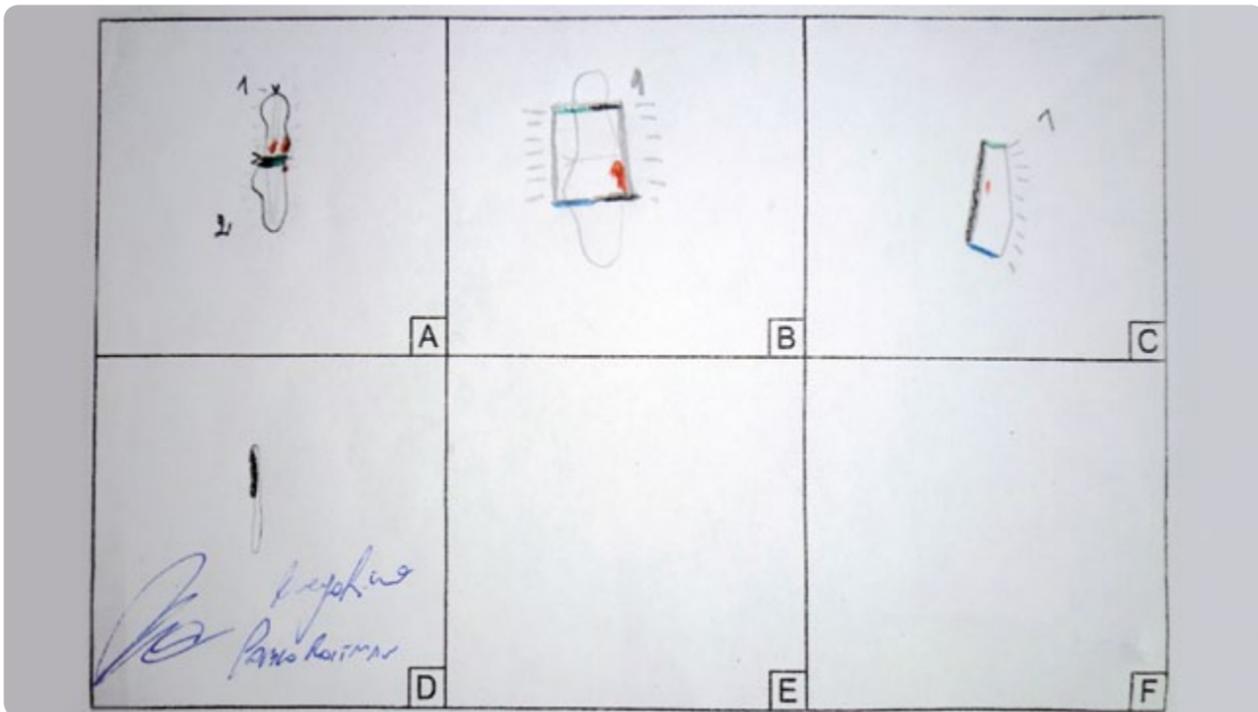


Figura 4. Mapa quirúrgico de la CMM. En rojo se efectúa la marcación de los sitios de márgenes positivos evaluados al microscopio (A) **Primer** estadio: Con lápiz rojo se marcan sectores de positividad (persistencia tumoral) tanto en profundidad como en superficie (epitelio). (B) **Segundo** estadio: Positividad marcado con lápiz rojo (C) **Tercer** estadio: Positividad en profundidad marcado con lápiz rojo. (D) **Cuarto** estadio: Negatividad tumoral. Márgenes libres.

la evaluación de márgenes por congelación (Figura 2). Se constató la persistencia de células tumorales tanto en superficie (epitelio) como en profundidad (Figura 3 y 4). Se efectúa un segundo y hasta un tercer estadio, con márgenes comprometidos por el tumor (Figura 4 y 5). En un cuarto estadio finalmente se logró márgenes libres (Figura 6 y 7). El defecto final de 32 x 16 mm fue reparado afrontando los bordes. El paciente queda en control oncodermatológico.

COMENTARIOS

En relación a la biopsia previa se destaca su importancia, dado que nos informa las características histológicas de mayor agresividad y esto permite un mejor abordaje terapéutico. Sin embargo, es frecuente observar casos de pacientes que con el diagnóstico clínico de CBC (sin biopsia previa), son tratados mediante escisiones amplias, justificado en la intención de simplificar el tratamiento, obteniendo el diagnóstico y la resolución de la patología en un mismo tiempo. Esto aumenta la tasa de persistencia tumoral y/o recidivas locales. Entonces, es aconsejable siempre tener una biopsia previa antes de realizar un procedimiento quirúrgico. Esta recomendación toma mayor importancia cuando la localización de la lesión es en el rostro.

Otro aspecto a considerar es que aunque al examinar la cicatriz posquirúrgica no se evidencie lesión tumoral residual, si un estudio histológico nos informa márgenes comprometidos, no podemos asegurar que el paciente esté curado.

En este caso clínico, si bien el estudio histopatológico inicial informa márgenes comprometidos en superficie, no tenemos la posibilidad de conocer con exactitud la localización de esa persistencia en el paciente. Es por esto que en el primer estadio de la CMM se debió extirpar la totalidad de la cicatriz en superficie y en profundidad.

En el estudio histopatológico convencional, el patólogo examina el 1 % o menos de la muestra remitida, esto indica que se controla ese mismo porcentaje de los márgenes (5).

La CMM en cambio, controla el 100% de los márgenes y como se realiza el mapeo de la muestra permite, en caso de haber persistencia tumoral, conocer su localización exacta en el paciente. La presencia de una cicatriz

obstaculiza el examen físico y retrasa el diagnóstico de una posible recidiva y o persistencia tumoral. Además, produce atrapamiento de células malignas y favorece su extensión en profundidad, al interferir en la migración celular hacia la superficie. Por otro lado, en las recidivas o persistencias tumorales es frecuente encontrar patrones histológicos más infiltrativos que el tumor primario (6).

En el tratamiento del cáncer de piel se recomienda realizar la mejor opción terapéutica en primera instancia para lograr una mayor tasa de curación.

La CMM al estudiar el 100% de los márgenes de la pieza quirúrgica, pone en evidencia la localización exacta de células malignas residuales, lo que permite un seguimiento topográfico con escisiones quirúrgicas seriadas bajo el control microscópico, hasta encontrar márgenes libres (3).

En este caso, el tumor es considerado de alto riesgo por su localización en región preauricular, histología infiltrativa y por haber sido previamente tratado. La CMM requirió 4 estadios para lograr márgenes libres, marcando una mayor extensión subclínica del tumor que se pone en evidencia en el importante tamaño del defecto final (Figura 6).

En el carcinoma basocelular de "alto riesgo", la primera indicación es la cirugía micrográfica de Mohs.

Verruplant Laca

ÁCIDO SALICÍLICO 24%

Ahora, el tratamiento de las verrugas es más
SIMPLE Y EFECTIVO



nuevo



Vocación científica. Compromiso social.

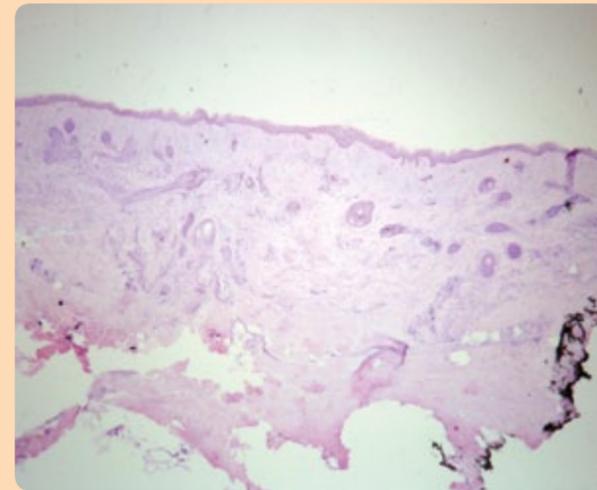


Figura 5. Corte de congelación teñido con HyE (4x). Las secciones histológicas en la vista panorámica muestran cordones y lóbulos de células basaloideas con empalizada periférica neta, que se disponen en la dermis reticular paralelos a la epidermis suprayacente sin tener relación de continuidad con la misma. Margen de resección lateral (marcado con tinta china) libre de lesión.

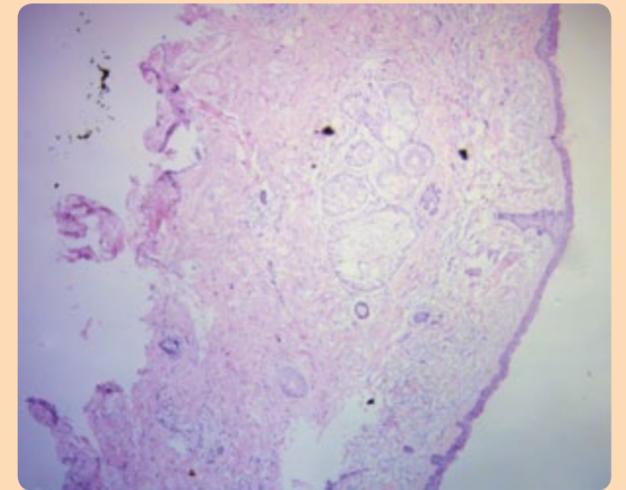


Figura 7. Corte por congelación coloreado con HyE (x4) de retoma (D) libre de lesión. Las secciones histológicas muestran epidermis conservada. Dermis libre de lesión, con ocasionales anexos cutáneos. Margen lateral de resección pintado con tinta china.



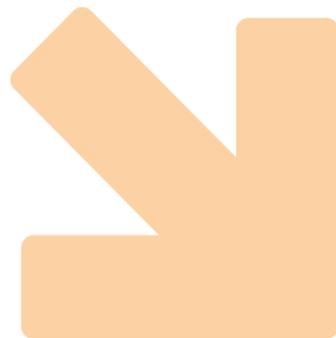
Figura 6 . Defecto final luego de 4 estadios en la CMM.

Referencias

1. Walling, HW; Fosko, SW; Geraminejad, PA; Whitaker, DC, et al Aggressive basal cell carcinoma: Presentation, pathogenesis, and management. *Cancer Metastasis Rev.* 2004; 23: 389-402.
2. Wood, LD; Ammirati, CT: An Overview of Mohs Micrographic Surgery for the Treatment of Basal Cell Carcinoma. *Dermatol Clin.* 2011; 29: 153-160.
3. Galimberti, G; Pontón Montaña, A; Ferrario, D; Kowalczuk, A y colab. Cirugía micrográfica de Mohs en el tratamiento de carcinoma basocelular. *Actas Dermosifiliogr.* 2010; 101: 853-857.
4. Galimberti G; Ferrario D: Indicaciones de la cirugía micrográfica de Mohs. *Piel.* 2012; 27: 98-101.
5. Lane, JE., Kent, DE. (2005). Surgical margins in the treatment of nonmelanoma skin cancer and Mohs micrographic surgery. *Curr surg*, 62: 518-526.
6. Bogdanov-Berezovsky, A; Cohen, A.D; Glesinger, R; Cagnano, E; Krieger, Y; Rosenberg, L: Risk factors for incomplete excision of basal cell carcinomas. *Acta Derm Venereol.* 2004; 84: 44-47.

“ Si no hay contradicción no hay evolución, no hay mañana. ”

Hegel



Fibrosis Sistémica Nefrogénica no asociada a contraste con gadolinio

Autores

/ Fernández Bussy, Ramón (h)¹
/ Vadala, Virginia²
/ Piccirilli, Gustavo³
/ Silvina, Cidone⁴
/ Fernández Bussy, Ramon A.⁵

Palabras claves

*Fibrosis Sistémica
Nefrogénica, plasmaféresis,
insuficiencia renal*

RESUMEN

La Fibrosis Sistémica Nefrogénica es un trastorno sistémico infrecuente. Aparece exclusivamente en pacientes con insuficiencia renal. Se manifiesta con lesiones esclerodermiformes y generalmente se asocia a contrastes de gadolinio. El riesgo de padecer este cuadro en un paciente sin antecedente a exposición a gadolinio es de 1,13%-3,4% de manera que resulta una patología infrecuente.

Se presenta un caso de un paciente de 35 años de edad, femenino, derivada por el servicio de nefrología por presentar un cuadro de infiltración cutánea progresiva de ambos miembros inferiores y miembros superiores.

Educandonos. 2016; 2: 18-21.

¹ Docente Adscripto, Dermatología, Universidad Nacional de Rosario

² Alumno Carrera de Especialista en Dermatología, Universidad Nacional de Rosario

³ Jefe de Trabajos Prácticos, Dermatología, Universidad Nacional de Rosario

⁴ Patólogo. Servicio de Dermatología Hospital Centenario de Rosario

⁵ Profesor Titular y Director de la Carrera de Especialista en Dermatología, Universidad Nacional de Rosario. Jefe de servicio del servicio

INTRODUCCIÓN

La Fibrosis Sistémica Nefrogénica (FSN) es un trastorno sistémico infrecuente y adquirido que aparece exclusivamente en pacientes con insuficiencia renal, en la mayoría de las ocasiones en aquellos que se encuentran en diálisis y que se han expuesto a contrastes basados en gadolinio (GL) (1). Se presenta el caso de una paciente de 35 años con este cuadro.

CASO CLÍNICO

Mujer de 35 años de edad, en diálisis desde hace 4 años con antecedente de lupus eritematoso sistémico, síndrome antifosfolípidos y glomerulonefritis lúpica grado IV, medicada por el servicio de nefrología con eritropoyetina 10000 U, ácido Acetilsalicílico 100mgrs, Prednisona 20mg, carbonato de sevelámero (renvela), hidroxycloquina 400mgrs/día, Paricalcitol y Tiosulfato. Se interconsultó con el servicio de dermatología por presentar un cuadro de induración de los miembros.

Al examen físico se observó una infiltración cutánea progresiva, de más de un año de evolución de ambos miembros inferiores y en menor medida, miembros superiores, acompañado de dolor, prurito ocasional y rigidez articular a nivel de miembros inferiores. Al examen ocular se observó en ambos ojos, placas amarillentas en las escleras (Figura 1-2-3). El análisis de sangre evidenció lo siguiente: Hto 28, Hb 9.2, GB 8940, TGP 22, K 5.4, Ca 10.8, P6.8, PTH 705, Creatinemia 8.8, Albuminemia 3.95, ferritina 1374, Ferremia 66, %sat transferrina 32.9%.

Se realiza biopsia de cara anterior de la pierna, que informó engrosamiento de haces de colágeno, fibrosis dérmica y de tabiques interlobulares de hipodermis con presencia de fibroblastos reactivos junto a otros elementos fusados de mayor tamaño con citoplasma acidófilo (mioblastos). Se constata también, atrapamiento de los lobulillos adiposos y focos de calcificación distrófica intersticial y de paredes arteriales en hipodermis y unión dermo-hipodérmica, con hipertrofia de paredes vasculares e hiperplasia endotelial en sectores (Figura 4). Con técnica de inmunohistoquímica, se observa positividad para CD34 en las células estromales.

Con la clínica, la histopatología e inmunohistoquímica, se llega al diagnóstico de Fibrosis Sistémica Nefrogénica.



Figura 1. Induración leñosa y retracción de las articulaciones de los dedos.



Figura 2. Placas induradas, con edema e induración leñosa.



Figura 3. Placas amarillentas en las escleras.

Correspondencia

Ramón Fernández Bussy (h)
E-mail: ramonfbussy@hotmail.com
Hospital Centenario de Rosario

Se instauró tratamiento con plasmaféresis 2 veces por semana por 10 sesiones, acompañado de rehabilitación por fisioterapia con mejoría en la amplitud de sus movimientos, más marcado en miembro superiores y disminución de la infiltración cutánea.

COMENTARIOS

La Fibrosis Sistémica Nefrogénica fue identificada en 1997 (2) y publicada en el año 2000 (3). Además de la exposición a contrastes basados en gadolinio, se han descrito otros factores predisponentes tales como hiperfosfatemia, eritropoyetina y calcio sérico elevado,

anormalidades metabólicas de hierro y acidosis metabólica, hemodiálisis, estados proinflamatorios (cirugía, fenómenos trombóticos.) (4, 6). El riesgo de padecer una FSN en pacientes que no han sido expuestos a contrastes basados en GL ha sido comunicado en un rango que va de 1.13 al 3.4%, por lo que es una entidad poco frecuente (7). En nuestro caso, se realizó una revisión completa de toda su historia clínica y no se encontró antecedente de exposición a contrastes.

Suele presentarse de forma simétrica en extremidades superiores e inferiores.

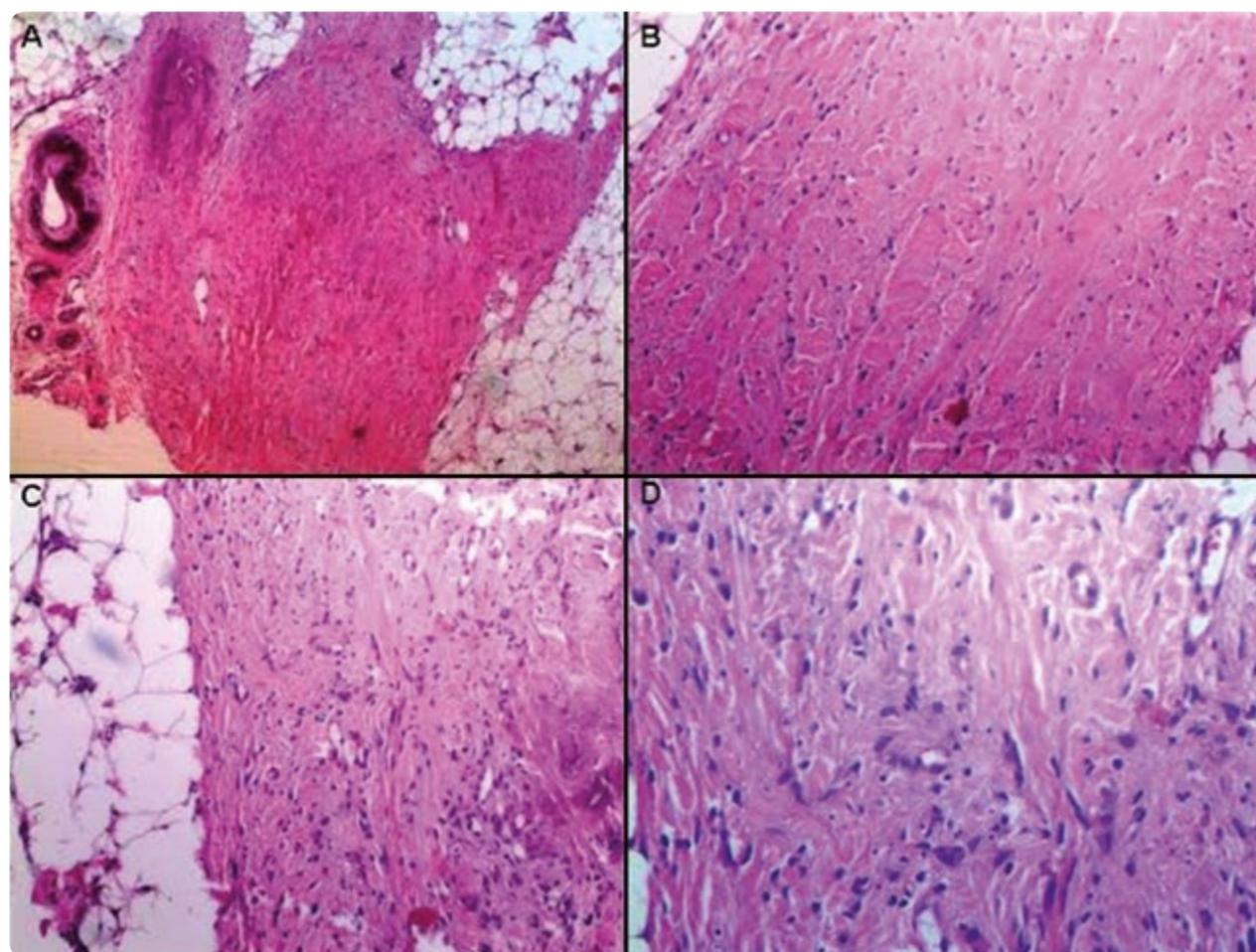


Figura 4.

A: Vista panorámica (5X) con coloración de H-E de la unión dermoepidérmica con fibrosis engrosamiento de los haces de colágeno, calcificación intersticial y de paredes vasculares.

B: Vista a 10X con coloración de H-E fibrosis dérmica profunda, Hialinización y engrosamiento de los haces de colágeno e incremento de la celularidad.

C: Vista panorámica (5X) con coloración de H-E de la unión dermoepidérmica con fibrosis engrosamiento de los haces de colágeno, calcificación intersticial e incremento de la celularidad.

D: Vista 20X con coloración de H-E con fibrosis dérmica con fibrosis engrosamiento del colágeno, incremento de la celularidad, presencia de elementos ahusados, reactivos y estrellados (cd34 +).

Se manifiesta con pápulas o nódulos eritematosos o color piel que coalescen hasta formar placas infiltradas, con edema e induración leñosa progresiva. Con el tiempo, la piel adquiere un aspecto en empedrado o piel de naranja (8). En algunos casos, los pacientes tienen una evolución rápidamente progresiva, pudiendo incluso llevar a rigidez articular e incapacidad para deambular.

El diagnóstico diferencial debe plantearse con: esclerodermia, Morfea, Amiloidosis, Escleromixedema, Fascitis Eosinofílica, Liqueur escleroso y atrófico (8, 11).

El diagnóstico de la NSF se basa en la clínica y hallazgos histopatológicos compatibles en el contexto de insuficiencia renal. Girardi et al. han desarrollado un sistema de puntuación que incluye datos clínicos e histopatológicos para facilitar la evaluación y diagnóstico de pacientes con sospecha de NSF. Los criterios histopatológicos son: celularidad dérmica aumentada, CD34+, presencia de paquetes de colágeno grueso y fino, fibras elásticas preservadas, compromiso septal y metaplasia ósea. Dentro de las manifestaciones clínicas se incluyen en Criterios Mayores: placas parcheadas, contractura articulares, empedrado (cobblestoning), Marcada Induración (Piel de Naranja). Criterios Menores: placas superficiales, pápulas dérmicas y la presencia de placas escleras (10).

No existe tratamiento efectivo para la FSN. Entre las alternativas terapéuticas empleadas se encuentran los Corticoides (tópicos y sistémicos), ciclofosfamida, psoralenos orales más radiación ultravioleta A (PUVA), rituximab / alefacept, talidomida, calcipotriol, inmunoglobulinas EV, fotoquimioterapia extracorpórea, plasmaféresis y fisioterapia, siendo ésta última esencial para minimizar la morbilidad debida al compromiso de las articulaciones (11, 12, 13).

Se ha sugerido que la plasmaféresis induce una disminución en los niveles de TGF- β (factor de crecimiento transformante beta) que es una citocina profibrótica. Los altos niveles de expresión de TGF- β 1 sugieren que la activación de la vía de TGF- β 1 podrían ser responsables de la notable fibrosis del tejido en la NSF. Por lo que la plasmaféresis se utilizaría para reducir los niveles de plasmáticos TGF- β 1, bloqueando así la fisiopatología de la enfermedad (14, 15).

En definitiva, se presenta un caso de FSN, entidad poco frecuente, que cumple con todos los criterios diagnósticos descritos en la literatura y no esta asociado a contrastes con GL. El dermatólogo debe estar alerta con este diagnóstico ante cuadros esclerodermiformes en pacientes con insuficiencia renal crónica.

Referencias

1. Elmholdt TR, Olesen AB, Jørgensen B, Kvist S, et al. Nephrogenic systemic fibrosis in denmark- a nationwide investigation. *PLoS One*. 2013; 8: 1-6.
2. From the Centers for Disease Control and Prevention. Fibrosing skin condition among patients with renal disease-United States and Europe, 1997-2002. *JAMA*. 2002; 287: 838.
3. Cowper SE, Robin HS, Steinberg SM, Su LD, et al. Scleromyxoedema-like cutaneous diseases in renal-dialysis patients. *Lancet*. 2000; 356: 1000-1001.
4. Zou Z, Zhang HL, Roditi GH, Leiner T, et al. Nephrogenic systemic fibrosis: review of 370 biopsy-confirmed cases. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2011; 4: 1206-1216.
5. Tamarro A, Narcisi A, Tuchinda P, Sina B. Nephrogenic systemic fibrosis following gadolinium administration. *Cutis*. 2015; 96:E23-5.
6. Goveia M, Chan BP, Patel PR. Evaluating the role of recombinant erythropoietin in nephrogenic systemic fibrosis. *J Am Acad Dermatol*. 2007; 57: 725-727.
7. Gagnon AL, Desai T. Dermatological diseases in patients with chronic kidney disease. *J Nephropathol*. 2013; 2: 104-109.
8. Robles-Mendez JC, Vazquez-Martinez O, Ocampo-Candiani J. Skin manifestations of chronic kidney disease. *Actas Dermosifiliogr*. 2015; 106: 609-622.
9. Kaewlai R, Abujudeh H. Nephrogenic systemic fibrosis. *Am J Roentgenol*. 2012; 199: 17-23.
10. Girardi M, Kay J, Elston DM, Leboit PE, et al. Nephrogenic systemic fibrosis: clinicopathological definition and workup recommendations. *J Am Acad Dermatol*. 2011; 65: 1095-1106.
11. Igreja AC, Mesquita Kde C, Cowper SE, Costa IM. Nephrogenic systemic fibrosis: concepts and perspectives. *An Bras Dermatol*. 2012; 87: 597-607.
12. Poisson JL, Low A, Park YA. The treatment of nephrogenic systemic fibrosis with therapeutic plasma exchange. *J Clin Apher*. 2013; 28: 317-320.
13. Chopra T, Kandukurti K, Shah S, Ahmed R, Panesar M. Understanding nephrogenic systemic fibrosis. *Int J Nephrol*. 2012; 2012: 1-14.
14. Aires NB, Sotto MN, Nico MM. Nephrogenic fibrosing dermatopathy: report of two cases. *Acta Derm Venereol*. 2007; 87:521-524.
15. Ustuner P, Kose OK, Gulec AT, Ozen O. A moderate response to plasmapheresis in nephrogenic systemic fibrosis. *Clinics and Practice*. 2011; 1: 24.

“Obedeced más a los que enseñan que a los que mandan.”

San Agustín

Micosis fungoide juvenil: reporte de un caso y revisión de la literatura

Autores

/ Juárez Villanueva, Lucía Inés¹
/ Monti, Florencia Carla¹
/ Mainardi, Claudio²
/ Kurpis, María³
/ Ruíz Lascano, Alejandro⁴

Palabras claves

Micosis fungoide, adolescentes, fototerapia

RESUMEN

La Micosis fungoide constituye el linfoma cutáneo primario más frecuente. Se presenta típicamente en adultos entre la 5ta y 6ta década de la vida; sin embargo, se han comunicado casos en edades más tempranas. En niños y adolescentes suele diagnosticarse en los estadios iniciales de la enfermedad, lo que determina un muy buen pronóstico. Presentamos un caso de una paciente de 14 años con micosis fungoide con historia previa de dermatitis crónica, que respondió favorablemente al tratamiento con Ultravioleta B de banda angosta.

Educandonos. 2016; 2: 22-28.

¹ Residente de Dermatología

Alumna Carrera Especialista en Dermatología Universidad Católica de Córdoba

² Médico de Planta. Docente Carrera Especialista en Dermatología Universidad Católica de Córdoba

³ Jefa del Servicio de Anatomía Patológica

⁴ Jefe del Servicio de Dermatología

Director Carrera Especialista en Dermatología Universidad Católica de Córdoba

INTRODUCCIÓN

La micosis fungoide (MF) representa el linfoma cutáneo primario de células T más frecuente, presentándose de forma característica entre los 55- 60 años de edad, más comúnmente en varones. En niños, predominan las lesiones en estadios iniciales, lo que determina un mejor pronóstico (1, 2).

A continuación presentamos el caso de una joven de 14 años que presentaba una dermatitis de varios años de evolución.

CASO CLÍNICO

Joven de sexo femenino, de 14 años de edad, sin antecedentes personales patológicos, que fue derivada a nuestro servicio para una segunda opinión de una dermatitis de 4 años de evolución. La misma comenzó con una mácula hipopigmentada localizada en cara posterior de muslo izquierdo, luego se agregaron placas eritematosas, pruriginosas en los meses previos a la consulta. Fue tratada con corticoides tópicos y cremas humectantes. La paciente refería una leve mejoría de las lesiones durante los meses de verano con prurito ocasional. **Tenía biopsias previas:** una primera realizada en el año 2011 obtenida de una lesión macular con una histopatología compatible con dermatitis liquenoide; otra más reciente, realizada en nuestra institución en el 2014, que revelaba una dermatitis perivascular y difusa con exocitosis y ocasionales linfocitos macrocarióticos de inmunofenotipo T.

Al examen físico se objetivaron máculas hipocrómicas que comprometían tanto miembros superiores como inferiores (Figuras 1, 2 y 3). Además, tenía lesiones eritematoescamosas ligeramente sobreelevadas en dorso de brazos y región dorsal. En cara interna de brazo derecho se destacaba una placa color pardusca (Figuras 4 y 5).

No se palpaban adenopatías.

Con diagnóstico presuntivo de parapsoriasis a grandes placas vs micosis fungoide vs eccema crónico, se decidió repetir biopsias de piel de distintas lesiones (mapeo) con histopatología y estudio inmunohistoquímico. **También se solicitó un laboratorio** con hemograma, función renal y hepática, ionograma, eritrosedimentación y LDH, hallándose todos los resultados dentro de los parámetros normales. **El estudio histopatológico**



Figura 1, 2 y 3. Se observan máculas hipocrómicas en miembros inferiores y glúteos

Correspondencia

Lucía Inés Juárez Villanueva

Email: luciajuarezvillanueva@gmail.com

Hospital Privado Universitario de Córdoba

Naciones Unidas 346, Córdoba, Argentina

Teléfono: (+54 351) 468 8810



Figura 4 y 5. Placas eritematodescamativas que comprometen miembros superiores e inferiores.

mostró un infiltrado constituido por linfocitos atípicos con macrocaricosis, núcleos cerebriformes, con marcado epidermotropismo; en epidermis ligera paraqueratosis y espongiosis leve. La inmunohistoquímica evidenció un predominio de linfocitos CD 3+ y CD 4+ con un coeficiente de proliferación (Ki 67) del 25% (Figuras 6 y 7). Se abordó al diagnóstico de linfoma cutáneo de células T, variedad, micosis fungoide. Se realizó estadificación con TAC toraco-abdomino-pelviana que no evidenció alteraciones. Se estadificó como Estadio IB según la clasificación de la Organización Europea de Investigación y tratamiento del Cáncer. (EORTC). Se decidió comenzar tratamiento con fototerapia, UVB banda angosta, realizando 30 sesiones con buena tolerancia y gran mejoría clínica de las lesiones. (Figura 8). Se realizaron biopsias de control, inmediatamente luego de finalizar los ciclos de fototerapia y luego a los 6 meses, que no informaron linfoma residual.

La **Micosis fungoide** constituye el linfoma cutáneo primario más frecuente. Se presenta típicamente en adultos entre la 5ta y 6ta década de la vida.

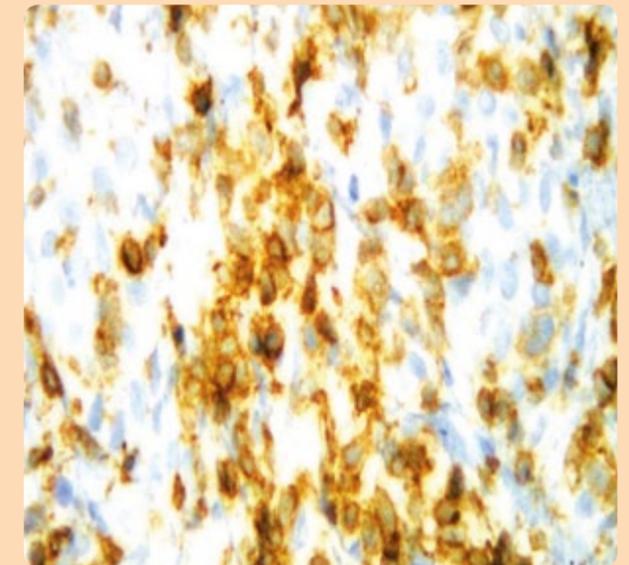
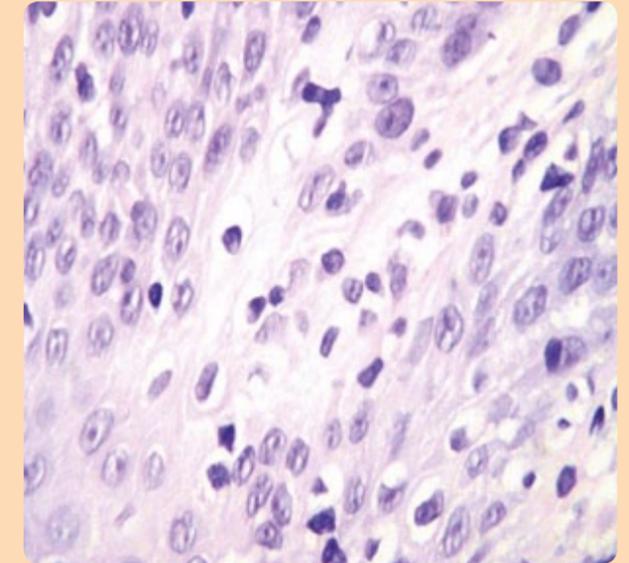


Figura 6. (H-E,20 X) A la izquierda: Se observa epidermis con epidermotropismo. Se destaca un linfocito atípico y un queratinocito.

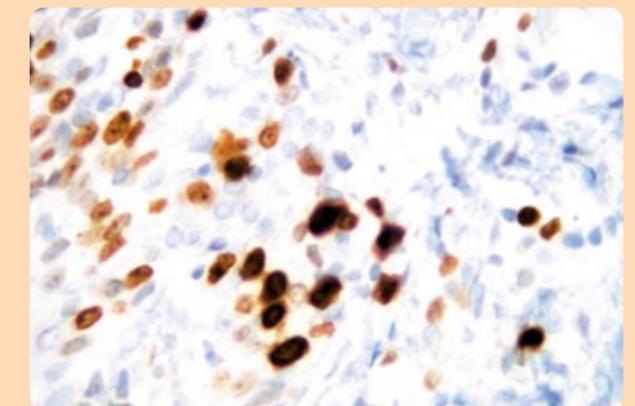


Figura 7. 40X: El Ki67 fue positivo en un 25%.



Figura 8. Control posterior al tratamiento con UVB de banda angosta. Se observa una mejoría significativa de las lesiones.

Tabla 1. Algoritmo para el diagnóstico temprano de MF

Crterios	Puntuación
CLÍNICOS	
Básicos: Máculas o placas progresivas y/o persistentes	2 puntos: Criterio básico + 2 adicionales
Adicionales: 1. Localización en zonas no expuestas 2. Variación de forma y tamaño 3. Poiquilodermia	1 punto: Criterio básico + 1 adicional
HISTOPATOLÓGICO	
Básicos: Infiltrado linfocítico superficial	2 puntos: Criterio básico + 2 adicionales
Adicionales: 1. Epidermotropismo sin espongiosis 2. Linfocitos atípicos	1 punto: Criterio básico + adicional
BIOLOGÍA MOLECULAR	
1. Reordenamiento clonal del gen del TCR	1 punto por clonalidad
INMUNOPATOLOGÍA	
1. <50% células T CD2+, CD3 +, y/o CD5 + 2. <10% células T CD7+ 3. Discordancia dermo/epidérmica de células T CD2, CD3, CD5 o CD7	1 punto para uno o más criterios

MF: *Mycosis fungoides*; TCR: receptor de células T

Se requieren un total de 4 puntos para el diagnóstico de MF basados en cualquier combinación de puntos (clínica, histopatología, biología molecular e inmunopatológicos).

Algoritmo para el diagnóstico de MF en estadio temprano. Adaptado de Pimpinelli N, Olsen EA, Santucci M, et al. Defining early mycosis fungoides. *J Am Acad Dermatol.* 2005, 53 (6): 1053-63

COMENTARIOS

Los linfomas cutáneos primarios (LCP) son proliferaciones de linfocitos T o B neoplásicos y de linfocitos citotóxicos (NK). Se definen como "linfomas no-Hodgkin" que se presentan en la piel sin evidencia de enfermedad extracutánea al momento del diagnóstico (3).

La incidencia mundial anual estimada es de 0,5 a 1 x 100.000 habitantes, con un aumento constante en las últimas décadas. En los Estados Unidos es de 6.4 por 1.000.000 por año en adultos, aunque en niños aún no ha sido bien establecida. En nuestro país la incidencia es desconocida. Recientemente Andrade y col. infirieron una tasa de incidencia de LCP en la Argentina de aproximadamente- 0.5 – 0.8 x 100.000 habitantes, siendo la micosis fungoide el linfoma cutáneo primario más frecuente en un 74.6% (4), lo cual se corresponde con lo hallado en la bibliografía mundial.

Boulos y col a partir de una base de datos de 1902 pacientes con MF/Sezary, reportaron que sólo el 2% de todas las MF eran de inicio juvenil, es decir antes de los 20 años (1). La incidencia total varía del 5 al 16% de acuerdo a los distintos reportes (5, 6). En adultos es dos veces más frecuente en hombres que en mujeres, mientras que en menores de 20 años no se ha reportado mayor prevalencia de un sexo sobre otro.

La etiopatogenia es muy compleja. Se la ha asociado a factores genéticos, hallándose HLA-DQB1, HLA-DRB1 en la MF familiar; ambientales, reconociéndose un aumento del riesgo de MF en los trabajadores expuestos a cerámica, vidrio y pulpa de papel; e inmunológicos. Se ha postulado que una estimulación antigénica crónica (por ejemplo; infecciones por Virus HTLV 1, Epstein Barr, Herpes simple, CMV, *Staphylococcus aureus*) junto a factores laborales y otras dermatosis crónicas, como es el caso de nuestra paciente, (dermatitis atópica, de contacto o psoriasis) generarían una reacción inflamatoria inicial en la epidermis que desencadenaría la proliferación de linfocitos clonales T malignos (7).

Clínicamente, la enfermedad se presenta y evoluciona en distintos estadios: 1) mácula o parche 2) placa infiltrada y 3) tumor. En niños es más frecuente la presentación en estadios iniciales de máculas (8). Éstas son eritematodescamativas, aparecen en sitios no expuestos como glúteos, tronco, caderas e intertrigos.

Pueden ser pruriginosas o no. Pueden resolver de forma espontánea sin dejar cicatriz. La forma clínica hipopigmentada es habitual en esta población, sin embargo, la forma clásica es la más frecuente, como en el caso de nuestra paciente (9 - 12).

Las lesiones en placas pueden ser de novo o evolucionar desde un estadio macular. Suelen ser infiltradas, descamativas de color rojo oscuro. La etapa tumoral de la MF se presenta como múltiples nódulos pardo rojizos que pueden ulcerarse, con predilección en cara y pliegues.

Se trata de una enfermedad de difícil diagnóstico. Pueden pasar hasta 6.1 años entre la aparición de las lesiones cutáneas y el diagnóstico correcto. Esto se debe a múltiples causas, entre ellas: la poca frecuencia de la patología, la similitud clínica que presenta con otras enfermedades inflamatorias benignas (13-15) (como lo ocurrido con nuestra paciente), la remisión parcial que puede presentar con la aplicación tópica de corticoides destinados al tratamiento de dichas dermatosis, y al curso crónico-prolongado y no agresivo que presenta en la edad pediátrica. Block y col encontraron que de 38 pacientes con diagnóstico clínico e histopatológico de MF, 33 iniciaban como una dermatitis crónica benigna.

Frente a esta dificultad diagnóstica en el año 2005, la Sociedad Internacional para el Linfoma cutáneo (ISCL) elaboró un algoritmo para el diagnóstico de la MF temprana que incluía una integración holística de la clínica, histopatología, inmunopatología y las características de la biología molecular. (Tabla 1)

Los hallazgos histopatológicos de las MF incluyen un infiltrado linfocitario dispuesto en banda a lo largo de la dermis papilar, con epidermotropismo y con tendencia de estos linfocitos intraepidérmicos a agruparse, constituyendo los microabscesos de Pautrier.

La inmunohistoquímica clásicamente muestra un perfil de linfocitos T helper del tipo CD2+, CD3+, CD4+, CD5+ y CD45RO+ coincidente con la inmunomarcación de nuestra paciente que fue de CD3+, CD4+, CD20-, CD30-, CD8-. Sin embargo, se ha visto un predominio fenotípico de linfocitos citotóxicos CD8+ en MF de inicio en la juventud con una mayor asociación a la forma clínica hipopigmentada.

Los factores pronósticos, al igual que en la edad adulta, incluyen: la extensión de la enfermedad, la edad de inicio, el estadio avanzado al momento del diagnóstico, el valor elevado de la enzima lactato deshidrogenasa y Beta 2 microglobulina, la forma foliculotrópica y la transformación a células grandes (16). Al igual que en nuestra paciente, en las distintas series de casos, el estadio más frecuente de MF al momento del diagnóstico fue de IB (56% de 34 pacientes y 75% de 36 pacientes, según lo publicado tanto por Boulus y col como por Nanda y col respectivamente) (1, 17). Se ha demostrado que los pacientes en estadio temprano al momento del diagnóstico, presentan una sobrevida similar al de la población normal.

La elección del tratamiento de la MF en niños sigue los mismos lineamientos que en adultos. Se basa principalmente en el estadio de presentación de la enfermedad y en la expectativa de vida que presentan estos pacientes. Las terapias dirigidas a la piel son las de elección para este grupo (18). Las distintas series de casos reportan el uso de emolientes y corticoides tópicos en la mayoría de los pacientes. La fototerapia es el tratamiento de elección (19, 20). Se ha comprobado que la fototerapia UVB de banda angosta representa un tratamiento seguro y efectivo con un grado de respuesta de hasta el 81% en los pacientes jóvenes según la serie de 34 casos publicada por Boulus y col, produciendo un mayor efecto supresor en el sistema inmune comparado con otras formas de fototerapia (1). Nuestra paciente realizó 30 sesiones de fototerapia sin presentar efectos adversos a la misma y con muy buena evolución de las lesiones clínicas. Las biopsias de control no presentaban linfoma residual y hasta el momento (1 año más tarde) se encuentra en remisión.

Para concluir, la micosis fungoide constituye un tumor poco frecuente en la infancia y en la adolescencia pero con muy buen pronóstico si se diagnostica en estadios tempranos. Nuestro objetivo fue presentar una MF en una paciente adolescente con excelente respuesta a la terapéutica con UVB de banda angosta y destacar la importancia del seguimiento clínico e histopatológico de dermatitis crónicas de apariencia benignas para arribar al diagnóstico correcto y oportuno de modo de poder brindar un tratamiento eficaz y seguro para esta patología.

Referencias

- Boulos S, Vaid R, Aladily TN, Ivan DS, et al. Clinical presentation, immunopathology, and treatment of juvenile-onset mycosis fungoides: A case series of 34 patients. *J Am Acad Dermatol*. 2014; 71: 1117-1126.
- Arcila PM, Valencia OJ, Velásquez MM. Micosis fungoides en niños. *Rev Asoc Colomb Dermatol*. 2010; 18: 60-66
- Rueda X, Cortes C. Linfomas Cutáneos. *Rev. Asoc Dermatol*. 2008; 16: 143-158.
- Andrade JH, Meiss R, Chuit R, Abeldaño A. Linfomas cutáneos primarios en la República Argentina. *Bol. Acad. Nac. Med. B. Aires*. 2104, 92; 81-91.
- Zackheim HS, McCalmont TH, Deanovic FW, Odom RB. Mycosis fungoides with onset before 20 years of age. *J Am Acad Dermatol*. 1997; 36: 557-5562.
- Wain EM, Orchard GE, Whittaker SJ, Spittle MS, et al. Outcome in 34 patients with juvenile-onset mycosis fungoides: a clinical, immunophenotypic, and molecular study. *Cancer*. 2003; 98: 2282-2290.
- Sanches Jr JA, Zavaloni C, Neto CF. Processos linfoproliferativos da pele. Parte 2 – linfomas cutâneos de células T e de células NK. *An. Bras. Dermatol*. 2006, 81; 7-23.
- Velásquez González E, Lome Maldonado C, Aguirre González JD, Caballero Centeno AM. Linfoma cutáneo primario tipo micosis fungoide con epidermotropismo en fase tumoral sin afectación sistémica. *Rev Cent Dermatol Pasqua*. 2011, 20; 12-17.
- Singht ZN, Tretiakova MS, Shea CR, Petronic-Rosic VM. Decreased CD117 expression in hypopigmented mycosis fungoides correlates with hypomelanosis lessons learned from vitiligo. *Mod Pathol* 2006, 19: 1255.
- Yuste Chaves M, Sánchez Estella J, Santos Durán JC, Alonso San Pablo T, y colab.. Micosis fungoides hipocrómica en la infancia. *Med Cutan Iber Lat Am* 2007, 35: 306-309.
- Castano E, Glick S, Wolgast L, Naeem R, et al. Hypopigmented mycosis fungoides in childhood and adolescence: a long-term retrospective study. *J Cutan Pathol*. 2013, 40: 924-934.
- Furlan FC, Sanches JA. Hypopigmented mycosis fungoides: A review of its clinical features and pathophysiology. *An Bras Dermatol*. 2013, 88: 954-960.
- Block JB, Edgcomb J, Eisen A, Van Scott EJ. Mycosis fungoides. Natural History and Aspects of Its Relationship to Other Malignant Lymphomas. *A J Med*. 1963, 34: 228-235
- Oschlies I, Klapper W. Mycosis fungoides or inflammatory dermatitis. Differential diagnosis between early lymphoma and inflammation in skin biopsies. *Pathologe*. 2013, 34:215-224.
- Pimpinelli N, Olsen EA, Santucci M, et al. Defining early mycosis fungoides. *J Am Acad Dermatol*. 2005, 53: 1053-1063.
- Saettoni A, Bravo F. Micosis Fungoides en un adulto joven. *Dermatología Perú*. 1997, 7: 123-127.
- Nanda A, AlSaleh QA, Al-Ajmi H, Eikashlan M, et al. Mycosis fungoides in Arab children and adolescents: a case report of 36 patients from Kuwait. *Pediatr Dermatol*. 2010, 27: 607-6013.
- Jawed SI, Myskowski PL, Horwitz S, Moskowitz A, et al. Primary cutaneous T-cell lymphoma (mycosis fungoides and Sézary syndrome). *J Am Acad Dermatol*. 2014, 70: 223-240.
- Koh MJ y Chong WS. Narrow-band ultraviolet B phototherapy for mycosis fungoides in children. *Clin Exp Dermatol*. 2014, 39: 474-478.
- Man I, Crombie IK, Dawe RS, Ibbotson SH and Ferguson J. The photocarcinogenic risk of narrowband UVB (TL-01) phototherapy: early follow-up data. *Br J Dermatol*. 2005, 152: 755-757.

LICEND

IVERMECTINA TÓPICA

EL FIN DE LA PEDICULOSIS Y DE LA ESCABIOSIS

Eficacia, Tolerancia y Seguridad



Cassará

Vocación científica. Compromiso social.

Enfermedad de Paget extramamaria perianal

Un desafío diagnóstico y terapéutico

Autores

/ Baquero Rey, Jenny¹
/ Capellato, Noelia²
/ Torre, Ana Clara³
/ Galimberti, Ricardo Luis⁴

Palabras claves

Enfermedad de Paget extramamaria, Imiquimod

RESUMEN

La enfermedad de Paget extramamaria es una enfermedad neoplásica infrecuente que afecta principalmente a mujeres ancianas y compromete la región vulvar y anogenital. Su presencia se relaciona con un adenocarcinoma intraepidérmico de diferenciación apocrina. Se clasifica en primaria cuando se origina en la epidermis y secundaria cuando se asocia a un adenocarcinoma de un órgano contiguo que se extiende a la epidermis. Se comunica el caso de una paciente con diagnóstico de enfermedad de Paget extramamaria primaria con compromiso perianal, la que presentó muy buena respuesta al tratamiento con imiquimod.

Educandonos. 2016; 2: 30-35.

¹ Médica becario*

² Médica asociada*

³ Médica de Planta*

⁴ Jefe de Servicio*

* Servicio de Dermatología, Hospital Italiano de Buenos Aires, CABA, Argentina

Correspondencia

Jenny Baquero Rey
E-mail: jenny.baquero@hospitalitaliano.org.ar
Perón 4190. CP 1414.
Ciudad de Buenos Aires. Argentina.
Teléfono: (+54 11) 4959 0200

INTRODUCCIÓN

La primera descripción de la enfermedad de Paget extramamaria (EPEM) se atribuye a Henry Radcliffe Crocker. En 1889 informó lesiones en la piel del escroto y pene con hallazgos histopatológicos casi idénticos a la enfermedad de Paget (EPM). De hecho, el propio Paget ya había informado un paciente que tenía lesiones en el pene que eran comparables a los cambios observados que afectan el pezón y que más tarde se convirtieron en cáncer de pene. Al comienzo del siglo 20, la noción de dos formas diferentes de enfermedad de Paget mamario fue avanzando, diferenciando así a la enfermedad de Paget extramamaria como una forma que surge en estructuras epidérmicas (1).

La EPEM constituye una neoplasia maligna intraepidérmica originada en su forma primaria en los conductos de glándulas apocrinas, que comparte similitudes clínicas y patológicas con la enfermedad de Paget mamaria, pero presenta diferencias importantes con respecto a los sitios afectados, la patogénesis y la relación con tumores malignos subyacentes o asociados (2).

Sobre la base de su origen etiológico, se clasifica en una forma primaria y secundaria. En la forma primaria, se origina en la epidermis como una enfermedad exclusivamente intraepitelial y en la forma secundaria surge como una manifestación de un adenocarcinoma subyacente de un apéndice de la piel o de la glándula subcutánea (tabla I) (3).

El sitio más común de afectación es la región vulvar, seguido por la zona perineal, perianal, escrotal y peneana. Representa el 1% de las neoplasias vulvares y la variedad in situ primaria es la variante más frecuente, sin embargo, debe mantenerse siempre un alto índice de sospecha de enfermedad primaria metastásica o secundaria a malignidad subyacente cuando se encuentra invasión dérmica (4).

El diagnóstico de la EPEM sigue siendo difícil y se complica por el cuadro clínico inespecífico y el inicio insidioso de la enfermedad. A menudo se retrasa, lo que lleva a la aparición de lesiones extensas, invasión dérmica potencial y metástasis a través del sistema linfático (5).

El uso del tratamiento tópico, como en el caso de



Figura 1. Placa eritematosa brillante de límites bien definidos con áreas blanquecinas maceradas y erosionadas en su superficie, levemente infiltrada, la cual se inicia en el margen anal y compromete toda el área perianal extendiéndose centrífugamente hacia pliegue interglúteo.

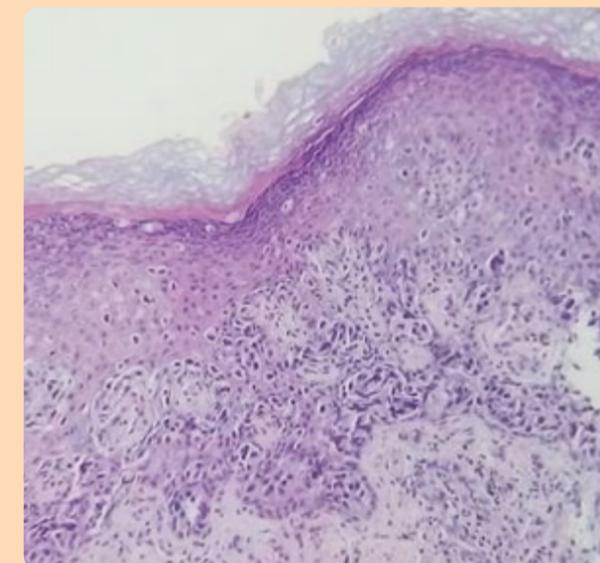


Figura 2. (H-E, 40x). Invasión de la epidermis por células de citoplasma claro vacuolado con núcleos grandes pleomórficos hiper cromáticos que se distribuyen en forma aislada y en nidos con atipia variable.

MODULCASS IMIQUIMOD 5%

ESTIMULADOR TÓPICO
DE LA RESPUESTA INMUNE
QUE SUMA VENTAJAS*



* SUMA VENTAJAS FRENTE A LA COMPETENCIA

* SUMA VENTAJAS PARA SU PACIENTE

Cassará

Vocación científica. Compromiso social.

nuestra paciente, es una muy buena opción para pacientes con comorbilidades importantes y en quienes presentan afectación cutánea extensa para preservar la funcionalidad del tejido afectado, ya que se acompaña de pocos efectos secundarios.

Se comunica el caso de una paciente con diagnóstico de EPEM primaria con compromiso perianal, la cual presentó muy buena respuesta al tratamiento tópico.

CASO CLÍNICO

Paciente de 82 años de edad, sexo femenino con antecedentes de colitis ulcerosa y deterioro cognitivo leve que consulta por una placa eritematosa de 15 x 12 cm de diámetro, de límites difusos con leve infiltración, que presentaba en su superficie áreas erosivas, maceradas y parduzcas, asintomática, de varios meses de evolución localizada en la región perianal (Figura 1). No presentaba lesiones en mucosas. Se solicitaron múltiples biopsias de piel para estudio histológico que mostraron invasión de la epidermis por células de citoplasma claro vacuolado con núcleos pleomórficos grandes e hiper cromáticos distribuidos en forma aislada y en nidos con atipia variable (Figura 2). Estas células eran, con técnicas de inmunohistoquímica Citoqueratina 7 positivas, Citoqueratina 20 negativas y GCDFP- 15 positivas (gross cystic disease fluide protein 15) (Figura 3 y 4). Se realizaron estudios complementarios de laboratorio e imágenes con el objetivo de descartar malignidad asociada subyacente o a distancia que resultaron negativos. Con estos hallazgos se arribó al diagnóstico de enfermedad de Paget extramamaria primaria.

Teniendo en cuenta la edad y las comorbilidades de la paciente, se inició tratamiento conservador con Imiquimod 5%, de aplicación diaria durante 28 semanas con buena respuesta terapéutica (Figura 5).

COMENTARIOS

La EPEM es una patología neoplásica rara, representa menos del 1% de las neoplasias vulvares. La clínica generalmente simula un cuadro de eccema y el síntoma asociado con mayor frecuencia es el prurito. Debido a las pocas características clínicas, por lo general hay un retraso en el diagnóstico. Podemos entonces afirmar que en los pacientes sin lesiones cutáneas específicas que no responden a tratamientos convencionales, debemos sospechar la EPEM y debe realizarse una biopsia de piel. Adicionalmente, los pacientes afectados por esta patología deben tener un seguimiento a largo plazo para investigar la aparición de un adenocarcinoma aneal o una neoplasia interna. En este seguimiento debe realizarse un examen exhaustivo de toda la piel y los ganglios linfáticos, así como screening de neoplasias internas incluyendo colonoscopia, cistoscopia, papanicolau, exámenes pélvicos y de mama. Aunque las técnicas de inmunohistoquímica tienen muy buena sensibilidad, las características histológicas de las células de Paget permiten la detección de un patrón patognomónico de la enfermedad.

La etiopatogenia permanece parcialmente desconocida y las hipótesis etiopatogénicas son pocas.

El pronóstico es bueno en la mayoría de los casos,

Tabla 1. Clasificación de la EPEM descrita por Wilkinson y Brown (2002)

1. Enfermedad de Paget extramamaria de origen cutáneo primario

- Neoplasia intraepitelial primaria
- Neoplasia intraepitelial con invasión
- Como manifestación de un adenocarcinoma subyacente aneal o de origen glandular

2. Enfermedad de Paget extramamaria de origen no cutáneo

- Secundario a carcinoma anorectal
- Secundario a neoplasia urotelial
- Manifestación de otro carcinoma no cutáneo: endometrial, endocervical u ovárico.



Figura 3. Citoqueratina 7 positiva.

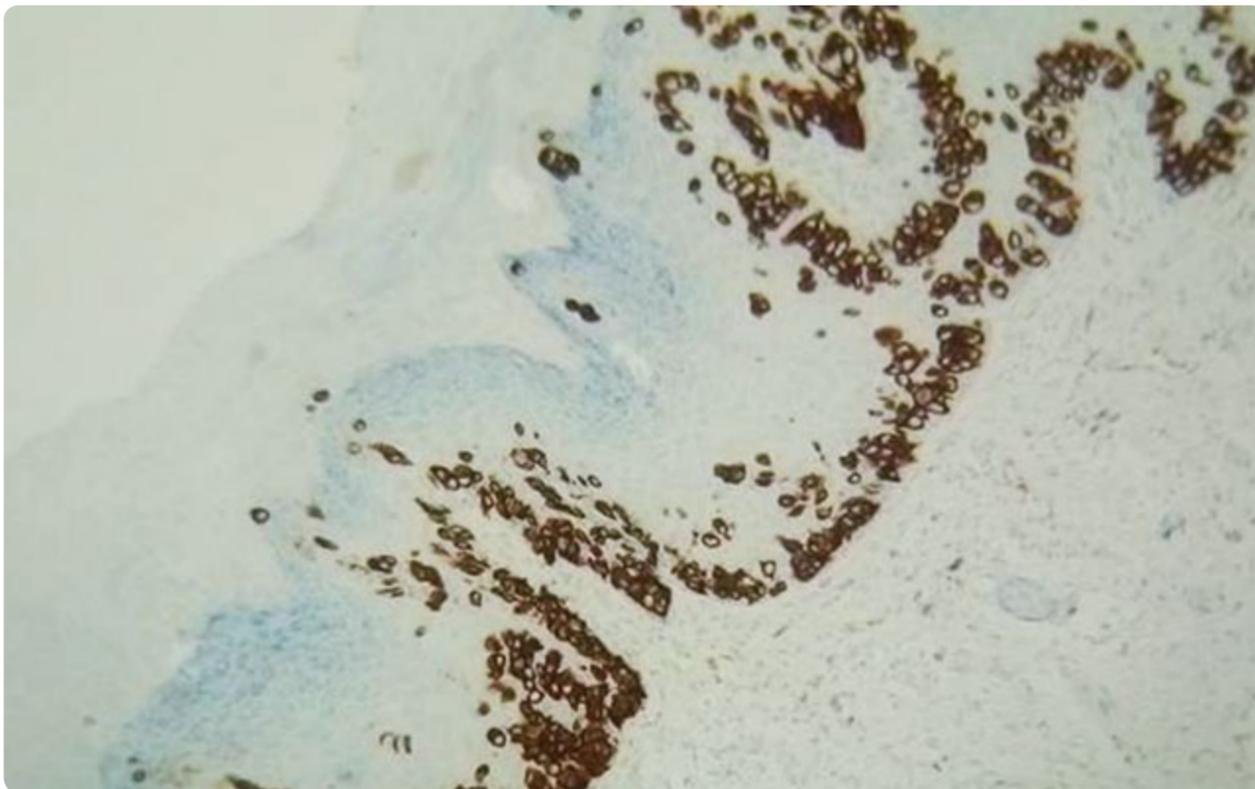


Figura 4. GCDFP - 15 positivo. Citoqueratina 20 Negativo.

debido a la lenta progresión y la rareza de las metástasis. Por otra parte, la recurrencia después del tratamiento es muy común. Algunas veces la EPEM puede ser invasiva o asociada a adenocarcinoma u otros tipos de cáncer.

La terapia de elección es la escisión quirúrgica, con linfadenectomía en caso de infiltración, pero muchas otras terapias conservadoras pueden ser un tratamiento adecuado contra la EPEM. La terapia láser tiene como objetivo preservar la función sexual y la anatomía del sitio afectado. La radioterapia se indica en pacientes seleccionados, en su mayoría, adultos mayores inoperables.

El uso del tratamiento tópico con fármacos inmunomoduladores, tales como el imiquimod, y los antagonistas de receptores hormonales constituye una muy buena opción, ya que se acompaña de pocos efectos secundarios.

En conclusión, debido al buen pronóstico relativo de la EPEM y su alta tasa de recaída, independientemente de la extensión de la resección de la lesión visible inicial, el tratamiento ideal debe ser al mismo tiempo radical y conservador, para prevenir las recurrencias, preservando en lo posible la morfología y función del tejido.

De todos modos, debido a la infrecuencia de la EPEM aún faltan estudios de investigación para llegar a un diagnóstico más rápido y una mayor eficacia en los tratamientos de esta rara patología.

Referencias

1. Paget J. One disease of the mammary areola proceeding cancer of the mammary gland. *St Barth Hosp Rep* 1874; 10: 87-89.
2. Shiomi T, Yoshida Y, Shomori K, Yamamoto O, et al.. Extramammary Paget's disease: evaluation of the histopathological patterns of Paget cell proliferation in the epidermis. *J Dermatol.* 2011; 38: 1054-1057.
3. Wilkinson EJ, Brown HM. Vulvar Paget disease of urothelial origin: a report of three cases and a proposed classification of vulvar Paget disease. *Hum. Pathol.* 2002; 33: 549-554.
4. Sendagorta E , Herranz P , Feito M , Ramírez P, et al. Successful treatment of three cases of primary extramammary Paget's disease of the vulva with Imiquimod - proposal of a therapeutic schedule. *J Am Acad Dermatol.* 2010. 24: 490 - 492.
5. Wagner G, Sachse MM. Extramammary Paget disease - clinical appearance, pathogenesis, management. *J. Dtsch. Dermatol. Ges.* 2011; 9: 448-454.



Figura 5. Evolución clínica posterior. Semana 28 de tratamiento.

El uso del tratamiento tópico con fármacos inmunomoduladores, como el imiquimod, y los antagonistas de receptores hormonales constituye una muy buena opción, ya que se acompaña de pocos efectos secundarios.

Síndrome de Waardenburg: presentación de un caso

Autores

/ Senarega, Adriana¹
/ Vidal, Jorgelina¹
/ Marabini, Noelia²
/ Mampel, Alejandra³
/ Parra, Viviana⁴

Palabras claves

Síndrome de Waardenburg,
genodermatosis,
trastornos pigmentarios

RESUMEN

El síndrome de Waardenburg es una genodermatosis infrecuente, que se caracteriza por alteraciones pigmentarias del pelo, piel y ojos acompañadas de hipoacusia neurosensorial. El sistema musculoesquelético y el tracto gastrointestinal se ven afectados en algunos casos.

Su diagnóstico es eminentemente clínico diferenciándose según las características clínicas y genotípicas en cuatro subtipos.

Se presenta un caso de síndrome de Waardenburg tipo 1 diagnosticado al momento de nacimiento, en ausencia de antecedentes familiares.

Educandonos. 2016; 2: 36-40.

¹ Médico Residente*

² Médico de Planta*

³ Médica Genetista. Universidad Nacional de Cuyo

⁴ Jefe de Servicio*

* Servicio de Dermatología, Hospital Luis Lagomaggiore. Mendoza

Correspondencia

Adriana Senarega
E-mail: adrianasenarega@hotmail.com
Hospital Luis Lagomaggiore
Timoteo Gordillo s/n, 5500
Mendoza, Argentina
Teléfono: (+54 0261) 413 4600

INTRODUCCIÓN

El síndrome de Waardenburg es una genodermatosis infrecuente de distribución mundial, sin predilección por raza ni género que se caracteriza por una alteración en la diferenciación, supervivencia y migración de los melanocitos derivados de la cresta neural.

Su prevalencia varía de 1/42.000 a 1/1.000.000 de individuos, dependiendo del subtipo estudiado (1). Aproximadamente 1 a 3% del total de las sorderas congénitas corresponden a éste síndrome (2). Sus manifestaciones clínicas principales son anomalías en la pigmentación de la piel, cabello y ojos asociada a hipoacusia neurosensorial. El diagnóstico es clínico y puede apoyarse en métodos complementarios como audiometría y pruebas genéticas, entre otros.

Existen cuatro tipos, los más frecuentes son el uno y el dos, los cuales se diferencian entre sí, porque el primero presenta *distopía cantorum*. Los tipos tres y cuatro se asocian a anomalías músculo esqueléticas y enfermedad de Hirschsprung respectivamente (3). Se presenta un caso de síndrome de Waardenburg tipo 1 en ausencia de antecedentes familiares.

CASO CLÍNICO

Paciente de sexo masculino, recién nacido de término, de peso adecuado para la edad gestacional, segundo hijo de padres no consanguíneos y sanos. No presentaba antecedentes familiares de discromatosis o enfermedades auditivas.

Al momento del nacimiento presentó poliosis fronto parietal bilateral con afectación de cejas, pestañas y vello facial a predominio derecho, puente nasal ancho, hipopigmentación bilateral del iris y máculas hipopigmentadas en región frontal (Figura 1) y miembros superiores e inferiores (Figura 2-3).

La evaluación otorrinolaringológica detectó hipoacusia neurosensorial bilateral. El examen oftalmológico reveló hipopigmentación generalizada de la retina y *distopía cantorum* con un índice de Waardenburg de 2,09 mm. Se descartó disminución de la agudeza visual, anomalías músculo esqueléticas y alteraciones digestivas. Junto con el servicio de genética se realizó el diagnóstico clínico de Síndrome de Waardenburg tipo I por lo que se brindó asesoramiento genético, se indicó protección



Figura 1



Figura 2



Figura 3

ultravioleta y se inició terapia de estimulación auditiva con controles periódicos por nuestro servicio.

COMENTARIOS

El síndrome de Waardenburg (SW) fue descrito en 1951 por el oftalmólogo holandés Petrus Johannes Waardenburg. Se trata de un trastorno hereditario autosómico dominante con penetrancia y expresividad variables, aunque un 25% de los casos se presentan de novo (4).

Las características del SW son el resultado de una alteración en la proliferación, migración o diferenciación de los melanocitos derivados de la cresta neural durante la etapa de desarrollo embrionario (5). Estas células no sólo producen el pigmento del pelo, piel y ojos, sino también son críticas para la generación del gradiente de potasio en la endolinfa del oído, la cual es necesaria para la transducción del sonido por las células sensoriales y también está presente en la estría vascular por lo que interviene en la función coclear.

Las manifestaciones clínicas del SW incluyen alteraciones pigmentarias, hipoacusia neurosensorial y *distopía canthorum*. Puede estar asociado a alteraciones del sistema musculoesquelético y del tracto gastrointestinal. El diagnóstico es clínico basado en los criterios descritos por Farrer y cols. en el año 1992.

Los criterios mayores incluyen hipoacusia neurosensorial congénita, alteraciones pigmentarias del iris, alteraciones pigmentarias del pelo (poliosis), *distopía cantorum* y antecedente de un familiar de primer grado afectado.

Los criterios menores son máculas hipopigmentadas, puente nasal ancho, hipoplasia del ala nasal, encanecimiento prematuro (antes de los 30 años) y conjunción de las cejas (sinofris).

Para realizar el diagnóstico se requieren dos criterios mayores, o uno mayor y dos menores (6).

Existen seis genes implicados en el SW: PAX3 (Paired box 3), MITF (factor de transcripción asociado con microftalmia), SOX10 (Sry box 10), SNAI2 (factor de transcripción homólogo de caracol 2), EDN3 (endotelina 3) y EDNRB (receptor de endotelina tipo B) (7, 8). Según las características clínicas y las mutaciones genéticas involucradas se diferencian cuatro subtipos.

Tipo 1: Se diagnostica con dos criterios mayores o uno mayor y dos menores. La característica distintiva es la presencia de *distopía cantorum* determinada por el índice de Waardenburg. Éste es un índice biométrico calculado con la distancia intercantoral interna, externa e interpupilar. Con un valor mayor a 1,95 mm se realiza el diagnóstico (9). Existe una frecuencia reportada de hipoacusia de un 58% que varía según la bibliografía consultada (10, 11). La presencia de poliosis y máculas hipopigmentadas son más frecuentes en este subtipo. Se produce por una mutación autosómica dominante en el gen PAX3.

Tipo 2: Se requieren para su diagnóstico dos criterios mayores o un mayor y dos menores, excluyendo *distopía cantorum* (6). La frecuencia de hipoacusia es de 77% (10). Se asocia a mutaciones en MITF, SNAI2 o SOX10(1).

Tipo 3 (Klein-Waardenburg): Se caracteriza por las manifestaciones clínicas de SW tipo 1 asociadas a anomalías musculoesqueléticas de extremidades superiores como contracturas en flexión, hipoplasia muscular y camptodactilia con un amplio rango de severidad (8). Se produce por una mutación en PAX3 al igual que el SW tipo 1. Según la expresividad fenotípica de la mutación se manifiesta como tipo 1 o tipo 3. Es interesante observar que los pacientes mínimamente afectados pueden dar a luz a niños gravemente enfermos (12).

Tipo 4 (Shah-Waardenburg): Se adiciona al fenotipo clínico de SW tipo 3 (alteraciones pigmentarias, hipoacusia neurosensorial, *distopía cantorum* y anomalías en las extremidades superiores) la enfermedad de Hirschsprung. Es causado por una mutación heterocigota en el factor de transcripción SOX10 o por una mutación homocigótica en EDN3 o en su receptor EDNRB, es decir que el SW tipo 4 puede heredarse de forma autosómica dominante o recesiva. Mutaciones en SOX10 están asociados específicamente con un fenotipo más grave conocido como PCWH, caracterizado por neuropatía desmielinizante periférica, leucodistrofia desmielinizante central, SW y enfermedad de Hirschsprung (13, 14).

Nuestro paciente cumplía 4 criterios mayores incluyendo *distopía cantorum* y dos criterios menores por lo que se llegó al diagnóstico de un SW tipo 1. Si bien, las pruebas genéticas son útiles, no son indispensables para arribar al diagnóstico. Es importante recalcar que la determinación genética no es capaz de predecir la manifestación clínica

EUMICEL COLAGENO

El mejor resultado terapéutico, el mejor resultado cosmético



El colágeno que aporta Eumicel Colágeno repara el cabello dañado


Cassará

Vocación científica. Compromiso social.

o la gravedad de la enfermedad ya que la expresividad es variable.

En la actualidad, no existe un tratamiento para el SW, sin embargo, la identificación y el tratamiento precoz y adecuado de las manifestaciones sistémicas pueden mejorar la calidad de vida de estos pacientes. Se debe considerar el uso de audífonos e implantes cocleares para la discapacidad auditiva. Se recomienda protección ultravioleta para la hipopigmentación de piel y ojos y fisioterapia en extremidades superiores para el SW tipo 3. A las mujeres con mayor riesgo de tener un hijo con SW, se les aconseja tomar suplementos de ácido fólico durante el embarazo, ya que existe un mayor riesgo de defectos del tubo neural asociados con esta condición (15).

El asesoramiento genético es muy importante ya que los individuos con SW tipo 1 o tipo 2 tienen una probabilidad del 50% de tener un hijo afectado en cada embarazo (16).

Motiva la presentación de este caso el hallazgo de una patología de baja prevalencia, en ausencia de antecedentes familiares, cuyo diagnóstico temprano permitió el tratamiento adecuado de las manifestaciones asociadas, disminuyendo de esta manera las discapacidades a largo plazo. Cabe destacar la importancia del manejo interdisciplinario entre genetistas, oftalmólogos, otorrinolaringólogos y dermatólogos entre otros para este tipo de patologías.

Referencias

- Dumayas GL, Capó-Aponte JE. Case Report: Waardenburg Syndrome. *Mil Med* 2015; 180: 381-387.
- Carrascosa MF, Salcines-Caviedes JR. Waardenburg syndrome. *Mayo Clin Proc* 2013; 88: 125.
- Zaman A, Capper R, Baddoo W. Waardenburg syndrome: more common than you think! *Clin Otolaryngol* 2014; 40: 44-48.
- Martins CH, Yochimoto FR. Síndrome de Waardenburg: echados audiológicos em 2 irmãos. *Rev Bras Otorrinolaringol* 2003; 69: 117-119.
- Nasser LS, Paranaíba LMR, Frota AC, Gomes A, et al. Síndrome de Waardenburg - aspectos oftalmológicos e critérios de diagnóstico: Relatos de casos. *Arq Bras Oftalmol* 2012; 75: 352-355.
- Farrer L, Grundfast KM, Amos J, Arnos KS, et al. Waardenburg syndrome (WS) type I is caused by defects at multiple loci, one of which is near ALPP on chromosome 2: first report of the WS consortium. *Am J Hum Genet* 1992; 50: 902-913.
- Que SKT, Weston G, Suchecki J, Ricketts J. Pigmentary disorders of the eyes and skin. *Clin Dermatol* 2015; 33: 147-158.
- Pingault V, Ente D, Dastot-Le Moal F, Goossens M, et al. Review and update of mutations causing Waardenburg syndrome. *Hum Mutat* 2010; 31: 391-406.
- Demirci, GT; Atis, G; Altunay IK. Waardenburg Syndrome type 1: A case report. *Dermatol Online J* 2011; 17: 11.
- Liu XZ, Newton VE. Waardenburg syndrome type 2: Phenotypic findings and diagnostic criteria. *Am J Med Genet* 1995; 55: 95-100.
- Tamayo ML, Gelvez N, Rodriguez M, Florez S, et al. Screening program for Waardenburg syndrome in Colombia: Clinical definition and phenotypic variability. *Am J Med Genet* 2008; 146: 1026-1031.
- Jalilian N, Tabatabaiefar MA, Farhadi M, Bahrami T, et al. A novel mutation in the PAX3 gene causes Waardenburg syndrome type I in an Iranian family. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2015; 79: 1736-1740.
- Oshimo T, Fukai K, Abe Y, Hozumi Y, et al. Pediatric case report: Clinical profile of a patient with PCWH with p.Q377X nonsense mutation in the SOX10 gene. *J Dermatol* 2012; 39: 1022-1025.
- Gupta R, Sharma SB, Mathur P, Agrawal LD. Waardenburg syndrome presenting with constipation since birth. *Indian Pediatr* 2014; 51: 1013-1014.
- Karaman C, Ali MD, Aliagaoglu CM. Waardenburg syndrome type 1. *Dermatol Online J* 2003; 3: 12.
- Otman SG, Abdelhamid NI. Waardenburg syndrome type 2 in an african patient. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2005; 71: 426-442.

PATOLOGÍA CAPILAR

Fechas: Miércoles 19 de octubre y miércoles 2, 9, 16, 23 y 30 de noviembre de 2016

Horario: 17:30 a 20:00 hs con break de café

Lugar: Auditorio Fundación Pablo Cassará (Avenida de Mayo 1194, CABA)

Director:

Prof. Dr. Ricardo Galimberti

Coordinadoras:

Dra. Cecilia Navarro Tuculet

Dra. Mariana Martin

Informes e inscripción:

cecilia.navarro@hospitalitaliano.org.ar

mariana.martin@hospitalitaliano.org.ar

JORNADAS DE EDUCACIÓN MÉDICA CONTINUA

CURSOS ONLINE

CANCER DE PIEL

Inicio: Agosto 2016

DERMATOLOGIA QUIRURGICA

Inicio: Septiembre 2016

Informes e inscripción: Gaston Galimberti

gaston.galimberti@gmail.com

XII INTERNATIONAL CONGRESS OF DERMATOLOGY

APRIL 18-22, 2017
Buenos Aires, Argentina
Sheraton Hotel & Convention Center

PLENARY SESSIONS

NEW THERAPIES IN MELANOMA – What every dermatologist should know
Jean Bologna (USA)

PATHOPHYSIOLOGY OF BCC AND DEVELOPMENT OF SMALL MOLECULES FOR THE TREATMENT OF BCC
Ervin Epstein (USA)

ATOPIC DERMATITIS
Gianpiero Girolomoni (Italy)

FUNGAL DISEASE - Still a global challenge
Roderick Hay (UK)

MOLECULAR DERMATOLOGY - Progress and Promise
Stephen Katz (USA)

HIDRADENITIS SUPPURATIVA - Still a challenge, is there something new?
Francisco Kerdel (USA)

PSORIASIS
James Krueger (USA)

PHARMACOGENOMICS
Teri Manolio (USA)

GENETIC DISEASE AND CORRECTING GENETIC DISEASE
John McGrath (UK)

ONCOLOGY SURGERY
Darrell Rigel (USA)

MOLECULAR GENETICS OF MELANOMA
Hensin Tsao (USA)

KEY DATES

Early Registration Deadline

July
15
 2016

Abstract Submission Deadline

November
18
 2016

Late Registration Deadline

February
17
 2017

CONTACT

@ICD2017

www.icd2017.com.ar

CONGRESS OFFICE

Ana Juan Congresos

Juana Azurduy 1844 - C1429BYH

Buenos Aires, Argentina Tel +54 11 4701 4051

General Information: icdbue2017@anajuan.com

Scientific Program: seclCD2017@anajuan.com

HOTEL & TRAVEL

Medieval E.V.&T.

Amenábar 1935 5° 23"(CQC1428)

Buenos Aires, Argentina

Tel: +54 11 4783 8105

andres@medievalviajes.com.ar

Organized by



Local Organizer

FUNDERMA
 Fundación para la educación,
 la investigación y el desarrollo
 de la dermatología

Host Society



DIAMOND SPONSOR

GALDERMA

FLUCODERM

Fluconazol 150 mg

Efectividad terapéutica

Comodidad posológica

Muy buena tolerancia

**NUEVA
PRESENTACIÓN**



FLUCODERM
Fluconazol 150 mg

\$59

El antimicótico de elección en dermatología,
ahora **AL ALCANCE DE TODOS.**



MEDISOL *MEDICAMENTOS SOLIDARIOS*

PRODUCIDOS EN LA ARGENTINA POR ARGENTINOS