

EDUCAN DONOS

Programa de Educación Médica Continua
de Archivos Argentinos de Dermatología

Año 2020, Volumen 7, Número 2
Abril, Mayo, Junio 2020.
Precio: \$200

**EDICIÓN EN TIEMPOS
DE PANDEMIA**


ARCHIVOS
Argentinos de Dermatología

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

ISSN 2683-8753



Ivermectina,
corticoides, aspirina
y enoxaparina en el
tratamiento del
covid 19

Las pruebas
diagnósticas
moleculares frente
a SARS-CoV-2.
Propuesta Argentina

Histoplasmosis
diseminada
en paciente
trasplantado renal



Síndrome de
Stevens-Johnson /
Necrolisis
epidérmica tóxica

Elastofagocitosis
como principal
manifestación de
hanseniasis



Dermatitis
Herpetiforme
de presentación
atípica

Atopix



EL **EMOLIENTE** QUE **CONTROLA EL BIOFILM**
Y **RESTAURA LA BARRERA CUTÁNEA**

MANTECA DE KARITÉ

XYLITOL

NIACINAMIDA

LA **FÓRMULA IDEAL** PARA TRATAR LA
DERMATITIS ATÓPICA Y DEL PAÑAL



Crema
150g



Emulsión
200g



Espuma
130g



Pasta
60g

VITAMINA A
ÓXIDO DE ZINC
XYLITOL
NIACINAMIDA
M. de KARITÉ

Cassará



Human
Microbiome

Educando Nos

Programa de Educación Médica Continua de Archivos Argentinos de Dermatología

Sumario

Año 2020, Volumen 7, Número 2

Abril, Mayo, Junio 2020

ISSN 2683-8753

- | | |
|--|---|
| 3 Editorial
<i>Glorio Roberto</i> | 34 Leucemia cutis aleucémica mielomonocítica
<i>Sorokin Irene, Remes Lenicov María Cecilia, Nave Guillermina, Pereyra Ramos Guadalupe, De Lena Florencia, Martín Carlos Alberto</i> |
| 4 Reglamento de publicaciones | 40 Síndrome de Stevens-Johnson / Necrosis epidérmica tóxica
<i>Peschacón Patricia, Zuleta Quintero Paola Gabriela, Zannin Ferrero Andreina, Garzón Viasus María Camila, Polanía Tovar María Daniela, Celis Luis Gustavo</i> |
| 6 Histoplasmosis diseminada en paciente trasplantado renal
<i>Dauria Florencia, Gomez María Amalia, Olivares Blanco, Sofía, Gerez Eliana Maribel, Miraglia Eugenia, Maradeo María Roxana</i> | 46 Eritema nodoso leproso severo, forma ulcerada
<i>Remes Lenicov María Cecilia, Nave Guillermina, Pereyra Ramos Guadalupe, Sorokin Irene, Pereira Valeria Paula, Yonaldi Virginia</i> |
| 12 Herpes Gestacional
<i>Civale Cecilia, Gomez Julia, Reales Rojas Johanna, Siuffi Carolina, Haas Elsa, Meoqui Atilio</i> | Actualización del tema |
| 18 Dermatitis Herpetiforme de presentación atípica
<i>Procchio Marina, Lorient Diego Martín, García Sandra, Della Giovanna Patricia</i> | 54 Ivermectina, corticoides, aspirina y enoxaparina en el tratamiento del covid 19
<i>Carvallo Héctor, Hirsch Roberto, Fajardo Francisco, Ciruzzi Juan, Martín Mirta, Gorodner Jorge</i> |
| 22 Prevalencia de síndrome metabólico en pacientes con psoriasis
<i>Dusso Antonela, Palmero Sofia, Bourren Paula, Rodríguez Eduardo</i> | La nueva era en medicina |
| 26 Jornadas de Educación Médica Continua | 58 Las pruebas diagnósticas moleculares frente a SARS-CoV-2. Propuesta Argentina
<i>Glorio Roberto</i> |
| 28 Elastofagocitosis como principal manifestación de hanseniasis
<i>Perez Olga Gabriela, La Forgia Marta, Schroh Roberto, Vasquez Fernando, Costa Mirta</i> | |

Imagen tapa Covid 19: Created by Articular - www.freepik.com

Consejo Editorial

Directores:
Roberto Glorio
Ricardo Galimberti

Comite de redacción:

Carbia Sergio (Hospital General de Agudos "José M. Penna")
Forero Olga (Hospital de infecciosas "Francisco Muñiz")
Galimberti Gaston (Hospital Italiano de Buenos Aires)
Glikin Irene (Hospital General de Agudos "Dr. Enrique Tornú")
Madeo Maria (Hospital General de Agudos "Dr. Enrique Tornú")
Perez Gabriela (Hospital General de Agudos "José M. Penna")

ARCHIVOS
Argentinos de Dermatología

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

Producción editorial, comercial y gráfica:
Arte & Letras
Ayacucho 457 3° 33 - C1026AAA
Ciudad Autónoma de Buenos Aires
www.arteyletras.com.ar

GERMILISÍN

CLORHEXIDINA 4% XYLITOL 7%

SOLUCIÓN DEFINITIVA EN LA DESCOLONIZACIÓN DE LA PIEL

ESPUMA
ANTISÉPTICA BACTERICIDA



* EDITORIAL

La crisis es una oportunidad ?

En toda crisis, muchos políticos, economistas, consultores o referentes motivacionales utilizan ese cliché como recurso retórico en sus mensajes. Ello surge de la escritura de la palabra crisis en idioma chino que se representa con dos caracteres (ideogramas): 危 wēi y 机 jī, los que para quienes sustentan esta frase representan, uno peligro y el otro oportunidad y a partir de ello realizan esta argumentación tautológica.

Sin embargo, a través de lo que surge del análisis del idioma así como del estudio de especialistas en el tema ello no es así, sin embargo sí es cierto que la crisis que ha generado esta pandemia nos obliga a pensar, o dicho de otra manera la situación que vivimos nos obliga al análisis, la reflexión.

Desde que comenzó la pandemia, el principal problema fue la incertidumbre acerca de lo que nos podría pasar y por supuesto que la crisis evidenció o exacerbó situaciones extremas tales como la indudable falta de recursos de protección que requerían los profesionales de la salud para poder trabajar, la ocasional discriminación social hacia los mismos o la rebaja de honorarios a los médicos en el ámbito hospitalario, etc.

Es conveniente recordar al respecto al filósofo Baruch Spinoza quien decía: “no hay que reír, no hay que llorar, no hay que detestar, solo entender” y al respecto los hechos ocurridos son sumamente claros. Evidentemente esta coyuntura puso de manifiesto la incapacidad o ineptitud de las personas que dirigen las instituciones que supuestamente nos representan. “A quien le quepa el sayo que se lo ponga”.

Lo cierto es que la frustración y las decepciones expresadas por las cartas de distintos profesionales tienen que constituir el estímulo para pensar una realidad diferente.

No es suficiente con quejarse y criticar. Tenemos que pensar lo que implica construir una tesis mejor que aquella que criticamos. Al pensar, aparecen las ideas porque hay un problema que tenemos que resolver.

Pensar no significa adoptar ideas ajenas sino a la manera socrática hacerlas emerger desde nuestro interior a través de lo que surge de nuestra unión, donde podamos dejar de lado las diferencias, los egos, el individualismo y podamos luchar por nuestros ideales.

Son muchas las situaciones que nos muestran de manera evidente la desvalorización de nuestro trabajo y la banalización de la medicina. Y ello nos enfrenta a una crisis que nos puede llevar incluso a cuestionar nuestra vocación. Sin embargo, por otro lado y a modo de ejemplo basta tener presente la unidad de los jóvenes médicos residentes en la defensa de sus derechos ante su avasallamiento por una normativa de la Ciudad de Buenos Aires, la movilización y reacción de los médicos cordobeses ante la imputación de colegas por parte de la fiscalía por los casos de contagio de coronavirus en el geriátrico Santa Lucía de Saldán así como también el apoyo que la mayoría de la población expresa en el aplauso de las 21 horas para los miembros del equipo de salud lo que nos demuestra por un lado que la unión hace la fuerza y por otro que una gran parte de la sociedad siente cariño y respeto hacia sus médicos.

Ello nos permite corroborar que la lucha por los ideales tiene sus frutos, y eso es quizás el estímulo más importante para perseverar en esta idea.

Recuerdo la frase del poeta Pedro Bonifacio Palacios (seudónimo: Almafuerte) que dice: “No te sientas vencido, ni aun vencido. No te sientas esclavo ni aun esclavo. Trémulo de pavor, piénsate bravo. Y arremete feroz, ya malherido”.

Hay que tener presente que todo hombre que piensa representa un peligro para los demás y ello resulta de mayor riesgo cuando las ideas surgen de la unión de muchos y atenta contra los intereses mezquinos y acotados de muchas instituciones por ello considero que en este caso la situación crítica que nos ha tocado vivir nos abre un abanico de oportunidades que tenemos que aprovechar para defender nuestros derechos y valorizar la profesión.

Roberto Glorio

Doctor de la Universidad de Buenos Aires

Profesor Regular Adjunto de la Universidad de Buenos Aires

* Reglamento de publicaciones



GENERALIDADES

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

PROCESO DE ARBITRAJE

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

CASOS CLÍNICOS A PRESENTAR

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

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 e inglés. 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 e inglés (Abstract). Extensión máxima 150 palabras. Evitar siglas o abreviaturas.
- **Palabras clave:** en español e inglés (Keywords): Tres (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 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 ál” 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, Gilchrest B, Paller A, et al. *Fitzpatrick Dermatología en Medicina General*. 8° edición. Ed

Panamericana, Buenos Aires, 2014: 362-370.

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

Figuras:

Se consideran como tales las “fotografías”, “dibujos”, “gráficos” y “esquemas”. Se deben identificar cada uno de ellos en forma progresiva en números arábigos de acuerdo con el orden de aparición en el texto.

En el caso de las “fotografías” se aceptarán hasta 8 como máximo. Serán de excelente calidad, en color. Pueden ser fotos clínicas, histopatológicas, de estudios complementarios. En el caso de las fotos clínicas, si las mismas son identificables deberán acompañarse del consentimiento escrito del paciente. Las fotografías histopatológicas deben tener el número de ampliación efectuada y la técnica utilizada. Las imágenes deberán estar en formato de almacenamiento JPG (JPEG), sin compresión. La resolución de la imagen no será menor a 10 megapixels, 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 las 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.

SECCIONES

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

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

Envío de casos: info@archivosdermato.org.ar

Histoplasmosis diseminada en paciente trasplantado renal

Disseminated histoplasmosis in a kidney transplant patient

Autores

/ Dauria Florencia¹
/ Gomez María Amalia²
/ Olivares Blanco, Sofía³
/ Gerez Eliana Maribel⁴
/ Miraglia Eugenia⁵
/ Maradeo María Roxana⁶

Palabras claves

Histoplasmosis,
Trasplante renal

Keywords

Histoplasmosis,
Kidney transplant

Correspondencia

Dauria Florencia
E-mail: florencia_dauria@hotmail.com
Dirección: Calle 45 n° 491, La Plata,
Buenos Aires, Argentina.
Teléfono: (+54 11) 0221 421-1195

Resumen

La histoplasmosis es una infección micótica granulomatosa sistémica, causada por un hongo dimorfo denominado *Histoplasma capsulatum*, que afecta al hombre y a los animales. El diagnóstico se realiza por el examen directo, el cultivo y la histopatología. El tratamiento de elección es el itraconazol o la anfotericina B. La incidencia de histoplasmosis en pacientes con trasplante de órgano sólido es baja, con 1 caso cada 1000 trasplantes/año. Se comunica el caso de un paciente de sexo masculino, de 53 años de edad, con diagnóstico de histoplasmosis diseminada luego de 5 meses del trasplante renal, con buena respuesta al tratamiento con anfotericina e itraconazol.

Abstract

Histoplasmosis is a systemic granulomatous mycotic infection, caused by a dimorphic fungus called *Histoplasma capsulatum*, which affects humans and animals. The diagnosis is made by direct examination, culture and histopathology. The treatment of choice is itraconazole and amphotericin B. The incidence of histoplasmosis in solid organ transplant patients is low, with 1 case per 1000 transplants / year. We report the case of a male patient, 53 years of age, with a diagnosis of histoplasmosis after 5 months of kidney transplantation, with a good response to treatment with amphotericin and itraconazole.

Educandonos. 2020; 7 (2): 6-11.

¹ Médica Residente de 2° año Carrera especialista en dermatología

² Médico de la Carrera especialista en dermatología

³ Médica Residente de 3° año

⁴ Médica Residente 4° año

⁵ Médica Jefa de Residente

⁶ Médica Jefa de Servicio

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

INTRODUCCIÓN

La histoplasmosis es una micosis sistémica causada por el hongo dimorfo *Histoplasma capsulatum* y es considerada la enfermedad granulomatosa más frecuente del mundo. La variedad clásica, que es la que se presenta en nuestro país, es ocasionada por el *Histoplasma capsulatum*, variedad *capsulatum* (1). El hongo ingresa al organismo por la inhalación de las microconidias que se encuentran en el suelo, que a nivel pulmonar se transforman en elementos levaduriformes, y posteriormente pueden diseminarse por vía sanguínea (2, 3). En los pacientes con trasplante de órgano sólido, el uso prolongado de medicación inmunosupresora se ha asociado a un aumento del riesgo de padecer infecciones micóticas diseminadas. La incidencia de histoplasmosis en este grupo es de 1 caso cada 1000 pacientes por año (4).

CASO CLÍNICO

Paciente de género masculino de 53 años de edad, con antecedente de trasplante renal hacía 5 meses, que fue derivado a nuestro servicio de la Unidad de Trasplante Renal del Centro Regional de Ablación e Implante por presentar lesiones cutáneas de 2 semanas de evolución, acompañadas de tos no productiva y astenia. El paciente recibía micofenolato mofetil 1000 mg/día, tacrolimus 1 mg/día y meprednisona 8 mg/día como tratamiento inmunosupresor.

Al examen físico presentaba múltiples lesiones papulosas asintomáticas, diseminadas en cabeza, tronco y parte proximal de extremidades superiores, algunas moluscoides y otras ulceradas cubiertas con una costra necrótica (Figs. 1 y 2). Adicionalmente se observaba una lesión tumoral, levemente eritematosa, duroelástica, en el paladar de aproximadamente 1 centímetro de diámetro, asintomática.

Se plantearon como diagnósticos diferenciales: histoplasmosis, criptococosis, fusariosis y ectima gangrenoso. Se tomaron muestras para estudio anatomopatológico, y cultivos micológico y bacteriológico. En el laboratorio se constató una PCR de 108,41 mg/l.

En el examen directo se visualizaron levaduras intracelulares, con un halo claro periférico, compatibles con *Histoplasma capsulatum* (Fig. 3A), por lo que se internó e inició precozmente el tratamiento con anfotericina B



Figura 1. Lesiones ulceronecroticas en cara.

“

La conciencia del tiempo, bajo su forma mas pura es el aburrimiento, es decir la conciencia de un intervalo que nada atraviesa o que nada puede llenar.

”

Louis Lavelle



Figura 2. Lesiones moluscoideas en espalda y extremidades superiores.

liposomal endovenosa 50 mg/día, y se realizaron estudios de imágenes para evaluar el compromiso sistémico. En la tomografía de tórax se observó un infiltrado pulmonar micronodular difuso (Fig. 3 B). La ecografía abdominal no evidenció particularidades.

El estudio histopatológico informó un proceso inflamatorio dérmico con histiocitos y macrófagos, visualizándose con técnicas de PAS y Grocott múltiples estructuras micóticas (Figs. 4, 5A y 5B).

Se arribó al diagnóstico definitivo de histoplasmosis diseminada por aislamiento de *Histoplasma capsulatum* en el cultivo micológico (Fig. 6).

El paciente respondió favorablemente al tratamiento a los 15 días de instaurado, externándose con itraconazol 200 mg/día vía oral hasta la actualidad.

COMENTARIOS

La Histoplasmosis es una micosis endémica y sistémica producida por el hongo dimórfico térmico *Histoplasma capsulatum* variedad *capsulatum* (5). Fue descrita por primera vez en 1905, por Samuel Darling, quien halló el agente etiológico y lo denominó *Histoplasma capsulatum*. En 1929, Dood y De Mombrem lograron el crecimiento del hongo en un medio de cultivo (1). La histoplasmosis es de distribución cosmopolita, endémica en regiones de clima tropical y templado, como sucede en el continente americano (1). La mayoría de los casos se han publicado en los valles de los ríos

Ohio, Mississippi y Missouri en América del Norte, en las cuencas de los ríos Orinoco y de la Plata, así como en la Serra do Mar en América del Sud (2).

El hongo se encuentra en los suelos contaminados, especialmente por heces de murciélagos y aves, en forma de micelio (6). Ingresa por vía inhalatoria por aspiración de esporas, que a nivel pulmonar se transforman en levaduras intracelulares, capaces de invadir el torrente sanguíneo bajo esta forma (7). Muy raramente penetra por vía cutánea, dando lugar a un complejo cutáneo chancriforme similar a la esporotricosis o coccidioidomicosis (1).

En pacientes receptores de trasplante, puede provenir de una infección primaria, reactivación de una infección previa o más raramente ser transmitida por el aloinjerto previamente infectado (3). La mayoría de las primoinfecciones suceden durante la temporada seca, debido a que el aire y el polvo transportan las esporas; a pesar de que la reproducción del hongo es mayor durante el verano, cuando la temperatura y la humedad son altas (1).

Es más frecuente en hombres entre los 40 a 60 años, como se presentó en nuestro caso clínico (6). Como factores predisponentes se postulan diferentes tipos de inmunodeficiencia: enfermedades oncohematológicas, sida y trasplantados de órgano sólido, especialmente renal (1). En este último grupo de pacientes, las micosis profundas presentan una incidencia del 5.3%, y de ellas

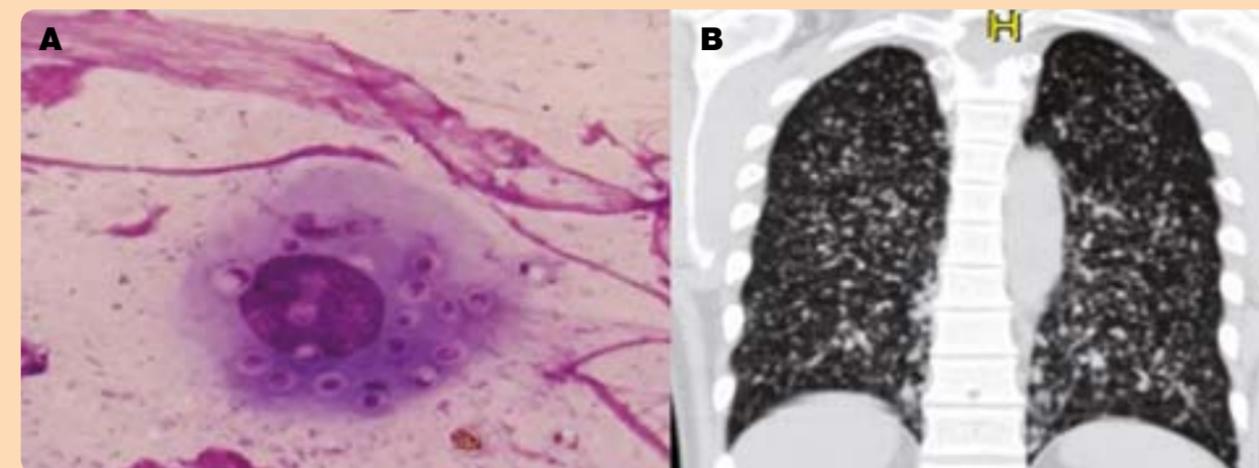


Figura 3. A: Elementos levaduriformes compatibles con *Histoplasma Capsulatum*. B: Infiltrado pulmonar micronodular bilateral.

un 22 % son histoplasmosis (2). El período de incubación es de aproximadamente entre 7 a 10 días (1).

Clínicamente, puede ir desde una infección subclínica o pulmonar leve a formas graves, diseminadas, dependiendo mayormente del estado inmune del paciente y del tamaño del inóculo (4, 8). En pacientes donde el inóculo inhalado es importante, podrán desarrollar una histoplasmosis pulmonar aguda. Su mecanismo de infección es similar a una tuberculosis pulmonar, y se puede desencadenar por una infección primaria o por la reactivación de un foco latente. Se presenta con un síndrome de repercusión general y síntomas respiratorios no específicos, como tos productiva, dolor torácico y disnea. En la radiografía de tórax suelen observarse adenopatías hiliares o mediastínicas con infiltrados focales (9). Esta forma de presentación puede acompañarse de manifestaciones cutáneas como eritema nodoso o eritema multiforme (1, 3). La histoplasmosis pulmonar crónica se presenta en pacientes con EPOC o fumadores crónicos y cursa con consolidación y cavitación pulmonar (1).

Aquellos con compromiso inmunitario, pueden desarrollar una enfermedad diseminada con afección mucocutánea, pudiendo ser aguda, subaguda o crónica (6, 7).

La forma diseminada aguda, generalmente de curso fatal, se manifiesta en pacientes con grave deterioro de su inmunidad celular, como enfermedades oncohematológicas, receptores de trasplante de órganos y sida (1). Se presenta con un cuadro de repercusión

general, fiebre, pérdida de peso, anorexia, hepatomegalia y linfadenopatía (6). Es habitual observar manifestaciones respiratorias como tos con expectoración mucopurulenta, disnea y un infiltrado pulmonar bilateral micronodular en la radiografía de tórax (1).

La diseminada subaguda se suele observar en niños y adultos con inmunodeficiencia, constituyendo la forma más habitual en pacientes con sida (1). Las lesiones cutáneas, con marcado polimorfismo, consisten en pápulas, placas, pústulas, nódulos, lesiones moluscoideas y reacciones acneiformes (6, 7). Puede afectar otros órganos y sistemas como hígado, bazo, médula ósea, siendo el aparato gastrointestinal el más comprometido (1).

La forma diseminada crónica se caracteriza por presentar un curso indolente, en pacientes con inmunidad celular efectiva. Acontece mayoritariamente en hombres de 56 años, siendo la relación hombre/mujer de 10:1. El compromiso mucocutáneo es predominante, con formación de úlceras en mucosa oral, nasal y laríngea. Algunas se manifiestan con intenso dolor y otras son asintomáticas (1, 2, 6). En un artículo publicado por Assi et al, en el que se estudiaron 152 casos de pacientes con histoplasmosis luego de trasplante renal, se observó que aproximadamente la mitad de los casos ocurrieron dentro de los 2 primeros años del mismo (10).

Para el diagnóstico, la observación directa de los elementos levaduriformes con un halo claro periférico, mediante escarificación de las lesiones, es un método rápido, sencillo y económico. El diagnóstico definitivo

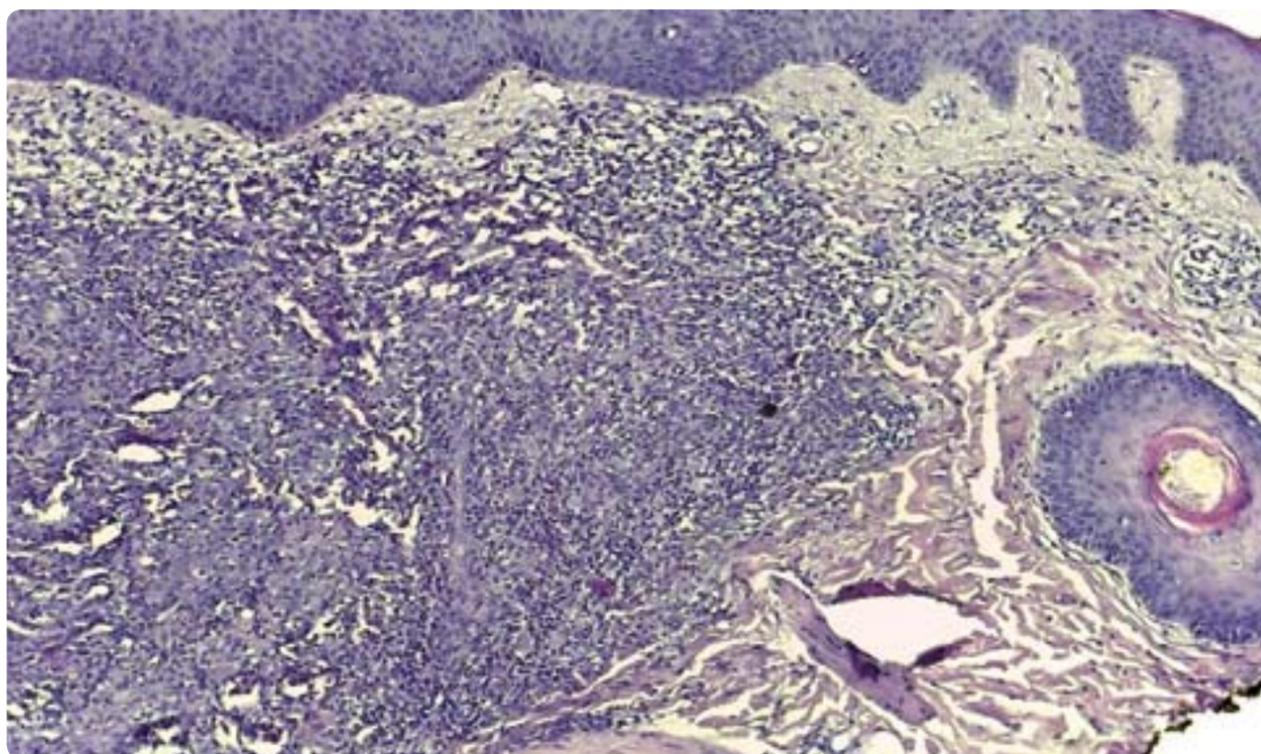


Figura 4. (HE-10X) Se visualizan levaduras intracelulares.

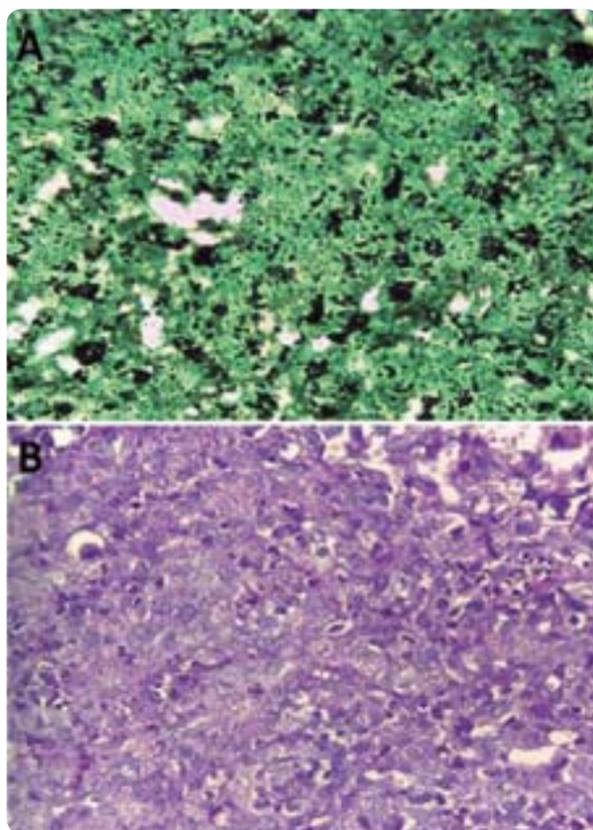


Figura 5. A: Tinción Grocott (+). B: Tinción PAS (+).



Figura 6. Colonias de *Histoplasma Capsulatum* en cultivo micológico.

La **histoplasmosis** es una **infección micótica granulomatosa sistémica**, causada por un hongo dimorfo denominado ***Histoplasma capsulatum***, que afecta al hombre y a los animales.

requiere la identificación del agente etiológico mediante cultivo de la lesión o de sangre por medio de lisis-centrifugación (2, 6).

En la histopatología se suelen evidenciar granulomas con infiltrado inflamatorio a predominio mononuclear y células gigantes multinucleadas, pudiendo visualizarse levaduras intracelulares con técnicas de PAS y Grocott (6).

La detección de anticuerpos es positiva en hasta un 80% de los pacientes inmunocompetentes y solo en un 20 % de los inmunocomprometidos con inmunidad humoral conservada (6). En pacientes con enfermedad diseminada aguda-subaguda, existen técnicas altamente sensibles para evidenciar el antígeno polisacárido de *Histoplasma Capsulatum*, en orina, suero o líquido cefalorraquídeo (2, 10).

La detección de ADN por técnicas de PCR, presenta una sensibilidad y especificidad diagnóstica cercanas al 90%, y son de utilidad en este grupo de pacientes (7).

En cuanto al tratamiento, la elección del antifúngico, así como la dosis y su forma de administración, dependen de las manifestaciones clínicas del paciente y de las

patologías asociadas (2). Se proponen diversas drogas antifúngicas: itraconazol, anfotericina B, ketoconazol y fluconazol (6). El itraconazol es de elección en pacientes que puedan ser tratados por vía oral, con una dosis de inicio de 400 mg/día, para luego continuar con 200 mg/día como mantenimiento, con una duración de entre 6 a 18 meses. Se recomienda anfotericina B en aquellos con compromiso severo o en pacientes en los que la vía oral no pueda emplearse (6).

La mortalidad de la histoplasmosis diseminada sin tratamiento es del 80%, disminuyendo al 25% con la instauración de terapéutica oportuna (6).

Las terapias inmunosupresoras destinadas a disminuir el rechazo de órganos en los pacientes trasplantados, trajeron aparejado un incremento en el número de infecciones. Es por eso que en este grupo de pacientes es fundamental realizar una adecuada evaluación pre trasplante por dermatólogos, con un seguimiento estrecho posterior. Asimismo, debido al gran polimorfismo clínico debemos mantener un alto índice de sospecha, y realizar la escarificación de las lesiones para instaurar la terapia antifúngica precozmente, mientras se aguarda el resultado del cultivo.

Referencias

1. Sánchez Saldaña L, Galarza C, Cortéz Franco F. Infecciones micóticas sistémicas o profundas: histoplasmosis. *Dermatol Perú*. 2010; 20(1). Fecha de consulta: 26-4-20. Disponible online: http://sisbib.unmsm.edu.pe/BVRevistas/dermatologia/v20_n2/pdf/a08v20n2.pdf
2. Negroni R, Arechavala AI, Maiolo EI. Histoplasmosis clásica en pacientes inmunocomprometidos. *Med Cutan IberLat Am*. 2010; 38 (2): 59-69.
3. Millera R, Assi M. Endemic Fungal Infections in Solid Organ Transplantation. *Am J Transplant*. 2013; 13: 250-261.
4. Ibrahim KY, Carvalho NB, Mimicos EV, Yeh-Li H, et al. Cutaneous and Bone Marrow Histoplasmosis After 18 Years of Renal Allograft Transplant. *Mycopathologia*. 2014; 178: 273-278.
5. Tobón MA. Protocolo de estudio y manejo de histoplasmosis. *Infectio*. 2012; 16 (3): 126-128.
6. Quintanilla CR, Acuña K, Sehtman A, Deves A, et al. Histoplasmosis con lesión cutánea única. *Dermatol Argent*. 2008; 14 (5): 383-386.
7. Gómez-Santana LV, Torre AC, Hernandez BA, Volonteri VI, et al. Manifestaciones mucocutáneas de la infección por *Histoplasma capsulatum* en pacientes inmunosuprimidos. *Actas Dermosifiliogr*. 2018; 109 (4): e27-e32.
8. Rosado-Odom VM, Daoud J, Johnson R, Allen SD, et al. Cutaneous presentation of progressive disseminated histoplasmosis nine years after renal transplantation. *Transpl Infect Dis*. 2013; 15: 64-69.
9. Ara J, Matas L, Lauzurica R, Agraz I, Bayes B, et al. Histoplasmosis en un trasplantado renal. *Nefrología*. 2005; 25 (6): 706-711.
10. Assi M, Martin S, Wheat LG, Hage C, et al. Histoplasmosis After Solid Organ Transplant. *Clin Infect Dis*. 2013; 57 (1): 1542-1549.

Herpes Gestacional

Herpes Gestationis

Autores

/ Civale Cecilia¹
 / Gomez Julia²
 / Reales Rojas Johanna³
 / Siufi Carolina⁴
 / Haas Elsa⁵
 / Meoqui Atilio⁶

Palabras claves

*penfigoide gestacional,
 dermatosis del embarazo,
 prurito gestacional.*

Keywords

*pemphigoid gestationis,
 pregnancy dermatosis,
 gestational pruritus.*



Correspondencia

Cecilia Mariel Civale
 E-mail: draceciliacivale@yahoo.com.ar
 Dirección: Avenida Varela 1301.
 CABA, Argentina.
 Teléfono: (+54 11) 4630-7300

Resumen

El Herpes Gestationis también llamado Penfigoide gestacional fue descrito por primera vez en el año 1811 por Bunel. Es una dermatosis específica del embarazo que aparece en el segundo o tercer trimestre, con una incidencia de 1 en 50000. Clínicamente se manifiesta con intenso prurito acompañado de lesiones ampollares, pápulas, placas eritematoescamosas que adoptan un patrón anular o policíclico. Comienza en región periumbilical extendiéndose al resto del abdomen, tronco y miembros. Evoluciona por brotes y remisiones durante el embarazo. El objetivo de esta presentación es dar a conocer un caso de Herpes Gestacional y efectuar una revisión bibliográfica de la patología.

Abstract

Herpes Gestationis also called gestational Pemphigoid was first described in 1811 by Bunel. It is a specific dermatosis of pregnancy that appears in the second or third trimester, with an incidence of 1 in 50,000. Clinically it manifests with intense itching accompanied by blisters, papules, erythematous squamous plaques that adopt an annular or polycyclic pattern. It begins in the periumbilical region extending to the rest of the abdomen, trunk and limbs. It evolves due to outbreaks and remissions during pregnancy. The objective of this presentation is to present a case of Gestational Herpes and conduct a literature review of the pathology.

Educandos. 2020; 7 (2): 12-16.

¹ Médica dermatóloga de planta. Jefa de trabajos Prácticos. Instructora de Concurrentes.

² Médica dermatóloga.

³ Médica concurrente 3er año.

⁴ Jefa del Servicio de Obstetricia- Hospital Dalmacio Vélez Sarsfield.

⁵ Jefa del Servicio de Patología.

⁶ Médico dermatólogo.

*Servicio de Dermatología. Hospital General de Agudos "Parmenio Piñero". CABA, Argentina.

INTRODUCCIÓN

Durante el embarazo se producen diferentes cambios cutáneos que se deben a fenómenos inmunológicos, metabólicos, vasculares y endocrinológicos. Estos pueden ser fisiológicos o patológicos (1, 2). Dentro de los cambios patológicos se encuentran las dermatosis del embarazo, estas se definen como enfermedades que ocurren exclusivamente durante este período (1, 2). Dentro de este grupo se incluye al Penfigoide Gestacional, "Herpes Gestationis"; las pápulas y placas del embarazo; el prurigo del embarazo y foliculitis pruriginosa del embarazo. Presentamos un caso clínico de Herpes Gestationis y revisión bibliográfica del tema.

CASOS CLÍNICOS

Paciente de sexo femenino de 28 años de edad, que cursaba su cuarto mes de embarazo, y comenzó con lesiones pruriginosas en región periumbilical. Al examen físico se observaron lesiones eritematoescamosas que adoptaban un patrón anular con bordes irregulares y confluían formando una placa, algunas pápulas y lesiones costrosas, localizadas en región periumbilical y se extendían al resto del abdomen, tronco y miembros superiores (Fig. 1). La paciente refirió intenso prurito. No presentaba antecedentes personales ni familiares de importancia. En los dos embarazos anteriores no tuvo complicaciones dermatológicas ni obstétricas.

Exámenes Complementarios: se solicitó laboratorio de rutina, ácidos biliares, serologías para sífilis (VDRL), Chagas, virus de inmunodeficiencia humana (VIH), virus de hepatitis B (HBV), virus de hepatitis C (HCV), colagenograma y perfil tiroideo, encontrándose en parámetros normales; serologías no reactivas y anticuerpos negativos.

Se realizó biopsia incisional de piel, la que presentó: epidermis con hiperqueratosis, acantosis espongiosis e infiltrados mononucleares en dermis. Se observó espongiosis con formación de vesículas e intenso despegamiento dermo-epidérmico y formación de vesícula sub-basal. En dermis, infiltrados inflamatorios perivasculares e intersticiales con abundantes eosinófilos (Fig. 2). Se arribó al diagnóstico de Herpes Gestacional, se decidió iniciar tratamiento con corticoides por vía oral (prednisona 10 mg día) y tratamiento local con corticoides y antibióticos asociados. La paciente evolucionó con franca mejoría. A los quince días presentó un brote por

lo cual se aumentó la dosis de prednisona a 40 mg día, con buena respuesta al tratamiento. Se instauró un plan terapéutico con disminución de la dosis de corticoides paulatinamente, sin nuevo brote. El seguimiento se realizó en conjunto con el Servicio de Obstetricia. El embarazo llegó a término sin otras complicaciones materna y se produjo un parto espontáneo, por vía vaginal. Recién nacido de sexo femenino con peso al nacer de 2920 grs, apgar 9/10, edad gestacional por Capurro 37 semanas, que no presentó lesiones en piel.

COMENTARIOS

El Herpes Gestacional también llamado o Herpes Gestationis, Penfigoide gestacional, Herpes gravídico, Herpes circinado buloso, Pemphigus hystericus, Dermatitis multiforme gestacional (3). Fue descrito por primera vez en el año 1811 por Bunel. En el año 1867, Willson describió casos denominándolos herpes circinado buloso y en 1872 Milton utilizó por primera vez el término de Herpes gestacional (3). En 1973, Provost y Thomasi demostraron que correspondía a una entidad independiente, distinta de otras enfermedades bulosas de la piel (3, 4). Finalmente, en 1983 Holmes y Black sugieren que debería ser designado penfigoide gestacional por su mayor semejanza con el penfigoide buloso (3, 5).

El Penfigoide gestacional tiene una incidencia de aproximadamente 1/50000 embarazos (1, 6, 8). Es una dermatosis específica del embarazo que aparece en el segundo o tercer trimestre, aunque existen publicaciones en el primer trimestre (7).

La clínica consiste en intenso prurito acompañado con lesiones ampollares, pápulas urticarianas, placas eritematoescamosas que adoptan un patrón anular o policíclico. Comienzan en región periumbilical, siendo el primer lugar comprometido en el 50-90% de los casos (1), extendiéndose al resto del abdomen, tronco, miembros superiores e inferiores; respetando mucosas, palmas y plantas (1). Esta enfermedad es un cuadro polimorfo que evoluciona por brotes y remisiones durante el embarazo. Existen casos donde desaparecen en la última semana del embarazo y otros con exacerbaciones al momento del parto o en el posparto precoz, ocurriendo en el 75% de los casos (1, 7). En el 14-25% de las pacientes la enfermedad



Figura 1. Placa eritematoescamosa, costras y vesículas a nivel periareolar.

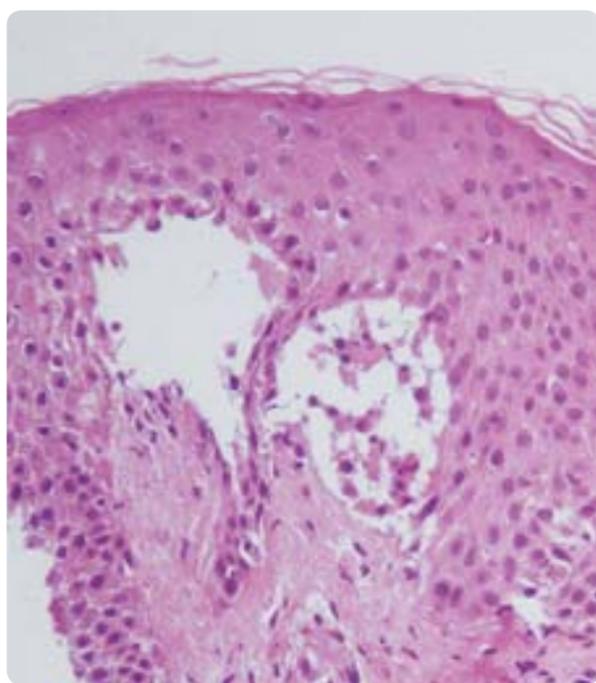


Figura 2. (HE-40X) Despegamiento dermoepidérmico con formación de vesícula sub-basal.

puede debutar a las pocas horas posparto (1, 7). Puede manifestarse en el primer embarazo o en multíparas sin antecedentes previos de la enfermedad; pero una vez que se presenta en el primer embarazo se desarrollan recurrencias con cuadros más precoces e intensos (9, 10). Puede ser intermitente alternándose embarazos (hasta en un 5- 8%) (1, 11). Se estima que el 10% de los recién nacidos de madres con Penfigoide gestacional tendrán la enfermedad activa al nacimiento (1, 12).

El mecanismo etiopatogénico es múltiple. Se pueden reconocer varios factores: **Factor inmunológico:** producción de anticuerpos antimembrana basal durante el embarazo. Los anticuerpos circulantes se dirigen contra una proteína transcitoplasmática localizada en los hemidesmosomas. El antígeno es principalmente el colágeno XVII (BP 180 o BPAG2), el cual actúa como autoantígeno también en Penfigoide buloso, Penfigoide cicatrizal y Dermatitis por IgA lineal (1, 13). Este se encuentra en la membrana basal de la piel, en el epitelio amniótico de la placenta y cordón umbilical.



Figura 3. Lesiones pápulo nódulares, de color azul violáceas localizadas en región lumbar, lado izquierdo, indoloras al tacto.

Los anticuerpos se fijan a la membrana basal de las membranas amnióticas y son capaces de activar al complemento. Existen estudios inmunohistoquímicos que mostraron la expresión del colágeno XVII en las células del sincitiotrofoblasto y del citotrofoblasto desde el primer trimestre (1, 13). **Factor genético:** en las mujeres con herpes gestationis existen la presencia de los antígenos del complejo mayor de histocompatibilidad clase II, HLA DR 3 (61%-80%), HLA B8 y el DR4 (52-53%) (9). Se cree que existiría una expresión anómala de los antígenos HLA tipo II y III en la placenta, que provocaría una respuesta alógena sobre la membrana basal de la placenta y se provocaría una reacción cruzada en la piel (9). **Factor hormonal:** los niveles de estrógenos y progesterona tienen un rol importante en las recaídas y remisiones. Esto explica los brotes durante el embarazo y los aumentos de intensidad en gestaciones posteriores. La progesterona disminuye la producción de anticuerpos y tiene un rol inmunosupresor similar a los glucocorticoides, en las últimas semanas aumenta sus valores y cae en el posparto, lo que coincide con la

remisión de la enfermedad al final del embarazo y el brote en el posparto. Los estrógenos deprimen la respuesta mediada por linfocitos T y tienen un rol activador de la producción de anticuerpos al aumentar la respuesta de los linfocitos B, se transforman en inmunoactivadores en la patogenia de la enfermedad (1, 14).

En la anatomía patológica, a la microscopía óptica con hematoxilina y eosina, se constatan ampollas subepidérmicas con linfocitos y eosinófilos perivasculares dérmicos. En ocasiones se puede observar espongirosis, vesículas espongióticas y edema papilar.

En la microscopía electrónica se observan cambios degenerativos de las capas inferiores de la epidermis, siendo las más afectadas las células basales del lado de la dermis, existe disolución citoplasmática localizada y edema intracelular. La acumulación de fluido es secundaria a las alteraciones, o incluso a la desintegración de las células basales, la separación es a nivel de la lámina lúcida (1, 15).

Con técnicas de inmunofluorescencia directa se demuestra el depósito lineal de C3 en la membrana basal, en todos los pacientes con lesiones en piel y un 25% presentan una banda de Ig G, siendo menos frecuente encontrar Ig M o Ig A (3). En la inmunofluorescencia indirecta se demuestra el factor PG, un anticuerpo IgG, este es un complemento a la membrana basal de la piel normal, cuyo sitio de unión es el mismo que en el penfigoide ampollar (3). En la piel lesionada de los penfigoides gestacionales la inmunohistoquímica de los linfocitos mostró un predominio de células T ayudadoras, TH2 (3).

Como diagnósticos diferenciales se deben tener en cuenta: pápulas y placas urticarianas pruriginosas del embarazo, prurigo del embarazo, colestasis intrahepática del embarazo, foliculitis pruriginosa del embarazo, impétigo herpetiforme, eritema polimorfo, urticaria, dermatitis de contacto.

El Penfigoide gestacional se puede asociar con otras enfermedades autoinmunes como la enfermedad de Graves, vitiligo, alopecia areata, colitis ulcerosa (3, 16, 17), siendo más raro la asociación con mola hidatiforme o con coriocarcinoma (3, 18).

Con respecto al riesgo fetal y materno, el recién nacido puede presentar un cuadro leve en un 10 % de los casos, que se resuelve en días o semanas de vida, esto se debe

por la presencia de anticuerpos Ig G que atraviesan membrana placentaria. Puede existir bajo peso al nacer y prematuridad, frente a esta posibilidad se recomienda el seguimiento de la unidad materno placentaria con Doppler de arterias umbilicales y curva de crecimiento (1). La madre no presenta grandes complicaciones.

En relación al tratamiento, se utilizan corticoides sistémicos (prednisona 20-40mg/día). Al respecto se debe evaluar si aparecen lesiones nuevas y si ello no ocurre se procede a la disminución progresiva de la dosis (1). La prednisona se secreta por leche materna, pero las dosis inferiores a 40 mg son relativamente seguras y no producen supresión medular en el lactante (1, 19). Para controlar el prurito se utilizan antihistamínicos (1, 9, 12). En casos leves se utilizan corticoides tópicos.

El interés del caso radica en presentar una patología poco frecuente, específica del embarazo, que debe considerarse de alto riesgo, con lo cual se deben extremar los controles obstétricos. Es por ello que se recomienda trabajar de manera interdisciplinaria junto al Servicio de Tocoginecología, con el fin de detectar esta patología, e instaurar rápido tratamiento, para evitar complicaciones en la embarazada y el feto.

Agradecimiento: Lic. Novoa Patricia. Obstétrica. Por el seguimiento y compromiso con la paciente.

Referencias

- De la Cruz C, Navarrete C, Majerson D, Romero W, et al. Penfigoide Gestacional "Herpes Gestationis". Revisión a partir de un caso. *Rev Chil Obstet Ginecol.* 2012; 77 (1): 64-71.
- Bunel JBH. Essai sur le pemphigus. Paris. 1811; 85 (103): 43.
- Berron Ruiz AL. Dermatosis Gestacionales. Revisión del tema. *Rev Cent Dermatol Pascua.* 2007; 16 (3): 148-162.
- Shornick J. Herpes Gestationis. *J Am Acad Dermatol.* 1987; 17: 539-556.
- Holmes R, Black MM. The fetal prognosis in pemphigoid gestationis (herpes gestationis). *Br J Dermatol.* 1984; 110: 67-72.
- Bedoes P, Kumar V, Mahon M. Pemphigoid gestationis: a rare case and review. *Arch Gynecol Obstet.* 2009; 279: 235-238.
- Sukni M, Reinero M, Pardo L, Rybak M, et al. Herpes Gestationis. *Rev Chil Obstet Ginecol.* 2002; 67 (3): 190-195.
- Parra V. Prurito y embarazo. *Dermatol Argent.* 2009; 15 (3): 178-185.
- Doblas P A, Barber M A, Eguiluz I, Andérica JR, et al. Herpes Gestationis (Penfigoide Gestacional). *Clin Invest Gin Obst.* 2004; 31 (2): 62-66.
- Shornick JK, Herpes Gestationis. *Dermatol Clin.* 1993; 11: 527-533.
- Jenkis RE, Hern S, Black MM. Clinical features and management of 87 patients with pemphigoid gestationis. *Clin Exp Dermatol.* 1999; 876: 102-118.
- Semkova K, Black M. Pemphigoid Gestationis: Current insights into pathogenesis and treatment. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2009; 1: 138-144.
- Huilaja L, Hurskainen T, Autio-Harmainen H, Hormann SC, et al. Pemphigoid gestationis autoantigen, transmembrane collagen XVII, promotes de migration of cytotrophoblastic cells of placenta and is a structural component of fetal membranes. *Matrix Biol.* 2008; 27: 190-200.
- Da Silva JA. Sex Hormones and glucocorticoids: interactions with the immune system. *Ann N Y Acad Sci.* 1999; 87:102-118.
- Karpati S, Stoltz W, Meurer M, Braun-Falco O, et al. Herpes Gestationis: ultraestructural identification of the extracellular antigenic sites in diseased skin using immunogold techniques. *Br J Dermatol.* 1991; 125: 317-324.
- Shornick J, Black MM. Secondary autoimmune diseases in herpes Gestationis (pemphigoid gestationis). *J Am Acad Dermatol.* 1992; 26: 563-566.
- Grimwood R, Arroyave CM, Weston WL, Aeling JL. Herpes Gestationis associated with the C 3 nephritic factor. *Arch Dermatol.* 1980; 11: 1045-1047.
- Slazinski C, Degefu S. Herpes gestationis associates with choriocarcinoma. *Arch Dermatol.* 1982; 118: 425-428.
- Jackson S, Glichrist H, Nesbitt (Jr) LT. Update on the dermatologic use of systemic glucocorticosteroids. *Dermatol Ther.* 2007; 20: 187-205.

IVERCREM

Ivermectina 1%

EVOLUCIÓN EN EL TRATAMIENTO DE LA ROSÁCEA

VEHÍCULO CON EXCELENTE COSMÉTICA

EFICACIA CON UNA APLICACIÓN DIARIA

pH EQUILIBRADO


Cassará

Dermatitis Herpetiforme de presentación atípica

Atypical presentation of dermatitis herpetiformis

Autores

/ Procchio Marina¹
/ Loriente Diego Martín²
/ Garcia Sandra³
/ Della Giovanna Patricia⁴

Palabras claves

*dermatitis herpetiforme.
Enfermedad de Dühring,
presentación atípica.*

Keywords

*dermatitis herpetiformis.
Dühring Disease, atypical
presentation.*

Resumen

La dermatitis herpetiforme o enfermedad de Dühring-Brocq es una dermatosis ampollar crónica autoinmune. Es considerada una manifestación cutánea de la enteropatía por hipersensibilidad al gluten (enfermedad celíaca). La inmunofluorescencia directa es considerada la técnica Gold Standard para su diagnóstico. El tratamiento se basa en la dieta libre de gluten y la droga de elección para el control de los síntomas es la dapsona. Presentamos una paciente de 57 años de edad que consulta por una dermatosis de 5 meses de evolución. Se realiza estudio anatomopatológico e inmunofluorescencia directa y se llega el diagnóstico de DH de presentación atípica.

Abstract

Dermatitis herpetiformis or Dühring-Brocq disease is a chronic autoimmune bullous disease. It is considered a cutaneous manifestation of hypersensitivity to gluten (celiac disease). Immunofluorescence of perilesional skin is considered the Gold Standard for diagnosis. Treatment is based on glutenfree diet and dapsone is the election drug. We present a case of a 57 year old patient with a five months evolution of a generalized dermatosis. An histopathological examination and direct immunofluorescence was performed which confirmed the diagnosis of atypical dermatitis herpetiformis.

Educandos. 2020; 7 (2): 18-21.

¹ Médico dermatólogo

² Médico dermatólogo

³ Jefe de Servicio Anatomopatología

⁴ Jefe de Servicio Dermatología

*Servicio de Dermatología. Hospital Nacional Prof. Alejandro Posadas, Buenos Aires, Argentina.

INTRODUCCIÓN

La dermatitis herpetiforme (DH) es una dermatosis autoinmune crónica y recurrente secundaria a la hipersensibilidad al gluten. Si bien puede presentarse en cualquier momento de la vida, prevalece en la tercera década. Clínicamente se caracteriza por lesiones eritemato-papulosas, vesiculosas y excoriaciones muy pruriginosas que predominan en codos, rodillas, región sacro-glútea y cuero cabelludo. Existen formas de presentación atípicas, más frecuentemente en la edad infantil, simulando dermatitis atópica, escabiosis, impétigo y urticaria; y en adultos, excepcionalmente puede presentar compromiso de mucosa oral y genital. En la histología es característico la presencia de vesículas subepidérmicas y de un infiltrado inflamatorio neutrofilico que predomina a nivel del techo de las papilas dérmicas y vesículas subepidérmicas. La técnica Gold Standar para el diagnóstico es la inmunofluorescencia directa (IFD) de piel sana perilesional, donde se observa depósitos granulares de IgA en la unión dermoepidérmica.

CASO CLÍNICO

Paciente de sexo femenino, de 57 años de edad con antecedentes de hipotiroidismo que consultó por una dermatosis de 5 meses de evolución de distribución generalizada, con predominio en raíz de miembros y en región anterior y dorso superior del tórax. Al examen físico presentaba múltiples placas eritematosas redondeadas de bordes definidos, algunas con centro vesiculo- costroso, otras cubiertas por una escama fina y un borde hiperpigmentado. Las lesiones eran pruriginosas, por lo que en algunas áreas se observan escoriaciones por rascado. (Figs. 1 y 2) En región abdominal se observaron máculas residuales de color pardo. No presentaba compromiso de mucosas ni signo de Nickolsky. Se plantearon como diagnósticos diferenciales: lupus ampollar, dermatosis ampollar por IgA lineal, penfigoide ampollar variedad vesiculosa y pénfigo seborreico. El estudio histológico de piel informó una dermatitis de interfase de tipo vacuolar con áreas de despegamiento subepidérmico y compromiso anexial. No se observa engrosamiento de la membrana basal, hallazgos vinculable a lupus ampollar en un contexto clínico adecuado. (Fig. 3) La inmunofluorescencia directa (IFD) informó gránulos de IgA que se desprenden y expanden en forma lineal del epitelio hacia dermis con intensidad ++++/4, IgM e IgG negativa. (Fig. 4) Debido a que la IFD no era concluyente, se decidió repetir este

estudio planteando como diagnóstico presuntivo DH. En esta segunda muestra se observaron depósitos de IgA granular en unión dermo- epidérmica en el techo de las papilas dérmicas. Los estudios de laboratorio revelaron resultados positivos para anticuerpos IgA antigliadina, anti endomisio y antitransglutaminasa, sin otros hallazgos de relevancia. Con estos resultados se interpretó el caso como DH de presentación atípica, se inició tratamiento con dapsona 100 mg/día, se derivó a nutrición para iniciar dieta libre de gluten y a gastroenterología para biopsia intestinal. La paciente evolucionó favorablemente con disminución del prurito a las 72 hs y resolución de las lesiones cutáneas.

COMENTARIOS

La DH también conocida como enfermedad de Dühring-Brocq, es una enfermedad crónica y recurrente considerada una manifestación cutánea de la enteropatía por hipersensibilidad al gluten (enfermedad celíaca) (1). Puede presentarse en todas las edades, siendo más frecuente en adultos jóvenes entre los 30 y 40 años de edad, con mayor incidencia en hombres, aunque en menores de 20 años esta relación cambia, siendo mayor la cantidad de mujeres afectadas (4).

En su etiopatogenia participan factores genéticos y ambientales. Entre los primeros, se destaca su asociación con el complejo mayor de histocompatibilidad HLA DQ2 y HLA DQ8. La exposición al gluten constituye el factor ambiental más importante en esta enfermedad. Se caracteriza por lesiones eritematopapulosas y vesicoampollares agrupadas en ramillete de aspecto herpetiforme, con excoriaciones secundarias al rascado. Las superficies extensoras de codos y región sacra constituyen las áreas de mayor afectación, luego las rodillas, nuca, cuero cabelludo y región alta de la espalda (1-2). Se pueden observar casos de distribución más generalizada. El prurito y el ardor constituyen los síntomas cardinales de esta dermatosis.

Existen formas de presentación atípicas, más frecuentes en la infancia que simulan dermatitis atópica, escabiosis, impétigo y urticaria; mientras que en adultos raramente puede acompañarse de compromiso de mucosa oral y genital. En nuestra paciente se observaron lesiones de aspecto polimorfo y de distribución atípica con predominio en tronco superior posterior y en área



Correspondencia

Procchio Marina
E-mail: procchiomarina@gmail.com
Dirección: Av. Marconi y Presidente Arturo
Illia, El Palomar, Buenos Aires.
Teléfono: (+54 11) 4469-9300



Figura 2. En región de escote se observan placas erosivas y lesiones vesiculo costrosas.



Figura 2. Región dorsal, placas de bordes definidos con áreas de hiperpigmentación.

pre esternal, sin compromiso de codos ni rodillas. Al no presentar una clínica característica, se plantearon los diagnósticos diferenciales ya mencionados. **A nivel histológico** se caracteriza por la presencia de un depegamiento subepidérmico asociado a la acumulación de neutrófilos a nivel suprapapilar y en ocasiones la presencia eosinófilos. La histopatología de las lesiones puede ser evocativa, pero no diagnóstica ya que otras enfermedades ampollares subepidérmicas, incluyendo la dermatosis por IgA lineal, entre otras, presentan hallazgos similares (3-4). En un 35% a 40% de los casos solo se observa infiltrado inflamatorio perivascular e inflamación mínima a nivel de la papila dérmica.

En la DH, el examen histopatológico debe realizarse siempre en combinación con la Inmunofluorescencia directa (IFD) de piel perilesional y esta última representa la técnica *Gold Standard* para su diagnóstico (3). Se pueden observar dos patrones: 1) Depósito granular de IgA en papilas dérmicas. 2) Depósitos granulares de IgA a lo largo de la membrana basal. También existen patrones combinados de depósito de IgA y excepcionalmente de IgM y C3. Este estudio tiene una sensibilidad que oscila

entre el 90 y 95% y una especificidad cercana al 100% (3). En el caso presentado se realizó una IFD inicial con depósitos de IgA (++++), granular que se desprenden y expanden en forma lineal del epitelio hacia la dermis y un estudio posterior con depósito de IgA granular en el techo de papilas dérmicas, característico de esta dermatosis. **A nivel serológico** estos pacientes presentan positividad para los anticuerpos que se encuentran en la enfermedad celíaca. Entre ellos, la IgA anti transglutaminasa es considerada la de mayor sensibilidad y especificidad y debería solicitarse como primera línea de investigación. Para descartar el déficit de IgA y así excluir falsos negativos, es prudente la medición sérica total de esta inmunoglobulina. **El tratamiento** se basa en dos pilares: la dieta libre de gluten y el tratamiento farmacológico. Se considera a la dieta libre de gluten esencial para el manejo de la dermatosis tomándose como límite < 20 ppm de gluten, sin embargo en algunos países la concentración permitida puede llegar a 100 ppm (2-3). La resolución de la dermatosis en forma completa puede llevar de uno a dos años y puede recurrir en menos de 12 semanas en caso de reintroducción de la proteína (3). En cuanto al tratamiento farmacológico, la droga de elección es la dapsona, aunque no se encuentran en la literatura ensayos controlados aleatorizados sobre su uso, sin embargo es considerada una terapéutica efectiva durante los primeros 6 a 24 meses hasta que la dieta libre de gluten sea efectiva para el control de los síntomas (3). Luego del dosaje de glucosa 6 fosfato deshidrogenasa se inicia con una dosis de 50 mg/día para minimizar los efectos adversos, en caso de presentar buena tolerancia, la misma puede aumentar hasta 200 mg/día, la dosis de mantenimiento (0,5- 1 mg/kg/día) permite un buen manejo del prurito (2-3).

Referencias

- Berti Rocha Mendes F, Hissa -Elian A, Milanés Morgado de Abreu MA, Scaff Gonçalves V. Review: dermatitis herpetiformis. *An Bras Dermatol*. 2013; 88(4): 594-599.
- Vinicius Clarindo M, Tomazzoni Posebon A, Soligo E, Uyeda H, et al. Dermatitis herpetiformis pathophysiology, clinical presentation, diagnosis and treatment. *An Bras Dermatol*. 2014; 89 (6): 865-877.
- Antiga E, Caproni M. The diagnosis and treatment of dermatitis herpetiformis. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2015; 8: 257- 265.
- Plotnikova N, Miller JL. Dermatitis herpetiformis. *Skin Therapy Lett*. 2013; 18 (3): 1-3.
- Boncianni D, Verdelli A, Bonciolini V, D' Errico A, et al. Dermatitis herpetiformis: from the genetics to the Development of Skin lesions. *Clin Dev Immunol*. 2012; 2012: 239691 doi: 10.1155/2012/239691.
- Bolotin D, Petronic Rosic V. Dermatitis Herpetiformis. Part I. Epidemiology, pathogenesis, and clinical presentation. *J Am Acad Dermatol*. 2011; 64: 1017- 1024.
- Bolotin D, Petronic-Rosic V. Dermatitis Herpetiformis. Part II. Diagnosis, management and prognosis. *J Am Acad Dermatol*. 2011; 64: 1027- 1033.
- Rambi Cardones A. Pathophysiology of dermatitis herpetiformis: a model of cutaneous manifestation of gastrointestinal inflammation. *Dermatol Clin*. 2011; 29: 469- 477.
- Caproni M, Antiga E, Melani L, Fabbri P. The Italian Group for Cutaneous Immunopathology. Guidelines for the diagnosis and treatment of dermatitis herpetiformis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2009; 23 (6): 633-638.
- Antiga E, Verdelli A, Calabro A, Fabbri P, et al. Clinical and immunopathological features of 159 patients with dermatitis herpetiformis: an Italian experience. *G Ital Dermatol Venereol*. 2013; 148(2):163-169.

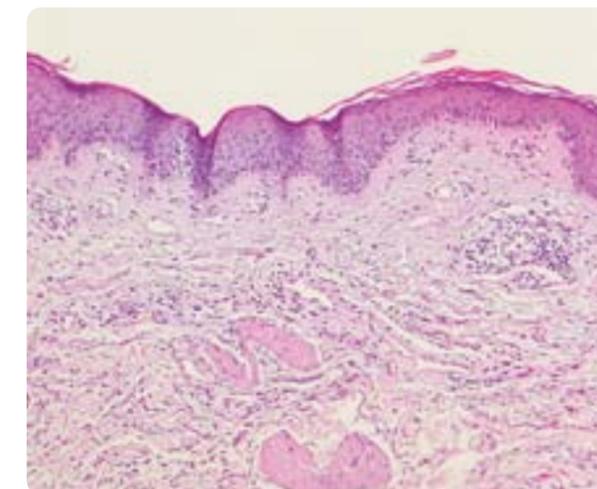


Figura 2. (HE-100X) Dermatitis linfocitaria perivascular superficial con focos espongióticos.

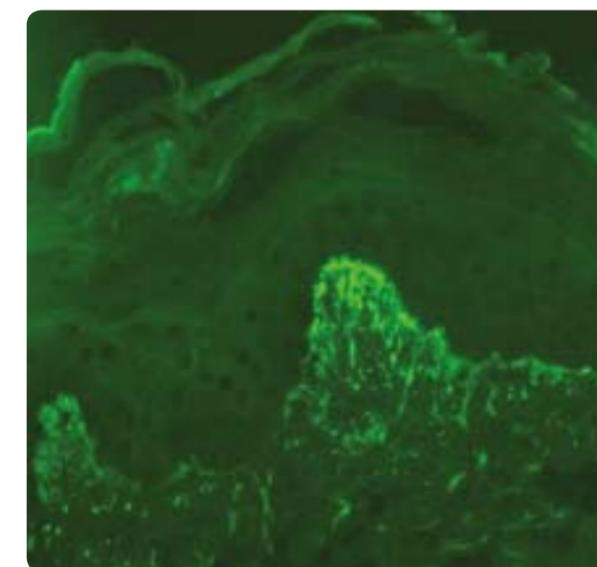


Figura 4. IFD, depósito de IgA granular en unión dermoepidérmica y en techo de papilas dérmicas.

Prevalencia de síndrome metabólico en pacientes con psoriasis

Prevalence of metabolic syndrome in patients with psoriasis

Autor

/ Dusso Antonela¹
/ Palmero Sofia²
/ Bourren Paula³
/ Rodríguez Eduardo⁴

Palabras claves

psoriasis, comorbilidades, síndrome metabólico.

Keywords

psoriasis, comorbidities, metabolic syndrome.

Resumen

Introducción: Múltiples estudios demostraron que los pacientes con psoriasis tienen mayor riesgo de desarrollar síndrome metabólico y enfermedad cardiovascular. **Objetivo:** Describir la prevalencia de síndrome metabólico, comorbilidades y enfermedades cardiovasculares en pacientes con psoriasis. **Materiales y métodos:** Se realizó un estudio de tipo descriptivo en el que fueron evaluados 106 pacientes con diagnóstico clínico de psoriasis, entre 18 y 85 años, que concurren al Unidad de Dermatología del Hospital "Juan A. Fernández" de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires. La presencia de síndrome metabólico fue evaluada en base a la clasificación del National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III (NCEP-ATPIII). **Resultados:** Respecto a los factores de riesgo cardiovasculares, 48.1 % de los pacientes tenía antecedentes de hipertensión arterial, 17.9% de diabetes tipo II, 42.5% de dislipemia. La prevalencia de síndrome metabólico fue de 49%. **Conclusión:** Nuestra descripción es coincidente con los datos publicados en la bibliografía analizada. En este contexto, el dermatólogo tiene la oportunidad de detectar dichas asociaciones de manera precoz, y conjuntamente a un abordaje multidisciplinario, mejorar el pronóstico y calidad de vida de los pacientes.

Abstract

Background: Several studies in psoriatic patients demonstrated an increased frequency of cardiovascular comorbidities and cardiovascular events. **Objective:** To determine the prevalence of comorbidities and cardiovascular events in patients with psoriasis. **Methods:** A descriptive study, with 106 psoriatic patients between 18 and 85 years old was conducted at "Juan A. Fernández" Hospital, Buenos Aires. Metabolic syndrome was defined using the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III classification (NCEP-ATPIII). **Results:** The prevalence of comorbidities was: 48.1% hypertension, 17.9% type II diabetes, 42.5% dyslipidemia, and 49% metabolic syndrome. **Conclusion:** Our findings are consistent with the literature. In this context, dermatologists have a key role to detect these associations, improving patient's prognosis and quality of life.

Educandonos. 2020; 7 (2): 22-26.

¹Instructora de residentes de dermatología

²Médica dermatóloga de planta

³Jefa de la unidad de Dermatología

⁴Profesor titular consulto, Universidad del Salvador y UCES

* Unidad de Dermatología. Hospital General de Agudos "Juan A. Fernández", CABA, Argentina.

INTRODUCCIÓN

La psoriasis es una enfermedad crónica, inflamatoria y sistémica, que afecta aproximadamente a un 2-3% de la población y compromete principalmente piel, articulaciones y uñas. En su patogenia intervienen factores genéticos e inmunológicos, mientras que diversos agentes ambientales pueden desencadenar o agravar su evolución. De acuerdo a su inicio se diferencia a la psoriasis en tipo I, que comienza antes de los 40 años, y presenta una fuerte asociación con antígenos de histocompatibilidad HLA Cw*0602, y antecedentes familiares positivos, y tipo II, que suele aparecer luego de los 40 años, con menor prevalencia familiar y correlación con HLA (1). Múltiples estudios demostraron que los pacientes con psoriasis tienen mayor probabilidad de padecer síndrome metabólico (2-5). Este último duplica el riesgo de tener enfermedades cardiovasculares, y quintuplica la probabilidad de padecer diabetes tipo II (6). Según la definición del "National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III" (NCEP-ATPIII) su diagnóstico se realiza si existen tres o más de los siguientes criterios:

- Obesidad abdominal (Perímetro de cintura mayor o igual a 102 cm en varones y 88 cm en mujeres).
- Triglicéridos séricos elevados (mayor o igual a 150 mg/dl).
- Tensión arterial elevada (sistólica mayor o igual a 130 mmHg y/o TA diastólica mayor o igual a 85 mmHg).
- Lipoproteínas de alta densidad disminuidas (HDL menor de 40 mg/dl en hombres o menor de 50 mg/dl en mujeres).
- Glucosa plasmática en ayunas mayor o igual a 100 mg/dl.

Mientras que la prevalencia de síndrome metabólico en Argentina en adultos de edad media se estima que es de un 27.5 % (7), en los pacientes con psoriasis este número aumenta a 46.5 % según series publicadas en Latinoamérica (8).

Objetivos: Realizar un aporte al conocimiento de las características poblacionales de los pacientes con psoriasis en el Hospital "Juan A. Fernández". Describir la prevalencia de síndrome metabólico, comorbilidades y enfermedades cardiovasculares en estos pacientes.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó un estudio descriptivo. Fueron evaluados pacientes de ambos sexos, con diagnóstico clínico

de psoriasis, entre 18 y 85 años, que concurren a la Unidad de Dermatología del Hospital "Juan A. Fernández" de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires, durante un período de 6 meses. Se excluyeron los pacientes con infección por VIH/SIDA por presentar en algunos de ellos, alteraciones en el lipidograma secundarias al tratamiento antirretroviral. Las variables estudiadas fueron: edad, género, hábito tabáquico, edad de inicio, severidad y tratamiento de la psoriasis y presencia de comorbilidades cardiovasculares: hipertensión arterial (HTA), diabetes, dislipemia y eventos cardioembólicos. Se efectuó además una encuesta para detectar si los pacientes conocían las comorbilidades asociadas. Para estimar el grado de severidad de la psoriasis se utilizó el score PASI (Clasificándose en leve de 0 a 5, moderado de 5 a 10 y severo mayor a 10). La presencia de síndrome metabólico fue evaluada en base a la clasificación de ATP III. El perímetro de cintura fue calculado con una cinta métrica inextensible, en el punto medio entre la costilla inferior y la cresta iliaca. Para pesar y medir a los pacientes se utilizó una balanza con un estadímetro de pie, y para tomar la presión arterial, se utilizó un tensiómetro de mercurio calibrado. Se calculó el índice de masa corporal (IMC) (Peso[Kg]/Altura[mts.]²), clasificándose en: bajo peso: menor a 18.8, normopeso: entre 18.5 y 24.9, sobrepeso: entre 25 y 29.9 y obesidad: mayor o igual a 30. El análisis estadístico fue realizado mediante el programa SPSS versión 22.

RESULTADOS

Se identificaron 106 pacientes que cumplían los criterios de inclusión, de los cuales 50.9% (n: 54) fueron mujeres y 49.1 % (n: 52) varones. El rango etario se extendió desde los 18 a 85 años, con una media de 52.88 (DS: 15.69). Se agruparon por edades 24 pacientes (22.6%) entre 18 y 40 años; 47 (44.3%) entre 41 y 60, y 35 (33%) entre 61 a 85 años. El 63.2 % (n: 67) de los pacientes refirió no ser fumador, mientras que el 20.8% (n: 22) fumaba y el 16% (n: 17) era ex-tabaquista. Según el IMC, un 34.9% (n:37) de los pacientes presentó sobrepeso y 36.8 % (n: 39) obesidad. El 56.6 % (n: 60) de los pacientes presentó psoriasis tipo I, y 43.4 % (n: 46) tipo II. Respecto al grado de severidad de la enfermedad según PASI, el 38.7% (n: 41) se clasificó en leve, 43.4% (n: 46) moderado y 17.9% (n: 19) severa. El 35.8% (n: 38) se encontraba en tratamiento tópico, 54.7% (n: 58) con metotrexato y 9.3% n: 10) con biológicos. La psoriasis en placas fue la forma de presentación clínica más frecuente, representando el



Correspondencia

Antonela Dusso.
E-mail: antodusso@gmail.com
Dirección: Av. Cerviño 3356,
CABA, Argentina.
Teléfono: (+54 11) 4808 2600

94.3% de los casos. Respecto a los factores de riesgo cardiovasculares evaluados en el total de la muestra, 48.1% (n:51) de los pacientes tenían diagnóstico de HTA, 17.9% (n:19) diabetes tipo II y 42.5 % (n:45) dislipemia. La prevalencia de síndrome metabólico fue de 49% (n:52) (Cuadro 1). Además, 8 pacientes (7,5%) tuvieron complicaciones cardioembólicas: 2 de ellos padecieron accidente cerebrovascular, y 6 síndrome coronario agudo. Estos eventos ocurrieron en un rango comprendido entre los 45 a 63 años, con una media de 52.6 (DS:5.36). Cabe resaltar que 6 de ellos presentaba psoriasis moderada/severa de larga data (tipo I). Otro dato a destacar, es que el 67% refirió desconocer las comorbilidades cardiovasculares asociadas a su enfermedad, lo que alentó a realizar charlas y talleres informativos en conjunto con el servicio de clínica médica y nutrición.

DISCUSIÓN

Diversos estudios demostraron mayor prevalencia de síndrome metabólico, comorbilidades cardiovasculares y eventos cardioembólicos en pacientes con psoriasis (9-11). Además, se ha documentado un aumento significativo en la rigidez de la pared arterial y una prevalencia mayor de placas ateroscleróticas subclínicas en pacientes con psoriasis utilizando técnicas ecográficas no invasivas en vasos carotídeos extracraneales y femorales (12). Estas comorbilidades estarían íntimamente vinculadas a la fisiopatogenia de la psoriasis ya que numerosas citoquinas presentes en las lesiones cutáneas se encuentran aumentadas a nivel sistémico, en mayor medida en cuadros severos (13). El estado de inflamación crónico junto a factores de riesgo tales como sedentarismo, tabaquismo, alcoholismo y estrés, contribuyen a la predisposición de enfermedades cardiovasculares y metabólicas (2). La inflamación involucra un proceso complejo, donde se destaca la

proliferación y activación de células T-helper 1, 17 y 22, y secreción de citoquinas como factor de necrosis tumoral alfa (TNF α), interferón γ , e interleuquinas 17 y 22 (3). También estarían involucradas otras adipocitoquinas como adiponectina, leptina e inhibidor 1 del activador del plaminógeno. El TNF α tiene un rol fundamental en la psoriasis y el síndrome metabólico (5). Una de sus acciones sobre los adipocitos resulta en la supresión de la secreción de adiponectina (4). Tanto la adiponectina como la leptina son proteínas secretadas por los adipocitos. La disminución de la primera se asocia a un riesgo incrementado de desarrollar diabetes tipo II, hipertensión y dislipidemia (14). La leptina se encuentra aumentada en los pacientes con psoriasis (15). Su elevación alteraría el grosor de la túnica íntima y media arterial, por lo que se la considera un predictor de enfermedad coronaria (16). Actualmente, múltiples autores postulan a la psoriasis como un factor de riesgo independiente para el desarrollo de enfermedad cardiovascular (17, 18).

CONCLUSIÓN

Nuestra descripción es coincidente con los datos publicados en la bibliografía. La psoriasis es considerada una enfermedad inflamatoria, crónica y sistémica, asociada a un riesgo aumentado de síndrome metabólico y otras comorbilidades, entre ellas la enfermedad cardiovascular, principalmente en las formas más severas. En este contexto, el dermatólogo tiene la oportunidad de detectar dichas asociaciones de manera precoz, y conjuntamente a un abordaje multidisciplinario, mejorar el pronóstico y calidad de vida de los pacientes.

Agradecimientos: A los Dres. Fernando Sarmiento, Fernando Krynski y a la Lic. Maricel Boló por su colaboración en este proyecto.

Cuadro 1. Prevalencia de HTA, diabetes tipo II, dislipemia y síndrome metabólico según grupo etario

Comorbilidades n (%) Grupo	Hipertensión arterial	Diabetes tipo II	Deslipemia	Síndrome Metabólico
Total (N: 106)	51 (48,1%)	19 (17,9%)	45 (42,5%)	52 (49%)
18-40 (n:24)	3	1	4	4
41-60 (n:47)	21	7	23	25
61-85 (n:35)	27	11	18	23

DERMEXANE

CLOBETASOL 0,05%

UNA PRESENTACIÓN PARA CADA NECESIDAD

Crema
(con Lactato de Amonio)

Loción

Ungüento

Champú

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

**DERMEXANE
PROPIONATO
DE CLOBETASOL**

Cassará

Referencias

- Grupo argentino de psoriasis de la Sociedad argentina de dermatología; *Consenso Nacional de Psoriasis*. Guías de Tratamiento. 2018; [en línea] <http://www.sad.org.ar/wp-content/uploads/2016/04/Consenso-Psoriasis-2018-.pdf> [consulta: 27 de septiembre 2019].
- Aurangabadkar SJ, Comorbidities in psoriasis. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2013; 79, Suppl S1:10-17.
- Lowes MA, Kikuchi T, Fuentes-Duculan J et al. Psoriasis vulgaris lesions contain discrete populations of Th1 and Th17 T cells. *J Invest Dermatol*. 2008; 128: 1207-1211.
- Davidovici BB, Sattar N, Prinz JC, Puig L, Emery P, Barker JN et al. Psoriasis and systemic inflammatory diseases: potencial mechanistic links between skin disease and comorbid conditions. *J Invest Dermatol*. 2010; 130: 1785-1796.
- Takahashi H, Iizuka H. Psoriasis and metabolic syndrome. *J Dermatol*. 2012; 39: 212-218.
- Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interstatement of the International Diabetes Federation TaskForce on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation*. 2009; 120: 1640-1645.
- Díaz A, Espeche W, March C, Flores R, et al. Prevalencia del síndrome metabólico en Argentina en los últimos 25 años: revisión sistemática de estudios observacionales poblacionales. *Hipertens Riesgo Vasc*. 2018; 35 (2): 64-69.
- Rodríguez Zúñiga J, Cortez-Franco F, Quijano-Gomero E. Relación entre psoriasis y síndrome metabólico en Latinoamérica. Revisión sistemática y metaanálisis. *Actas Dermosifiliogr*. 2017;108 (4): 326-334.
- Masson W, Galimberti ML, Anselmi CL, Cagide A, y colab. Enfermedad coronaria en pacientes con psoriasis. *Medicina (B.Aires)*. 2013; 73 (5): 423-427.
- Gelfand J, Dommasch E, Shin D, Azfar R, et al. The Risk of Stroke in Patients with Psoriasis. *J Invest Dermatol*. 2009; 129 (10): 2411-2418.
- Kimball AB, Guerin A, Latremouille-Viau D, Yu AP, et al. Coronary heart disease and stroke risk in patients with psoriasis: retrospective analysis. *Am J Med*. 2010; 123 (4): 350-357.
- Busso C, Lagodín C, Kotliar C, Forcada P, et al. Identificación no invasiva de aterosclerosis subclínica en individuos con psoriasis. *Dermatol Argent*. 2012; 18 (1): 44-51.
- Dowlatshahi EA, Van Der Voort EA, Arends LR, et al. Markers of systemic inflammation in psoriasis: a systematic review and meta-analysis. *Br J Dermatol*. 2013; 169 (2): 266-282.
- Kamoto Y, Kihara S, Funahashi T et al. Adiponectin: a key adipocytokine in metabolic syndrome. *Clin Sci*. 2006; 110: 267-278.
- Zhu KJ, Zhang C, Li M, Zhu CY et al. Leptin levels in patients with psoriasis: a meta-analysis. *Clin Exp Dermatol*. 2013; 38 (5): 478-483.
- Wolk R, Berger P, Lennon RJ et al. Plasma leptin and prognosis in patients with established coronary atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol*. 2004; 44: 1819-1824.
- Lai CL, Yew YW, Psoriasis as an Independent Risk Factor for Cardiovascular Disease: An Epidemiologic Analysis Using a National Database. *J Cutan Med Surg*. 2016; 20 (4): 327-33.
- Ludwig R, Herzog C, Rostock A, Ochsendorf FR, et al. Psoriasis: a possible risk factor for development of coronary artery calcification. *Br J Dermatol*. 2007; 156, 271-276.

JORNADAS DE EDUCACIÓN MÉDICA CONTINUA

CURSO VIRTUAL

Cancer de piel para el dermatólogo

- **Directores:** Leisa Molinari y Gastón Galimberti

Curso on line de Dermatopatología. Patrones Inflamatorios. “Ver con los ojos, lo que ante tus ojos está”

- **Coordinadora:** Gabriela Pérez
- **Co-Coordinador:** Roberto Schroh

Contacto: info@archivosdermato.org.ar

CLIDAN LOCIÓN

XYLITOL

CLINDAMICINA

NIACINAMIDA

INNOVACIÓN EN EL CONTROL DEL ACNÉ



CLINDAMICINA
XYLITOL
NIACINAMIDA

ASOCIACIÓN DE ACTIVOS
PARA PONER FIN A LA
RESISTENCIA BACTERIANA

EL ROL DEL BIOFILM EN EL ACNÉ

El **BIOFILM** de P. acnes se combina con el sebo aumentando la adhesividad a los queratinocitos y favoreciendo así la formación del comedón.

El Biofilm aumenta las propiedades adhesivas del sebo generando una barrera conocida como “Biological Glue” (Pegamento biológico). Los microorganismos dentro de los Biofilms son 50 a 500 veces más resistentes a las terapias Antimicrobianas.

El **Xylitol** presente en **CLIDAN LOCIÓN** destruye esta matriz extracelular, favoreciendo la acción de la clindamicina sobre bacterias.

El **Xylitol** es un verdadero elemento disruptivo que permite evitar la resistencia a los antibióticos.



Cassará

Elastofagocitosis como principal manifestación de hanseniasis

Autores

/ Perez Olga Gabriela¹
/ La Forgia Marta²
/ Schroh Roberto³
/ Vasquez Fernando⁴
/ Costa Mirta⁵

Palabras claves

elastofagocitosis, elastoclasia, lepra, granuloma actínico, granuloma anular elastolítico.

Keywords

Elastopahogocytosis, elastoclasia, leprosy, Hansen's disease, actinic granuloma, annular elastolytic granuloma

Elastopahogocytosis as the main sign of Hansen's Disease

Resumen

La elastofagocitosis o elastoclasia es un hallazgo microscópico que corresponde a la fagocitosis de las fibras elásticas por histiocitos, células gigantes multinucleadas o ambos. Puede ser primario o secundario. Se presenta a un paciente adulto, trabajador rural, que consultó por máculas anulares casi generalizadas de muchos años de evolución que se exacerbaban con la exposición solar. Se realizaron varios estudios histopatológicos que mostraron la presencia de elastofagocitosis sin signos microscópicos de enfermedad activa como neuritis. Otros exámenes complementarios confirmaron el diagnóstico de enfermedad de Hansen.

Abstract

In elastopahogocytosis or elastoclasia phagocytosis of elastic fibres by histiocytes and/or multinucleated giant cells is seen. The condition may be primary or secondary. A rural worker presented with almost generalized annular maculae for several years. Sun exposure increased the lesions. Histopathological examinations showed elastopahogocytosis with no other signs of active disease like neuritis. Additional studies confirmed the diagnosis of Hansen's disease.

Educandonos. 2020; 7 (2): 28-32.

¹ Médica Dermatopatóloga. Docente Adscripta U.B.A.

² Médica Dermatóloga. Docente Adscripta U.B.A.

³ Docente autorizado de Anatomía Patológica U.B.A.

⁴ Médico Dermatólogo. Fellow en Dermatología Pediátrica HGA Dr J M Ramos Mejía.

⁵ Bioquímica.

*Servicio de Dermatología. Hospital General de Agudos J. M. Penna, CABA, Argentina.

INTRODUCCIÓN

El fenómeno de elastofagocitosis o elastoclasia se ha observado en variadas entidades, afectando a fibras elásticas normales o no; en cuadros granulomatosos o elastolíticos (1).

Las enfermedades que más frecuentemente se citan incluyen a desórdenes elastolíticos como elastolisis de la dermis media, elastolisis de la dermis papilar, procesos neoplásicos como piel laxa granulomatosa e inflamatorios como granuloma actínico de O'Brien y también se lo ha descrito muy raramente en entidades infecciosas como la lepra (2). (Ver Tabla)

CASO CLÍNICO

Paciente masculino de 63 años, oriundo de Paraguay. Trabajó en tareas rurales, venta de electrodomésticos y actualmente como albañil. Llegó a la Argentina 3 meses antes con el objetivo de diagnosticar y tratar la dermatosis por la cual consultó de 5 años de evolución. Refirió haber recibido tratamiento para la misma en su lugar de origen pero no pudo informar cuál. **Antecedentes familiares:** Padres cardiopatas. **Antecedentes personales:** No refirió antecedentes personales extra cutáneos. Tabaquista desde los 20 años (1 cigarrillo por día durante 10 años). **Motivo de consulta:** Máculo/placas hiperpigmentadas extendidas con compromiso plantar bilateral, fotosensibles de 5 años de evolución, alguna de ellas anulares dejando recortes de piel sana (Fig. 1).

Presentaba marcada xerodermia. Debido al prurito que ocasionaban en repetidas ocasiones el paciente se colocaba nafta, con mejoría parcial del síntoma. Buen estado general, sin adenomegalias ni signos de neuritis. El examen de sensibilidad termo- algésica fue dudoso. **Como diagnósticos clínicos presuntivos se plantearon:** lepra borderline, sífilis y linfoma T (micosis fungoide).

Los exámenes efectuados fueron los siguientes: El análisis de laboratorio no reveló alteraciones significativas: VSG: 20 (VN 0-30); Hematocrito 43%, hemoglobina 15,2, leucocitos 8620, plaquetas 88000; Glucemia 98; Urea 25, Creatinina 0.97; Bilirrubina total 0.33, Bilirrubina directa 0.14, GOT 24, GPT 23, FAL 54, Colesterol total 171, HDL 37, LDL 104, Triglicéridos 148; TSH 3.93, T4L 1.01. Extendido de sangre periférica: plaquetas normales. Serologías: VDRL: No reactivo. TPHA: No reactivo. Serología HIV: No reactivo. Serología

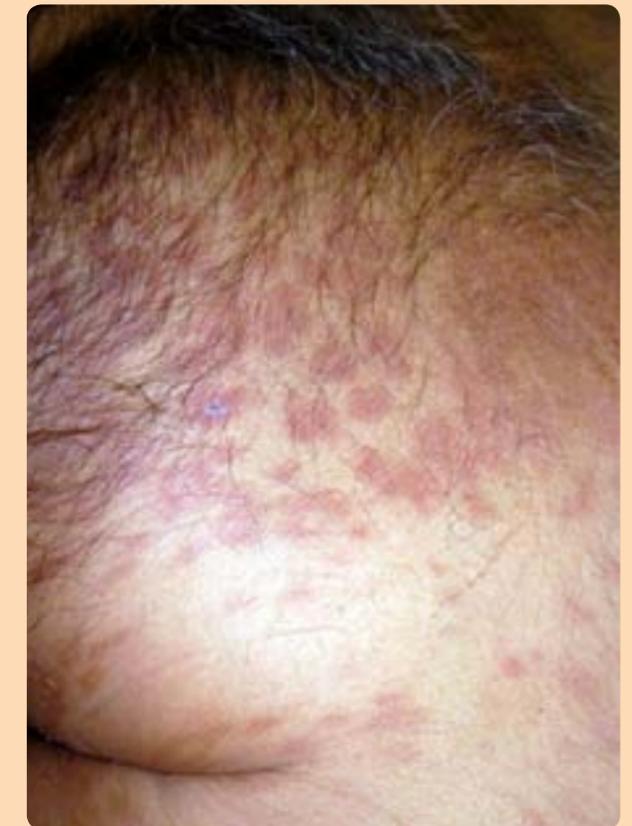


Figura 1. Placas eritematosas descamativas que esbozan figuras anulares.

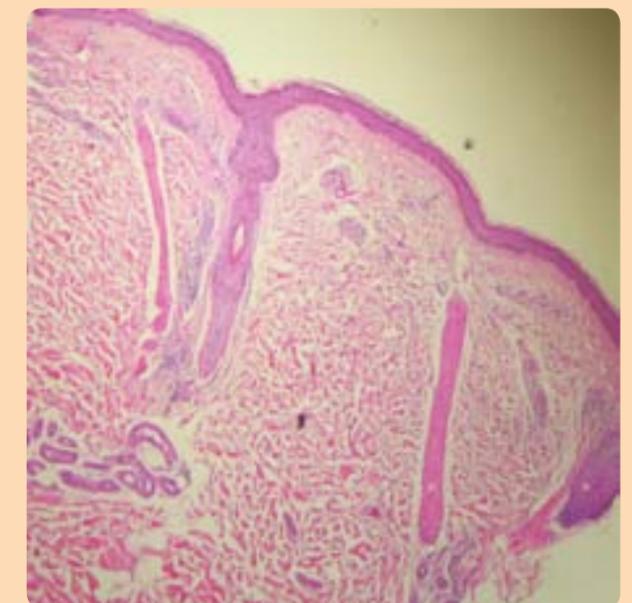


Figura 2. (HE-100X) Dermatitis perivascular superficial, profunda e intersticial. Presencia de linfocitos, plasmocitos e histiocitos rodeando vénulas, entre las bandas de colágeno y en focos en la dermis reticular.



Correspondencia

Perez Olga Gabriela
E-mail: ogperez70@gmail.com
Dirección: Avenida Almafuerte 406,
CABA, Argentina.
Teléfono: (+54 11) 4911 5555

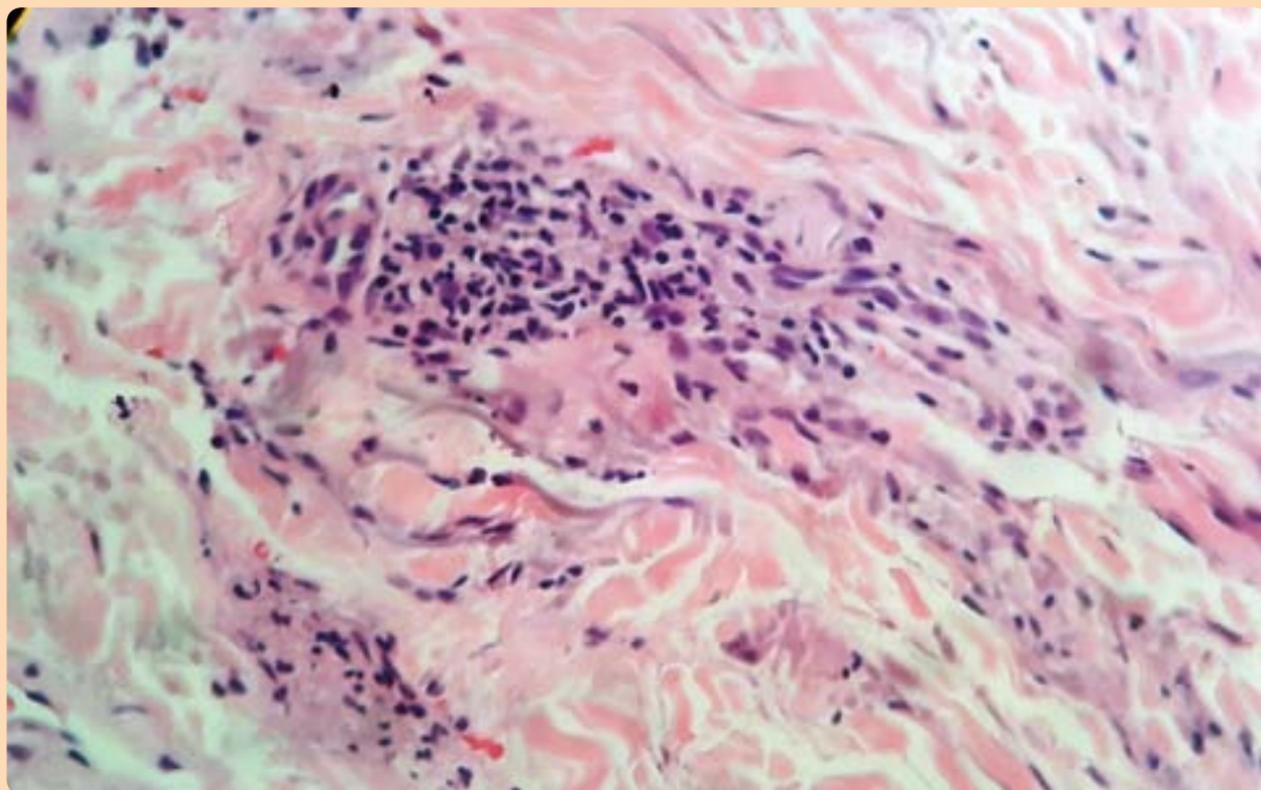


Figura 4. (HE-400X) Histiocitos en empalizada alrededor de focos de fibras elásticas y de colágeno con cambios degenerativos. Coexiste elastofagocitosis.

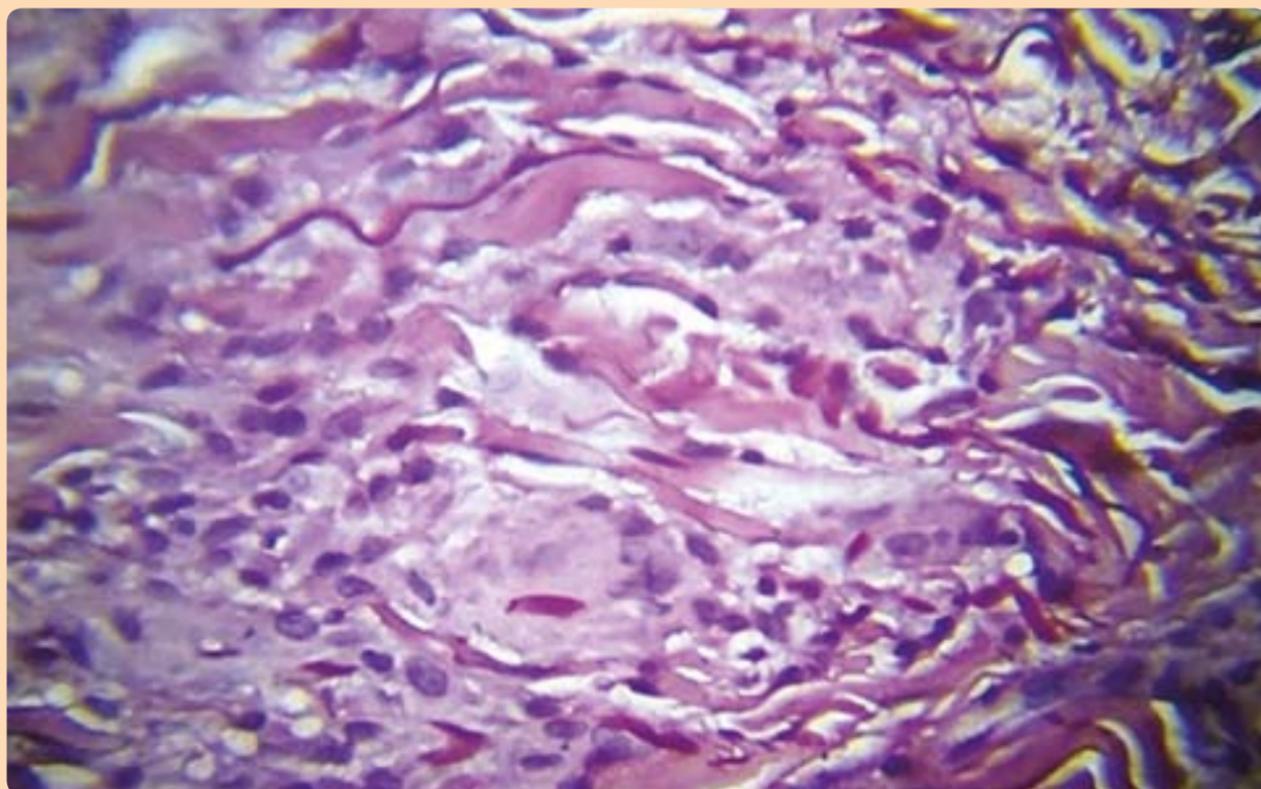


Figura 5. (Orceina-400X) Presencia de fibras elásticas dentro de células gigantes. Además se observa elastorrhexis y elastolisis.

para hepatitis C: No reactivo. HBsAg: No reactivo. Anticore: No reactivo. El resultado de las baciloscopías fue el siguiente: Lóbulo oreja izquierda: (-). Lóbulo oreja derecha: (-) Lesión de piel codo izquierdo: (-). Lesión de piel codo derecho: (-). Tabique nasal: (-). El estudio histopatológico evidenció epidermis con aplanamiento de las redes de crestas interpapilares. La dermis superficial y adventicial presenta un moderado infiltrado linfomonocitario con abundantes células plasmáticas de disposición perivascular y perianexial (Figs. 2 y 3).

Coexisten esbozos de granulomas con células gigantes multinucleadas que fagocitan fibras elásticas las cuales se evidencian con tinción de orceína (Fig. 4). No se observaron B.A.A.R con las tinciones de Ziehl-Neelsen y Fite Faraco. Para descartar plasmocitosis se solicitaron técnicas inmunohistoquímicas que mostraron: CD-20 (Pan B) 30%; CD-138 (células plasmáticas normales) 10%; Kappa y Lambda ambas positivo débil y CD-68 fuertemente positivo focal (80%). En esta instancia se planteó como diagnóstico diferencial el granuloma actínico y el granuloma anular elastolítico de células gigantes. Pero la electromiografía reveló una polineuropatía motora y sensitiva predominantemente axonal, sin signos de daño agudo lo que puso nuevamente en consideración el diagnóstico de enfermedad de Hansen y al momento de entregar la toma supervisada del TMD OMS, el paciente reconoce el blíster y refiere que había realizado el tratamiento en Paraguay durante 6 meses.

Con el objetivo de evitar la fotosensibilidad por clofazimina, se decidió iniciar tratamiento ROM con buena respuesta terapéutica y mejoría de las lesiones evidentes ya a los dos meses de iniciado el esquema alternativo.

COMENTARIOS

Las fibras elásticas son el componente esencial del tejido conectivo y aportan resiliencia y elasticidad a la piel. La elastogénesis involucra a las fibras de oxitalán ubicadas en forma perpendicular a la dermis papilar, las de elaunina que son intermedias y las fibras de elastina localizadas en la dermis reticular. Las fibras elásticas maduras de la dermis reticular se componen de elastina (85%) que forma un eje central para rodearse de microfibrillas. A la inversa, las microfibrillas son un componente menor durante la madurez predominando

en la infancia (3). La elastina es secretada por la enzima tropoelastina y en su ensamblaje existen enzimas críticas como la lysil-oxidasa, enzima dependiente de cobre. Existen varias enzimas proteolíticas implicadas en la degradación de la elastina: serino-proteasas y las metaloproteinasas de la matriz (MMP), de las cuales existen al menos 23 tipos. Los macrófagos son el mayor tipo celular en tejidos adultos que expresan MMP-12 la cual contribuye a la degradación de la matriz extracelular en varias condiciones inflamatorias incluyendo desórdenes elastolíticos adquiridos como enfermedades granulomatosas cutáneas (4-5).

La elastoclasia y elastolisis son hallazgos histopatológicos que con escasa frecuencia son observados en otros cuadros infecciosos incluida la lepra, probablemente debido a la propia inflamación granulomatosa y la capacidad de los neutrófilos y microorganismos para secretar elastasas los cuales modificarían la red dérmica de fibras elásticas (6).

La radiación solar podría actuar de variadas formas y representar otro cofactor que contribuya a la degeneración de las fibras elásticas normales (2). En relación a ello algunos autores señalan la coexistencia de lepra y granuloma anular elastolítico que mejoraron con terapéutica antilepromatosa (7). El sol modificaría la función inmune de la piel humana deprimiendo la inmunidad celular, lo que constituye un cofactor de susceptibilidad para el desarrollo de lepra lepromatosa (8-10). La clofazimina causa fotosensibilidad y xerodermia reversible dentro de los 6 a 12 meses de su suspensión (11).

Dentro de los hallazgos histopatológicos del caso presentado, el infiltrado inflamatorio con células de apariencia plasmocitoide dispersas en un estroma edematoso con esbozos de granulomas, constituye una de las claves diagnósticas de lepra tratada inactiva (12).

El caso presentado muestra a un paciente de difícil interrogatorio que realizó TMD OMS Uniforme con una dermatosis fotosensible de cinco años de evolución que mejoró con tratamiento alternativo ROM siendo la elastofagocitosis el principal hallazgo histopatológico, lo que nos permite concluir que el repertorio tanto clínico como histopatológico de la lepra parece inagotable.

Tabla: Entidades que muestran elastofagocitosis en la histopatología

Muy frecuentemente	Poca frecuencia	Escasa frecuencia
Desórdenes elastolíticos <ul style="list-style-type: none"> Elastolisis de la dermis media Elastolisis de la dermis papilar 	Inflamatorio <ul style="list-style-type: none"> Granuloma anular Liquen escleroso Sarcoidosis 	Desórdenes elastolíticos <ul style="list-style-type: none"> Anetodermia Cutislaxa adquirido Pseudoxantoma elástico Elastosis lineal
Inflamatorio <ul style="list-style-type: none"> Granuloma actínico 	Neoplásico <ul style="list-style-type: none"> Micosis fungoide granulomatosa 	Inflamatorio <ul style="list-style-type: none"> Xantogranuloma necrobiótico Síndrome de Sweet Morfea
Neoplásico <ul style="list-style-type: none"> Piel laxa granulomatosa 	Neoplásico <ul style="list-style-type: none"> Fibroxantoma atípico 	Infeccioso <ul style="list-style-type: none"> Leishmaniasis cutánea Blastomycosis Lepra
		Neoplásico <ul style="list-style-type: none"> Quistes vellosos eruptivos Dermatofibroma Queratoacantoma Carcinoma de células basales
		Medicamentos <ul style="list-style-type: none"> Factor estimulante de colonias Nicorandil

Referencias

- Ragaz A, Ackerman AB. Is actinic granuloma a specific condition? *Am J Dermatopathol.* 1979; 1: 43-50.
- El-Khoury J, Kurban M, Abbas O. Elastophagocytosis: underlying mechanisms and associated cutaneous entities. *J Am Acad Dermatol.* 2014; 70: 934-44.
- Lewis K.G., Bercovitch L, Dill SW, Robinson-Bostom L. Acquired disorders of elastic tissue: Part I. Increased elastic tissue and solar elastotic syndromes. *J Am Acad Dermatol.* 2004; 51: 1-21.
- Vaalamo M, Kariniemi AL, Shapiro SD, Saarialho-Kere U. Enhanced expression of human metalloelastase (MMP-12) in cutaneous granulomas and macrophage migration. *J Invest Dermatol.* 1999; 112: 499-505.
- Salmela MT, Pender SL, Reunala T, MacDonald T, et al. Parallel expression of macrophage metalloelastase (MMP-12) in duodenal and skin lesions of patients with dermatitis herpetiformis. *Gut.* 2001; 48 (4): 496-502.
- Rambhia KD, Khopkar US. Elastophagocytosis and Elastolysis in Leprosy. *Indian J Lepr.* 2016; 88: 129-131.
- Barbosa A, Guimarães N, Follador I, Sarno L, et al. Leprosy combined with elastolytic granuloma. *An. Bras. Dermatol.* 2002; 77: 585- 592.
- Cestari TF, Kripke M, Baptista M, Bakos L, et al. Ultraviolet Radiation decreases the granulomatous response to lepromin in humans. *J Invest Dermatol.* 1995; 105: 8-13.
- Norval M, McLoone P, Lesiak A, Narbutt J. The effect of chronic ultraviolet radiation on the human immune system. *Photochem Photobiol.* 2008; 84: 19-28.
- Rodrigues MM, Ximenes RA, Dantas MM, Batista TD, et al. UVB susceptibility as a risk factor to the development of lepromatous leprosy. *An Bras Dermatol.* 2010; 85 (6): 839-842.
- Olivares L. Terapéutica de la lepra. Pasado, presente y futuro. *Act Terap Dermatol* 2000; 23: 394- 401.
- Joshi R. Clues to histopathological diagnosis of treated leprosy. *Indian J Dermatol.* 2011; 5: 505-509.



Aburrirse en el momento adecuado es signo de inteligencia



Clifton Fadiman

AXNE

XYLITOL

ADAPALENO

NIACINAMIDA

EL ÚNICO ADAPALENO QUE MODULA EL MICROBIOMA



AXNE ES LA ÚNICA ASOCIACIÓN QUE PUEDE UTILIZARSE DURANTE TODO EL AÑO



Leucemia cutis aleucémica mielomonocítica

Aleukemic leukemia cutis myelomonocytic

Autores

/ Sorokin Irene¹
/ Remes Lenicov Maria Cecilia¹
/ Nave Guillermina¹
/ Pereyra Ramos Guadalupe¹
/ De Lena Florencia²
/ Martin Carlos Alberto³

Palabras claves

Leucemia cutis, Leucemia cutis aleucémica.

Keywords

Leukemia cutis, aleukemic leukemia cutis.

Correspondencia

Sorokin Irene
E-mail: irenesorokin@hotmail.com
Dirección: Calle 508, Gonnet, B1897
La Plata, Buenos Aires.
Teléfono: (+54 11) 0221 484-0290

Resumen

La *leucemia cutis* es una manifestación extramedular de leucemia mieloide aguda, de baja frecuencia. Su presencia permite realizar el diagnóstico de leucemia, en ocasiones puede preceder al compromiso sistémico y se asocia a disminución de la supervivencia. Se presenta un paciente masculino de 70 años de edad, en buen estado general, que consulta por una dermatosis eritematoviolácea, compatible con leucemia cutis. Luego de un estudio exhaustivo se descarta presencia de células leucémicas en sangre periférica y medula ósea.

Abstract

The leukemia cutis is an extramarrow not frequent manifestation of acute myeloid leukemia. Its presence allows to make the leukemia diagnosis, sometimes it may come before the systemic manifestations and it is associated to the decrease of patient's survival. It is presented a 70 year-old- male patient, in a good general condition, who asks about a reddish-purple exanthema, compatible with Leukemia cutis. After an exhaustive examination, it can be discarded the presence of leukemia cells in blood and bone marrow.

Educandonos. 2020; 7 (2): 34-39.

¹ Médico dermatólogo concurrente

² Médico concurrente

³ Médica consultor en anatomía patológica

*Sala de internación de Dermatología. Hospital Zonal General de Agudos "San Roque". Gonnet, La Plata, Buenos Aires, Argentina.

INTRODUCCIÓN

La leucemia es una neoplasia maligna de las células que componen el sistema hematopoyético. Los leucocitos y/o sus precursores pierden su capacidad para madurar y diferenciarse; proliferando en forma desordenada y reemplazando los elementos normales de la medula ósea. Puede comprometer secundariamente órganos, entre ellos la piel, dando distintas manifestaciones clínicas, denominadas específicas (leucemia cutis) o inespecíficas (leucemides) según la presencia o no de células leucémicas (2, 3, 4).

Se presenta el caso de un paciente masculino de 70 años de edad que consulta por un exantema eritematovioláceo, compatible con leucemia cutis y se realiza una revisión del tema.

CASO CLÍNICO

Paciente masculino de 70 años, sin antecedentes de relevancia, que consultó por un brote de máculas, pápulas y nódulos eritematovioláceos, indurados, en tronco, abdomen y miembros superiores e inferiores, de tres semanas de evolución, con prurito que dificultaban el sueño y alteraban la calidad de vida. Se encontraba en buen estado general, sin adenomegalias ni visceromegalias. (Figs 1 y 2) Como diagnósticos diferenciales se plantearon: leucemia cutis, secundarismo sífilítico, sarcoidosis, linfoma cutáneo, metástasis cutáneas, eritema nodoso y farmacodermia.

Se solicitaron los siguientes estudios: Análisis de sangre con serologías para HIV, virus hepatotropos, VDRL cuantitativa y FTAabs, que resultaron negativas.

Estudio anatomopatológico (Prot 1563/18) que evidenció epidermis conservada, en dermis infiltrados celulares dispuestos en parches que comprometen intersticio y rodean vasos sanguíneos de ambos plexos y anexos, compuesto por escasos linfocitos, histiocitos y células con granularidad citoplasmática dispersa. (Fig. 3)

La inmunohistoquímica reveló intensa reactividad citoplasmática para CD68R (Fig. 4) y mieloperoxidasa en células histiocitarias y monocíticas (Fig. 5) y escasa para CD15. Aisladas células con reactividad nuclear para desoxinucleotidil transferasa terminal. Escasa actividad proliferativa (Ki67 nuclear +), CD 117 en mastocitos dispersos. Ausencia de reactividad para CD 34, con

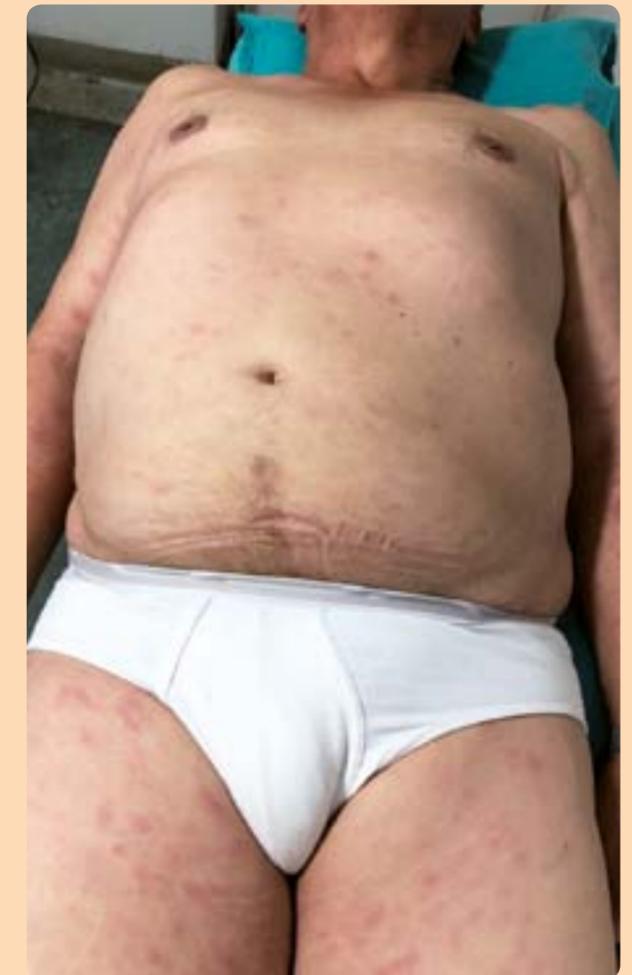


Figura 1. Máculas, pápulas y nódulos eritematovioláceos indurados a la palpación en tronco, miembros superiores y parte proximal de miembros inferiores.

“

Se necesitan 2 años para aprender a hablar y sesenta para aprender a callar

”

Ernest Hemingway



Figura 2. Máculas, pápulas y nódulos eritematovioláceos indurados a la palpación en miembros inferiores.

endotelios vasculares reactivos. Diagnóstico: Infiltración mielomonocítica cutánea. Se realizó interconsulta con hematología, y en razón de ello se solicitaron los siguientes estudios: **Análisis hematológico de sangre periférica** que no mostró alteraciones; **Punción aspiración de médula ósea** (Prot. M1964/18) que resultó normocelular; **Citometría de flujo** (Prot. 154443) que no detectó células con fenotipo vinculable a proceso clonal; **Análisis citogenético** con cariotipo normal 46 XY; **Tomografía de encéfalo, cuello, tórax, abdomen y pelvis con contraste endovenoso**, que resultaron sin particularidades. Ante la presencia de un exantema eritematovioláceo indurado en tronco y miembros, con histopatología e inmunohistoquímica compatible con LC, ausencia de compromiso en sangre periférica y medula ósea, se arribó al diagnóstico de Leucemia cutis aleucémica de tipo mielomonocítica (M4). (Figs 6 y 7)

Se inició tratamiento con Azacitidina a dosis de 75 mg/m²/día subcutáneo en ciclos de 7 días, cada 28 días por 6 meses, con disminución de la infiltración y el número de lesiones, mejorando el prurito y calidad de vida. (Fig. 8) Actualmente se encuentra realizando ciclos cada 42 días sin presentar nuevas lesiones.

COMENTARIOS

La leucemia cutis (LC) (2-10%) es la infiltración cutánea por leucocitos neoplásicos o sus precursores, se caracteriza por máculas, pápulas, placas y nódulos infiltrados, eritematovioláceos, únicos o múltiples, asintomáticos, en ocasiones pruriginosos y/o dolorosos, distribuidos en cara, tronco y extremidades (1, 2, 6, 7).

Las leucemides (25-40%) se producen por disfunción medular (equimosis, petequias e infecciones), efectos

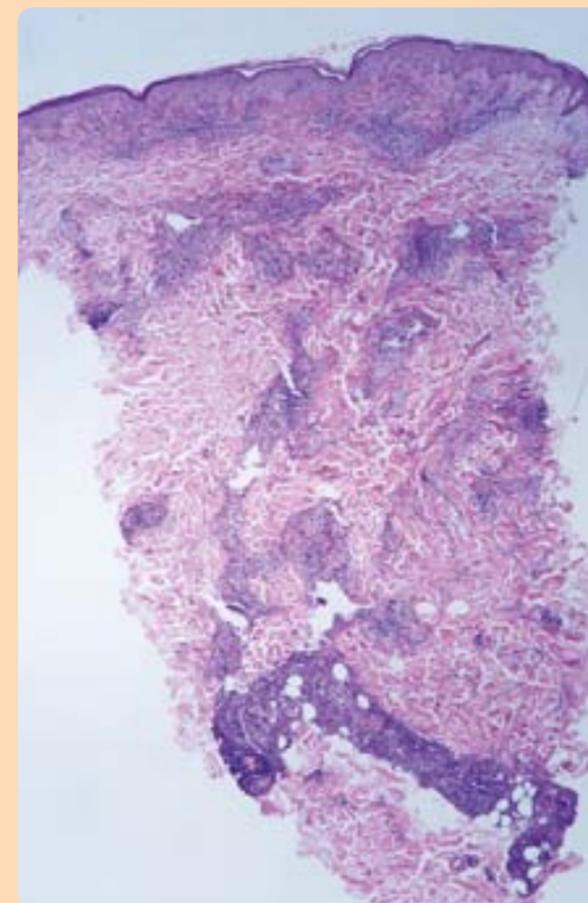


Figura 3. (HE-10X) Epidermis conservada, infiltrados celulares dispuestos en parches en dermis que comprometen intersticio y rodean vasos sanguíneos de ambos plexos y anexos, compuesto por escasos linfocitos, histiocitos.

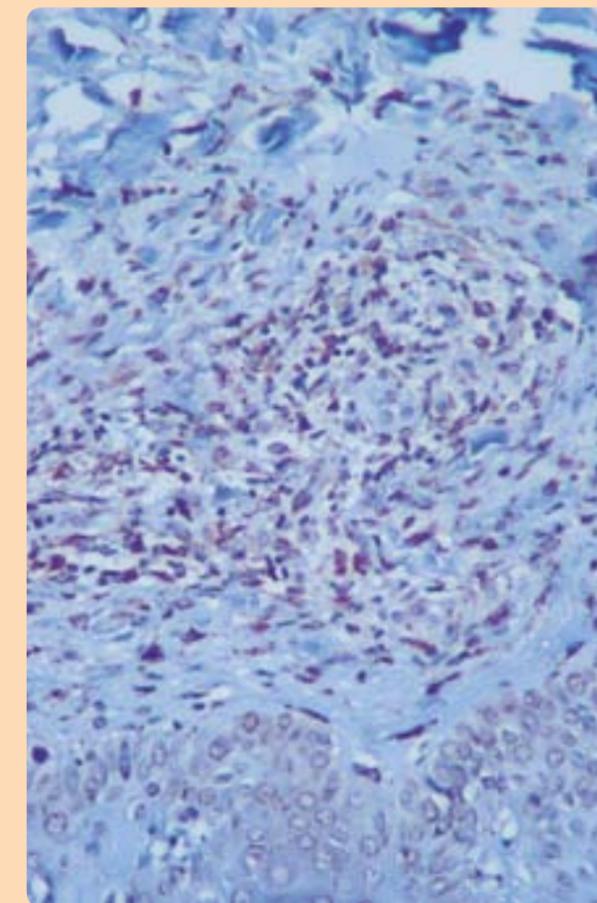


Figura 4. Inmunohistoquímica con CD 68: Intensa reactividad citoplasmática en histiocitos y monocitos.

adversos secundarios al tratamiento y respuesta inmune contra antígenos tumorales dando síndromes paraneoplásicos (2, 5).

La LC es más frecuentes en la leucemia mieloide aguda (LMA) en sus formas monocítica (M5) 25-31% y mielomonocítica (M4) 10-20% y raras veces en leucemia mieloide crónica (LMC) 2-5% indicando progresión. Su presencia se asocia a recaídas, pobre respuesta al tratamiento y menor supervida. En el 55% de los casos se desarrolla en el curso de una enfermedad hematológica conocida, en el 38% en forma simultánea y en un 7% sin compromiso humoral ni medular, como en nuestro paciente, recibiendo el nombre de leucemia cutis aleucémica. La enfermedad hematológica, en la LCA, se presenta entre el mes y 18 meses, con una supervivencia menor a un año en el 88% de los casos (2, 3, 5, 8, 9).

La **leucemia cutis** es una manifestación extramedular de **leucemia mieloide aguda**, de baja frecuencia. Permite realizar el **diagnóstico de leucemia**, puede preceder al compromiso sistémico y se asocia a disminución de la supervida.

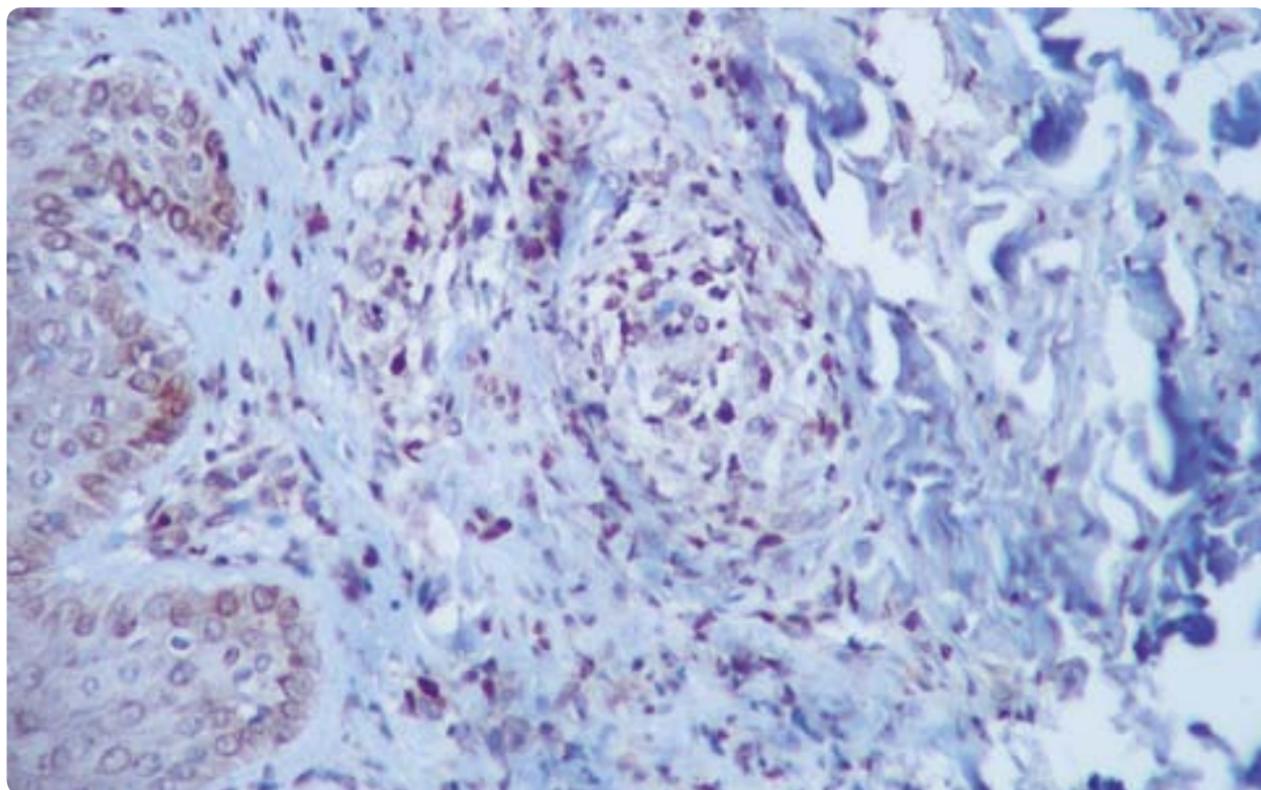


Figura 5. Inmunohistoquímica con MPX: Intensa reactividad citoplasmática en histiocitos y monocitos.



Figura 6. Control al mes (pretratamiento): Pápulas que confluyen en placas infiltradas eritematovioláceas ubicadas en miembros superiores.



Figura 7. Control al mes (pretratamiento): Pápulas infiltradas eritematovioláceas ubicadas en dorso.

Se cree que la LC se debe a una proliferación local de células hematopoyéticas de la dermis, en células leucémicas. Otros autores afirman que se trataría de un clon de células tumorales originado en médula ósea con afinidad especial por la piel (3, 7, 9, 10).

Debido a la escasa casuística y a la falta de estudios clínicos controlados, no se dispone de un consenso en el abordaje terapéutico de LCA. La mayoría coincide que independientemente del momento de aparición del compromiso cutáneo, respecto a la enfermedad hematológica, siempre debe tratarse, ya que sugiere progresión de la enfermedad, puede preceder a una recaída o asociarse a transformación blástica en el caso de las LMC.

Las opciones terapéuticas son quimioterapia, trasplante de células madres hematopoyéticas, cirugía o radioterapia para lesiones localizadas, y en afectación cutánea generalizada radioterapia con baño de electrones (2-5, 7, 11).

Se destaca el rol del dermatólogo ante la sospecha clínica de esta dermatosis, que implica el diagnóstico temprano de una enfermedad oncohematológica. La LC representa un signo de mal pronóstico, se asocia a mayor tasa de recaídas, menor respuesta al tratamiento y supervivencia menor a un año, luego del diagnóstico de la leucemia.

Referencias

1. Yonal I, Hindilerden F, Coskun R, Dogan OI, et al. Aleukemic Leukemia Cutis Manifesting with Disseminated Nodular Eruptions and a Plaque Preceding Acute Monocytic Leukemia: A Case Report. *Case Rep Oncol.* 2011; 4: 547-554.
2. Reizner AR, García Simón M, Amicarelli YB. Leucemia cutis aleucémica. Presentación de un caso clínico y revisión de la bibliografía. *Arch. Argent. Dermatol.* 2013; 63: 7-12.
3. Michelena MA, Teberobsky M, Matamoros E. Leucemia cutis en leucemia mieloide aguda. A propósito de dos casos. *Arch. Argent. Dermatol.* 2015; 65 (5): 161-166.
4. Peña Romero G, Domínguez Cherit J, Méndez Flores S. Leucemia cutis: características clínicas de 27 pacientes mexicanos y una breve revisión de la literatura. *Gac Med Mex.* 2016; 152: 703-710.
5. Gonzalez P, Stengel F, Bosaleh A. Lesiones angioides diseminadas. *Arch. Argent. Dermatol.* 2004; 54: 29-31.
6. Michelena MA, Garritano MV, Fleming C. Leucemia cutis en leucemia mieloide aguda. *Arch. Argent. Dermatol.* 2011; 61: 26-29.
7. Halac S, Soledad Ferreyra R, Kurpis M. Leucemia cutis: presentación de 2 casos. *Arch. Argent. Dermatol.* 2015; 65 (3): 90-93.
8. Narváez Moreno B, Pereyra Rodríguez JJ, Pilpillo Ruiz A. Acute myeloid leukemia 7 years after aleukemic leukemia cutis. *Int J Dermatol.* 2015; 54: 459-461.
9. De Luca DG, Vaglio Giors AC, Torre. Leucemia Cutis. *Dermatol. Argent.* 2011; 17 (2): 123-127.
10. Hejmadi RK, Thompson D, Shah F. Cutaneous presentation of aleukemic monoblastic leukemia cutis. A case report and review of literature with focus on immunohistochemistry. *J Cutan Pathol.* 2008; 35 (Suppl.1): 46-49.
11. Bakst RL, Tallman MS, Douer D. How I treat extramedullar acute myeloid leukemia. *Blood.* 2011; 118 (14): 3785-3793.



Figura 8. Control luego de primer ciclo de Azacitidina: Maculas hiperpigmentadas no infiltradas, asintomáticas. Placas eritematosas paraumbilicales en el sitio de inyección de Azacitidina.



Después del silencio, lo que más se acerca a expresar lo inexpresable es la música



Aldous Huxley

Síndrome de Stevens-Johnson / Necrolisis epidérmica tóxica

Stevens-Johnson syndrome / Toxic epidermal necrolysis

Autores

/ Pieschacón Patricia¹
/ Zuleta Quintero Paola Gabriela²
/ Zannin Ferrero Andreina²
/ Garzón Viasus María Camila²
/ Polanía Tovar María Daniela³
/ Celis Luis Gustavo⁴

Palabras claves

Síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica, emergencia en pediatría.

Keywords

Stevens-Johnson syndrome, toxic epidermal necrolysis, pediatric emergency.

Resumen

El síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) es una reacción mucocutánea rara del tipo hipersensibilidad tardía causada por medicamentos. Puede progresar a una necrólisis epidérmica tóxica (NET) considerada una verdadera emergencia dermatológica. El diagnóstico requiere una correlación clínica e histológica; y el tratamiento, la suspensión temprana del fármaco causal, y manejo de soporte. Se presenta el caso de un niño de 12 años de edad, con diagnóstico clínico de síndrome de Stevens-Johnson, con manifestaciones cutáneas, oculares y de la mucosa oral, que iniciaron posteriormente a la ingesta de ibuprofeno y amoxicilina.

Abstract

Stevens-Johnson syndrome (SSJ) is a rare mucocutaneous reaction of the late-type hypersensitivity caused by drugs. It may progress to a toxic epidermal necrolysis (TEN) which is considered a true dermatological emergency. Diagnosis requires clinical and histological correlation and treatment, early suspension of the causative drug, together with supportive management. We present the case of a 12-year-old boy, clinically diagnosed with Stevens-Johnson syndrome, with cutaneous, ocular and oral mucosal manifestations, which started after the intake of ibuprofen and amoxicillin.

Educandonos. 2020; 7 (2): 40-45.

¹ Médica pediatra*

² Estudiantes de medicina**

³ Médica general**

⁴ MSc en genética humana, biólogo y docente**

*Clínica Universidad de la Sabana, Chía, Colombia.

**Facultad de Medicina, Universidad de La Sabana, Chía, Colombia.

INTRODUCCIÓN

El síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) es una reacción de hipersensibilidad secundaria a infecciones y/o al consumo de medicamentos, siendo los antibióticos los principales agentes causales en la población pediátrica (1). La fase prodrómica de este síndrome se caracteriza por fiebre, odinofagia y malestar general (2). Posteriormente, se da el compromiso cutáneo y de mucosas (2-3). La afectación epidérmica puede progresar a una reacción potencialmente mortal conocida como necrólisis epidérmica tóxica (NET) cuando afecta más del 30% de la superficie corporal total, aumentando así la tasa de mortalidad hasta un 30% (4).

Se expone este caso para resaltar la importancia del manejo integral y multidisciplinario en la práctica clínica así como la rápida y oportuna intervención para evitar desenlaces fatales.

CASO CLÍNICO

Paciente masculino de 12 años de edad, sin antecedentes médicos de importancia, consultó inicialmente al Hospital de Tabio por presentar cuadro clínico de dos días de evolución consistente en odinofagia y fiebre de 39 °C. Con sospecha de amigdalitis bacteriana, se inició manejo con amoxicilina e ibuprofeno. Veinticuatro horas más tarde a la administración de los medicamentos, el paciente presentó exantema cutáneo generalizado que inició en cara y cuello (figs 1 y 2) y se extendió posteriormente a tórax anterior (fig 3), abdomen y palmas (figs 4 y 5); con inyección conjuntival, fotofobia y limitación para la apertura ocular. Refería dificultad respiratoria, emesis de contenido bilioso, razón por la cual consultó al servicio de pediatría de la Clínica Universidad de La Sabana, Chía, Cundinamarca.

Al ingreso se encontraba deshidratado, taquicárdico y febril, con presencia de exantema morbiliforme asociado a ampollas y epiescleritis. Se sospechó en primera instancia Enfermedad de Kawasaki vs. Eritema Multiforme. Se solicitaron estudios de laboratorio y se encontró hemograma con leve leucocitosis y reactantes de fase aguda positivos; función renal y hepática normales, strepto A test negativo. El Ecocardiograma transtorácico resultó dentro de límites normales, (descartando así la Enfermedad de Kawasaki) y la Radiografía de tórax evidenció infiltrados intersticiales escasos, sin consolidaciones o derrames.



Figura 1. Áreas erosivas secundarias al desprendimiento epidérmico de ampollas que confluyen en cuello y rostro, con compromiso de mucosa oral.

“ El saber es el único espacio de libertad del ser ”

Michel Foucault

Correspondencia

Zuleta Quintero Paola Gabriela
E-mail: paolazuqu@unisabana.edu.co
Dirección: Autopista Nte. #Km 7, Puente Del Común, Chía, Cundinamarca, Colombia.
Teléfono: (+57 1) 307 7077



Figura 2. Ampollas en lóbulos de ambas orejas y áreas erosivas que confluyen en cuello y columna vertebral.



Figura 3. Se observan áreas erosivas secundarias al desprendimiento epidérmico de ampollas que confluyen en cuello y rostro, con compromiso de mucosa oral y edema bpalpebral que limita la apertura ocular.

El **síndrome de Stevens-Johnson (SSJ)** es una **reacción mucocutánea** rara del tipo hipersensibilidad tardía **causada por medicamentos.**

Dado el rápido compromiso mucocutáneo y la persistencia de los síntomas, se interpretó como Síndrome de Stevens Johnson, SCORTEN score de 1 punto (mortalidad de 3.2%); se inició aislamiento protector, profilaxis antibiótica sistémica (oxacilina y neomicina + polimixina B) y oftálmica (dexametasona oftálmica), antihistamínico (difenhidramina), corticoide sistémico y ocular y se ingresó en la unidad de cuidados intensivos pediátricos. Adicionalmente, se solicitó valoración por los servicios de oftalmología y dermatología. Oftalmología sugirió continuidad del antibiótico y corticoide oftálmico.

Durante la hospitalización, el paciente presentó deterioro clínico requiriendo oxígeno suplementario y soporte nutricional parenteral, así como también aumento del compromiso cutáneo, alcanzando el 30% de la superficie corporal total. Se consideró progresión del síndrome de Stevens-Johnson a necrólisis epidérmica tóxica (figura 2C y 2D), por lo que se inició manejo adicional con inmunoglobulina humana a dosis de 0,5 g/kg/día con buena evolución.

COMENTARIOS

El síndrome de Stevens Johnson (SSJ) es un cuadro por hipersensibilidad tipo IV, desencadenado por fármacos e infecciones, que compromete la vida de los pacientes. Su **epidemiología en adultos** es de 3.96 a 5.3 por cada 1.000.000 de habitantes (1), anteriormente, en pacientes pediátricos no había un consenso de su prevalencia ya que solo se contaba con datos de casos aislados y estudios retrospectivos. Sin embargo, en un estudio reciente efectuado en Estados Unidos se publicó una incidencia de 5.3 por 1.000.000 niños, con un pico máximo de presentación desde los 11 a los 15 años de edad (2).

El **desarrollo del SSJ se ha relacionado** en un 60 al 90% con el uso de múltiples medicamentos, principalmente antiinflamatorios no esteroideos (AINES), anticonvulsivantes y antibióticos (3). **En cuanto a la patogénesis**, se debe principalmente a un efecto acumulativo de riesgos relacionados a la estructura del fármaco y su metabolismo, a la predisposición genética del paciente y a factores ambientales e infecciosos (3-4). En nuestro caso se usaron dos fármacos que están dentro de los agentes causales más frecuentemente relacionados al SSJ (amoxicilina e ibuprofeno) se sospecha que la interacción de éstos sumado a factores genéticos y ambientales, fueron los desencadenantes

de dicho síndrome en nuestro paciente. El síndrome de Stevens-Johnson se manifiesta entre 4 a 28 días posterior a la ingesta del medicamento (4). Sin embargo, en algunos casos como éste, las reacciones cutáneas adversas aparecen en cuestión de horas.

Las manifestaciones clínicas iniciales son la fiebre, odinofagia, artralgia y el malestar general. **Un signo distintivo de esta enfermedad es la afectación de mucosas** ya que está presente en el 87 al 100% de los pacientes (4-5) y en nuestro caso no fue la excepción a la regla. **La afectación cutánea se caracteriza por** máculas eritematovioláceas que inician en tronco y cara para posteriormente extenderse hacia las extremidades (5). Según el porcentaje de afectación epidérmica podemos clasificar a los pacientes de la siguiente manera: si afecta menos del 10% de la superficie corporal total se trata de un SSJ, hablamos de una superposición SSJ/NET cuando compromete entre el 10 al 30% de la superficie corporal total; mientras que, cuando afecta más del 30% de la superficie hablamos de una NET (4).

Las lesiones en mucosas se dan secundariamente a la ruptura de ampollas lo que provoca erosiones hemorrágicas y dolorosas asociadas a sensación de quemadura (6). El dolor puede ser tan incapacitante que requiere manejo con opioides, tal como fue el caso de nuestro paciente. Los labios, las conjuntivas y los genitales son las zonas principalmente afectadas (5-6). El compromiso ocular se da del 50 al 81% de los casos e incluye la fotofobia, el lagrimeo constante, la quemosis y el enrojecimiento ocular. En casos severos puede haber ulceración corneal, uveítis anterior y conjuntivitis purulenta, que según el grado de compromiso ocular puede llevar a la pérdida completa de la visión (5).

En cuanto a las manifestaciones sistémicas, la disfunción pulmonar temprana se observa en el 25% de los casos de SSJ, sobre todo cuando el agente causal es infeccioso provocando una sintomatología similar a la neumonía. Un estudio reciente retrospectivo reportó que el 39% de los pacientes con SSJ/NET tenían una lesión endobronquial específica y el 25% de ellos requirieron ventilación mecánica (6). En nuestro caso, la radiografía de tórax no mostró más que unos escasos infiltrados intersticiales, sin embargo, fue necesario el uso de oxígeno suplementario para alcanzar saturaciones por encima de 90%.



Figura 4 y 5. Rash maculopapular eritemato-violáceo asociado a ampollas y edema en ambas palmas de manos.

El diagnóstico de este síndrome es clínico; sin embargo, se puede confirmar con biopsia de piel, pero dado que es un procedimiento invasivo, se ha planteado la determinación de citoquinas para diagnóstico, pronóstico y como posible objetivo terapéutico.

Estudios recientes respaldan la utilidad de la granulina en pacientes con SSJ, con una sensibilidad del 80% y especificidad del 95% (7). Hay que destacar que aún se desconoce a ciencia cierta el papel que juega la citoquina en el pronóstico. Un estudio realizado en Taiwán demostró que la progresión y la fatalidad de la enfermedad se correlaciona con el aumento de la IL-15, esta citoquina eleva la citotoxicidad de las células NK (natural killer) encontradas en las ampollas de los pacientes con NET (8).

Por otro lado, el SCORTEN es un sistema de puntuación que nos permite estratificar la gravedad de la enfermedad y predecir la mortalidad en pacientes con NET. Para optimizar el valor predictivo de esta herramienta, SCORTEN se debe realizar los primeros tres días posteriores al inicio de los síntomas (9). En este score se mira la presencia o ausencia siete variables clínicas y paraclínicas (edad > 40 años, frecuencia cardíaca > 120 latidos/min, neoplasia sólida o hematológica, superficie corporal descamada > 10%, urea plasmática > 60 mg/dl, bicarbonato plasmático < 20 mEq/L y glicemia > 255 mg/dl), la puntuación va de 0 a 7 puntos, asociándose así a tasas de mortalidad que van de 3.2% a 90%, respectivamente. Esta escala fue aplicada al momento del diagnóstico en nuestro paciente arrojando un SCORTEN de 1 punto correspondiendo a una mortalidad baja de 3.2%.

Para el abordaje de esta enfermedad primero se debe retirar el medicamento potencialmente causal. Es necesaria la remisión a unidad de cuidados intensivos pediátricos o unidad de quemados para optimizar el soporte clínico y hemodinámico; evitar la hipotermia, promover una adecuada resucitación hídrica y aporte calórico, son pilar fundamental en el manejo integral de esta patología (10). El traslado a unidad de quemados de los pacientes con afectación mayor al 10% de la superficie corporal total, se ha relacionado con el aumento en la supervivencia (11). Remisiones posteriores a los 7 días de iniciada la sintomatología, se relacionan a un aumento de la mortalidad (11-12). Afortunadamente,

nuestro paciente fue remitido 4 días después del inicio de los síntomas lo que impactó positivamente en la probabilidad de desenlace fatal.

En el cuidado de las lesiones, se prefiere el manejo conservador, dejar la epidermis intacta para que sirva de protección a la dermis y promover la re-epitelización (12). En caso de estar en un ambiente propenso a infecciones, se recomienda entonces retirar la piel lesionada posterior a la ruptura de las ampollas utilizando jalea de petrolato (vaselina) más un antibiótico tópico (13). Para el cuidado de las mucosas se recomienda el uso de corticosteroides tópicos. Soluciones bactericidas como la clorhexidina se han utilizado para reducir la colonización bacteriana y de este modo disminuir el riesgo de infecciones sistémicas. El uso de antibiótico profiláctico para reducir el riesgo de sepsis no se recomienda (12-13).

Referencias

1. Yang MS, Lee JY, Kim J, Kim GB, et al. Incidence of Stevens - Johnson syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis: a nationwide population-based study using National Health Insurance Database in Korea. *PLoS One*. 2016; 11: e0165933.
2. Hsu DY, Brieva J, Silverberg NB, Paller AS, et al. Pediatric Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in the United States. *J Am Acad Dermatol*. 2017; 76: 811-817.
3. Ferrandiz-Pulido C, Garcia-Patos V. A review of causes of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in children. *Arch Dis Child*. 2013; 98: 998-1003.
4. Dodiuk-Gad RP, Chung WH, Valeyrie Allanore L, Shear NH. Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis: An Update. *Am J Clin Dermatol*. 2015; 16 (6): 475-493.
5. Wesley D. Davis, Philip A. Schafer. Stevens - Johnson syndrome: A Challenging Diagnosis. *Ad Emerg Nursing Journal*. 2018; 40 (3): 176-182.
6. De Prost N, Mekontso-Dessap A, Valeyrie-Allanore L, et al. Acute respiratory failure in patients with toxic epidermal necrolysis: clinical features and factors associated with mechanical ventilation. *Crit Care Med*. 2014; 42 (1) :118-128.
7. Ezagallaai AA, Rieder MJ. In vitro testing for diagnosis of idiosyncratic adverse drug reactions: Implications for pathophysiology. *Br J Clin Pharmacol*. 2015; 80: 889-900.
8. Su SC, Mockenhaupt M, Wolkenstein P, Dunant A, et al. Interleukin-15 is associated with severity and mortality in Stevens Johnson Syndrome/Toxic Epidermal Necrolysis. *J Invest Dermatol*. 2017; 137: 1065-1073.
9. Sekula P, Dunant A, Mockenhaupt M, Naldi L, et al. Comprehensive survival analysis of a cohort of patients with Stevens Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *J Invest Dermatol*. 2013; 133: 1197-1204.
10. Valeyrie-Allanore L, Housz-Oro SI, Chosidow O, Wolkenstein P. French referral center management of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Dermatol Sin*. 2013; 31 (4): 191-195.
11. Mahar PD, Wasiak J, Hii B, Cleland H, et al. A systematic review of the management and outcome of toxic epidermal necrolysis treated in burns centres. *Burns*. 2014; 40 (7): 1245-1254.
12. Lerch M, Mainetti C, Terziroli Beretta-Piccoli B, Harr T, et al. Current Perspectives on Stevens - Johnson syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis. *Clin Rev Allerg Immunol*. 2017; 54 (1): 147-176.
13. Woolum JA, Bailey AM, Baum RA, Metts EL. A Review of the Management of Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis. *Ad Emerg Nursing Journal*. 2019; 41 (1): 56-64.
14. Belver M, Michavila A, Bobolea I, Feito M, et al. Severe delayed skin reactions related to drugs in the pediatric age group: A review of the subject by way of three cases (Stevens-Johnson syndrome, toxic epidermal necrolysis and DRESS). *Allergol Immunopathol*. 2015; 48 (1): 1-13.
15. High WA, Nirken MH, Roujeau JC. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: management, prognosis, and long-term sequelae. *UpToDate*. 2014: 16.
16. Jagadeesan S, Sobhanakumari K, Sadanandan SM, Ravindran S, et al. Low dose intravenous immunoglobulins and steroids in toxic epidermal necrolysis: a prospective comparative open-labelled study of 36 cases. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2013; 79 (4): 506-511.



No es la especie más fuerte la que sobrevive, ni la más inteligente, sino la que mejor responde al cambio



Charles Darwin

Eritema nodoso leproso severo, forma ulcerada

Severe erythema nodosum leprosum, ulcerated form

Resumen

El eritema nodoso leproso severo es una condición aguda que interrumpe el curso crónico de la lepra lepromatosa, caracterizado por lesiones cutáneas nodulares distribuidas en tegumento con tendencia a la ulceración y necrosis acompañadas de síntomas sistémicos. El tratamiento incluye la poliquimioterapia (rifampicina, clofazimina y dapsona) y talidomida, y para síntomas severos el uso de esteroides. El síndrome de hipersensibilidad a la dapsona como diagnóstico diferencial del eritema nodoso leproso severo puede retrasar el tratamiento de este último con intensa repercusión en el estado general del paciente. Se presenta un caso clínico donde las manifestaciones clínicas poco frecuentes, rutina de laboratorio con pancitopenia, escasa respuesta clínica a la talidomida, e inmunosupresión que retrasó la colocación de corticoides, llevó a un camino terapéutico errático con subsiguiente aumento de la morbilidad, convirtiendo el episodio en un desafío médico.

Abstract

The severe erythema nodosum leprosum is a sharp condition that interrupts the chronic course lepromatous leprosy, characterized by nodules lesions distributed in tegument which tends to ulceration and necrosis accompanied by systemic symptoms. The treatment includes multibacillary anti leprosy therapy (rifampicin, clofazimine and dapsona) and thalidomide, and for severe symptoms, also it does the use of steroids. The hypersensitivity syndrome to the dapsona as a distinctive diagnosis about the severe erythema nodosum leprosum can delay the treatment of it with serious effects on the patient general condition. It is presented a clinical case, where non-frequent clinical manifestations, laboratory routines with pancytopenia, a poor clinical answer to the thalidomide, and immunosuppression that delayed the corticoid shot, led to a wrong therapeutic treatment followed by an increasing morbidity, turning the episode into a medical challenge.

Educandonos. 2020; 7 (2): 46-52.

¹ Médica concurrente de dermatología.

² Médica dermatóloga de planta.

³ Médica anatomopatóloga, Hospital Nacional Baldomero Sommer.

*Sala de Dermatología. Hospital Zonal General de Agudos "San Roque". Gonnet, La Plata, Buenos Aires, Argentina.

Autores

/ Remes Lenicov Maria Cecilia¹

/ Nave Guillermina¹

/ Pereyra Ramos Guadalupe¹

/ Sorokin Irene¹

/ Pereira Valeria Paula²

/ Yonaldi Virginia³

Palabras claves

lepra lepromatosa, eritema nodoso leproso ulcerado, reacción lepromatosa tipo 2.

Keywords

lepromatous leprosy. Erythema nodosum ulcerated leprosum. Lepromatous type 2 reaction.

Correspondencia

Remes Lenicov Maria Cecilia
E-mail: ceciliaremes@gmail.com
Dirección: Calle 508, Gonnet,
La Plata, Buenos Aires.
Teléfono: (+54 0221) 484-0290

INTRODUCCIÓN

La tasa de prevalencia nacional menor a 0.20/ 10.000 habitantes coloca a la Argentina dentro del grupo de países de América que alcanzan la meta del control de la Lepra como problema de salud propuesta por la OMS en 1991. Cabe aclarar que persisten algunas provincias con tasas mayores a 1/10000 como Chaco 1.54 y Formosa 1.29 (1). La lepra es una enfermedad infectocontagiosa crónica que puede tener manifestación cutánea, nerviosa y/o visceral provocada por el *Mycobacterium leprae*. La respuesta inmunitaria de un paciente con lepra determina la aparición y severidad de episodios reaccionales; éstos son procesos agudos que pueden ser de tipo 1 o de tipo 2. El eritema nodoso leproso es la manifestación clínica más frecuente de episodio reaccional de tipo 2 que ocurre en un alto porcentaje de pacientes que presentan formas de lepra multibacilares: lepra lepromatosa y dimorfa lepromatosa. El eritema nodoso leproso clínicamente puede clasificarse en leve, moderado o severo, puede remitir rápidamente o perdurar años como formas crónicas o recurrentes, con manifestaciones intermitentes o continuas. Las formas intermitentes se caracterizan por persistir durante 1 o 2 semanas y no reaparecer hasta 1-2 meses. Las formas continuas llevan a debilitar intensamente al paciente.

Se presenta a continuación un caso clínico de un paciente con eritema nodoso severo continuo en contexto de una lepra lepromatosa, de difícil diagnóstico y evolución tórpida frente al tratamiento, con compromiso de gran parte de los órganos de la economía.

CASO CLÍNICO

Paciente de sexo masculino de 43 años oriundo de Paraguay, residente en Argentina desde hace 19 años, con viajes intermitentes a su lugar de origen. En contexto de paciente con diagnóstico de lepra lepromatosa en tratamiento multibacilar (rifampicina 600 mg, clofazimina 300 mg y dapsona 100 mg dosis mensual supervisada, dapsona 100 mg y clofazimina 50 mg dosis diaria autoadministrada). Antecedente de eritema nodoso leproso leve con resolución espontánea. Consultó en Servicio de Emergencia por dolor a nivel lumbar izquierdo de características opresivas con vómito de tipo alimentario y fiebre. Refirió episodios febriles vespertinos de aparición intermitente acompañado de astenia y adinamia de 7 meses de evolución. Fue derivado al servicio de dermatología por presentar tubérculos

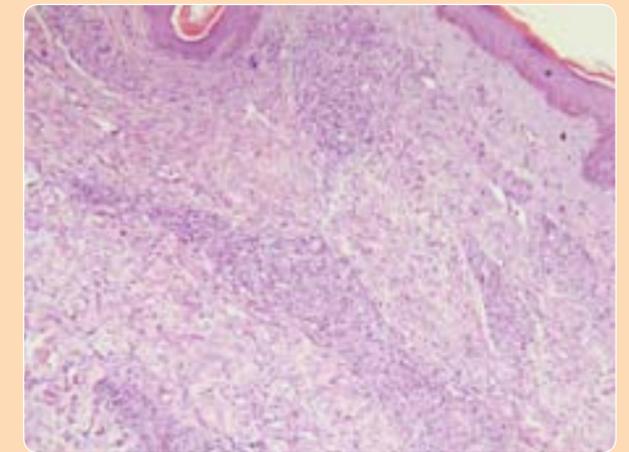


Figura 1. (H-E 100x). Epidermis con hiperqueratosis y acantosis reactiva, la dermis mostró infiltración difusa por macrófagos con citoplasma espumoso atrófica. Hipodermis comprometida por playas de histiocitos y formación abscedada con polimorfonucleares.



Figura 2. (Técnica Ziehl-Nielsen) Se observa material fragmentado compatible con bacilos.

“

Si me ves por algunos de tus pensamientos, abrázame que te extraño.

”

Julio Cortazar



Figura 3. Tubérculos cutáneos múltiples solitarios y agminados en área preauricular y pómulos. Lóbulo agrandado en forma de péndulo (badajo de campana). Alopecia témporo parietal.



Figura 4. Máculas hipopigmentadas de superficie lisa alternantes con hiperpigmentadas recubiertas de finas escamas color hoja seca de límites difusos. Piel brillante e ictiótica.

asintomáticos en rostro, fascies leonina, madarosis y lóbulo de las orejas en badajo de campana, nódulos eritematosos en miembros superiores e inferiores dolorosos a la palpación, máculas hipopigmentadas de superficie lisa alternadas con máculas hiperpigmentadas recubierta de fina escama color hoja seca de límites difusos en tronco y miembros, piel brillante e ictiótica; edema de manos y pies, y adenomegalias generalizadas.

La analítica de laboratorio mostró: Hematocrito 24,6; Hemoglobina 7,46; Volumen corpuscular medio 73,5; Hemoglobina corpuscular media 22,9; glóbulos blancos 1770 (Neutrófilos 1191; Linfocitos 16; Monocitos 11,1; Eosinófilos 2,9; Basófilos 2,61); plaquetas 146.000; urea 76; creatinina 1,45; fosfatasa alcalina 725; eritrosedimentación 140mm/hr. Se realizó baciloscopia de lóbulo de oreja, tubérculo de rostro y mucosa nasal que resultaron negativas. Se plantearon como diagnósticos

diferenciales el síndrome de hipersensibilidad a la dapsona versus el eritema nodoso leproso. Se decidió internación del paciente con rotación del esquema multibacilar reemplazando la dapsona por la minociolina en dosis de 100mg diarios junto con la clofazimina y se instauró talidomida 100mg/día. Se solicitaron sedimento urinario, serologías para HIV, VHB, VHC, VDRL, VEB, CMV, Toxoplasmosis, hemo y urocultivo y PPD sin hallazgos relevantes. En el estudio histopatológico y bacteriológico de lesiones de muslo se halló epidermis con hiperqueratosis y acantosis reactiva, la dermis mostró infiltración difusa por macrófagos con citoplasma espumoso, la técnica Ziehl Neelsen (ZN) reveló material fragmentado. Cultivos negativos. Se realizó ecografías de pelvis y abdomen con hígado ligeramente aumentado de tamaño, de morfometría conservada, esplenomegalia franca grado II, ambos testículos disminuídos de tamaño, y múltiples adenomegalias axilares con necrosis. Al

examen oftalmológico se hallaron secuela de uveítis anterior y opacificación del vítreo en ojo derecho. Al examen neurológico se evidenció pupilas anisocóricas, derecha discórica de menor diámetro, hiporreactivas; atrofia de los músculos interóseos y de las eminencias tenar e hipotenar; hipoestesia superficial distal en los cuatro miembros; nervios mediano y cubital engrosados y dolorosos a la palpación. Se realizó punción aspiración de médula ósea para estudio histopatológico con tinciones y bacteriológico que descartó compromiso infeccioso de médula ósea. Posterior a la suspensión de la dapsona, el recuento de leucocitos y plaquetas aumentaron, la eritrosedimentación descendió y el valor de la urea plasmática se normalizó aunque la repercusión del estado general del paciente empeoró dado que las lesiones nodulares de miembros inferiores, superiores y rostro comenzaron a secretar material purulento de forma espontánea continua; y aparecieron úlceras múltiples ovaladas, de fondo limpio, rosado, en sacabocados dolorosas localizadas en paladar duro que impedía su alimentación. Se suspendió la talidomida por la evolución tórpida del cuadro clínico y se cambió a meprednisona 40mg/día. Se realizó nueva biopsia lesional con estudio histopatológico, bacteriológico para bacterias atípicas y micológico del material secretado, resultando epidermis atrófica, en dermis superficial y media, playas de histiocitos con citoplasma amplio vacuolado, algunos rodeando nervios y anexos; endarteritis obliterante con trombo reciente, hipodermis comprometida con histiocitos espumosos en playa con formación abscedada con polimorfonucleares y el ZN reveló la presencia de material fragmentado lo que podía corresponder a estructuras bacilares. El estudio micológico y de bacterias atípicas fue negativo. Se llegó al diagnóstico de eritema nodoso leproso severo forma ulcerada en contexto de lepra lepromatosa. Luego de cinco días de corticoterapia se logró la lisis de fiebre e involución de las lesiones secretantes, se continuó con meprednisona 40 mg hasta completar 15 días y luego descenso paulatino en concomitancia con el esquema OMS multibacilar alternativo modificado hasta completar 24 meses de tratamiento. Presentó una recurrencia de eritema nodoso leve 2 meses previos a culminar el esquema terapéutico, con presencia de nódulos en rostro sin secreción ni síntomas sistémicos más que los secuales (insuficiencia renal en estudio con diagnósticos presuntivo de amiloidosis renal secundaria a lepra, infertilidad por hipogonadismo e hipoestesia en

los cuatro miembros). Se instauró talidomida 100mg/día durante dos meses con buena respuesta y resolución del cuadro. Luego de 24 meses de poliquimioterapia fue dado de alta.

COMENTARIOS

El eritema nodoso leproso puede ser la primera manifestación de la lepra, ocurrir antes, durante o después del tratamiento poliquimioterápico, siendo más frecuente la aparición durante el tratamiento entre la 4ta y la 6ta dosis (2). Distintos factores incrementan el riesgo de padecerlo: la edad (mayores de 40 años), índice bacilosκόpico igual o mayor a 4, baciloscopia positiva al culminar el tratamiento, lepra de larga evolución sin tratamiento, vacunación, anemia, pubertad, gestación, parto, intervenciones quirúrgicas, stress físico o psicológico, infecciones intercurrentes y el uso de drogas: antibióticos, yoduro de potasio, progesterona y vitamina A (2, 3, 4, 5, 6, 7). El eritema nodoso leproso aparece con una frecuencia del 50 al 70% de pacientes multibacilares, 20- 47% en lepra lepromatosa y 10% en lepra dimorfa lepromatosa (6). Actualmente se estudia un marcador sérico con importante rol en la inmunopatogenia de la lepra y marcador pronóstico en inflamación sistémica y vascular, el PTX3 que corresponde a gránulos específicos de los neutrófilos. Su concentración plasmática elevada se correlacionaría con la ocurrencia del eritema nodoso leproso en pacientes multibacilares y el tratamiento con talidomida disminuiría sus niveles séricos (8). Se conoce la susceptibilidad genética del individuo a desarrollar determinado tipo de lepra, siendo el HLA-DQ 1 del complejo mayor de histocompatibilidad el involucrado en la lepra lepromatosa (9). El eritema nodoso leproso es una reacción de hipersensibilidad tipo III, según clasificación de Coombs y Gell, caracterizado por depósito de inmunocomplejos especialmente en dermis e hipodermis, activación del complemento e infiltración de neutrófilos generando daño al tejido afectado. Se describe una tendencia en la recuperación de la respuesta inmune celular con elevación de los niveles de TNF alfa y gamma que conllevan a la destrucción del bacilo. Según su evolución puede tratarse de un eritema nodoso crónico o intermitente, y la intensidad del mismo puede ser leve, moderado o severo (4). Se lo clasifica en leve cuando tiene hasta 10 lesiones cutáneas sin síntomas sistémicos (6), moderado cuando se acompaña de fiebre, compromiso generalmoderado y signos de neuritis, y severo cuando hay fiebre elevada



Figura 5. Edema súbito de pies, godet positivo 2/4.



Figura 6. Tubérculo en región pre auricular. Lesiones con costra necrótica luego de ulceración y drenaje sero-purulento de lepromas.

con gran compromiso general, lesiones pustulosas o ulceradas, neuritis con pérdida de función severa, edemas articulares y, en algunos casos, signos de iridociclitis u orquitis. El eritema nodoso crónico continuo cursa con lesiones hepáticas, glomerulonefritis (5- 50% de los pacientes) (6), tromboembolia pulmonar o coagulación intravascular diseminada (4). El sistema nervioso periférico es el blanco del bacilo de la lepra. Puede haber lesión de nervios periféricos dérmicos, principalmente el tibial posterior, el cubital, el mediano y peroneo lateral. Existe una reacción osteofibrótica superficial perineural haciendo los nervios palpables a la exploración física. Acompañan dolor, pérdidas sensoriales y motoras. La afectación de pequeñas fibras nerviosas dérmicas ocasiona hipoanestesia, anhidrosis y pérdida de la sensibilidad térmica. La afectación del sistema músculo esquelético se reporta hasta en un 95% de los casos. Las manifestaciones óseas más frecuentes son las deformidades, osteoporosis y fracturas. En la lepra multibacilar es frecuente el compromiso hepático, en general asintomático y leve con aumento de la actividad enzimática sérica de GPT, GOT y FAL, sin cambios en la bilirrubina (11). El bazo es un órgano por el que el bacilo de Hansen tiene marcada afinidad aunque no está ampliamente reportada en la literatura, por lo que debe tenerse en cuenta ante dolor abdominal en un paciente con lepra (10). En pacientes de larga evolución, 50-60% presentan infiltración renal con sintomatología de infección urinaria, proteinuria 60%, hematuria 50% y piuria 40% y, dependiendo de la intensidad de los mismos, pueden conducir a un síndrome nefrítico o nefrótico, la urea y creatinina van en aumento, llegando en fases finales a la necesidad de realizar hemodiálisis peritoneal, la Amiloidosis renal estuvo presente en un 10% de los casos (12); anemia severa con hematocrito del 30% y eritrosedimentación elevada, Son pocos los reportes de lepra en la médula ósea, los pacientes con compromiso medular presentan índices bacilares positivos y evolución prolongada.

El compromiso genital masculino en la lepra es comúnmente asociado a los cuadros agudos reaccionales de la enfermedad, ya sea como orquitis u orquiepididimitis y ginecomastia en pacientes con alta carga bacilar. La predilección del *Mycobacterium leprae* por los sitios de baja temperatura del organismo hace que el testículo sea frecuente asiento de granulomas lepromatosos (13).

Las lesiones oftalmológicas se ven en pacientes no tratados, o incorrectamente tratados. Más frecuentes en el segmento anterior del ojo: dando lesiones específicas conjuntivales, esclerales, corneales, del iris y del cuerpo ciliar; y lesiones inespecíficas: el lagoftalmo por parálisis de la rama orbitaria del trigémino, con ectropion del párpado inferior (Signo Bell), glaucoma secundario y pérdida de la visión (12). El 11% de los pacientes multibacilares presentan amaurosis en el momento del diagnóstico (2). En el segmento posterior son menos frecuentes, aparecen tardíamente siendo ejemplos de ello la coriorritinitis e infiltración del nervio óptico. Las lesiones cutáneas se caracterizan por presentar pápulas con nódulos eritematosos de 2- 5 mm dolorosos y calientes, superficiales o profundos, con gran inflamación pudiendo ulcerarse. A diferencia del eritema nodoso típico, el leproso no tiene una evolución contusiforme en la coloración, presenta mayor número de lesiones extendidas en tegumento pudiendo comprometer miembros superiores, inferiores, rostro y tronco, no se presenta como episodio único y tiende a recurrir. Si las lesiones no desaparecen se desarrolla una paniculitis crónica dolorosa que persiste a veces durante meses o años. El protocolo de estudio incluye biopsia con estudio histopatológico de lesión cutánea que muestra infiltrado inflamatorio neutrofílico perivascular en dermis reticular compatible con vasculitis; numerosos bacilos fragmentados y granulados (4); y baciloscopía, técnica por la cual se toma una muestra de lesiones cutáneas recientes o de no tener, se toma de mucosa nasal, lóbulo de orejas o codos. El frotis de mucus nasal se negativiza antes que el de las lesiones tegumentarias, por ello no se realiza cuando el paciente ya está bajo tratamiento (14). Una acertada elección de la zona para realizar la toma es la determinante para un diagnóstico acertado. La baciloscopía se informa mediante el índice bacilosκόpicó (IB) y el índice morfológico (IM). Para el IB se utiliza la escala logarítmica de Ridley que va del 0 al 6+ que se basa en el promedio de bacilos observados en el frotis contando los sólidos (bacilos vivos), los fragmentados y los granulados (bacilos muertos). El IM es el porcentaje de bacilos sólidos respecto al total de bacilos ácido- alcohol resistentes encontrados. El IB desciende durante el tratamiento, mucho más lentamente que el morfológico, especialmente en los pacientes LL. El IB disminuye un logaritmo anualmente, por lo que se recomienda hacer la baciloscopía de seguimiento anualmente.

En los exámenes de laboratorio los hallazgos más frecuentes y compatibles con episodio reaccional leproso son la leucocitosis con neutrofilia, aumento de plaquetas, proteína C reactiva, complemento fracción C3 y C4 y proteinuria.

Actualmente existe la determinación de anticuerpos antiglicolípidos fenólico 1 (PGL-1) y reacción en cadena de la polimerasa (PCR) (5). El diagnóstico molecular es útil cuando el diagnóstico clínico es dudoso o lesión compatible con la enfermedad con baciloscopia negativa, casos donde no se observe la respuesta esperada al tratamiento o cuando se necesite monitorear la eficacia del mismo.

La poliquimioterapia compuesta por la asociación de rifampicina, clofazimina y dapsona descrita por la OMS, y la dosis de 100mg/día de talidomida ha demostrado controlar los episodios reaccionales con resolución completa, y su mantenimiento durante 6 meses disminuir el riesgo de recurrencia (5,16). Recalcamos la importancia de medir el índice morfológico y bacteriológico luego de cumplir el año de tratamiento, ya que si diera positivo se recomienda continuar la terapia 12 meses más (5), y así bajar la tasa de recurrencia del eritema nodoso leproso que en cada aparición se torna más severo aumentando la morbilidad y discapacidad del paciente.

Se describen esquemas tales como clofazimina (300 mg / día durante 3 meses, 200 mg / día durante 3 meses y 100 mg / día, siempre que los síntomas persistan) con prednisolona (30 mg / día durante 2 semanas hasta 5 mg / día durante 2 semanas) o con talidomida (200 mg / día durante 3-7 días seguido de 300 mg / día durante 4 semanas, 200 mg / día durante 4 semanas, 100 mg / día durante 4 semanas y 100 mg en días alternos durante 8-12 semanas) en eritema nodoso leproso grave que no responde satisfactoriamente al tratamiento con corticosteroides o donde el riesgo de toxicidad con los mismos es alto (17) La retirada de ambas drogas debe ser paulatina. La azatioprina y el metotrexato junto con la prednisolona se han usado para el tratamiento de reacciones de tipo 2 y pueden ofrecer un régimen de preservación de esteroides para el tratamiento (17). Los episodios reaccionales leproso pueden ser grandes simuladores que plantean un desafío terapéutico cuando la repercusión general es severa, obstaculizando la implementación de un tratamiento correcto y a tiempo. El caso clínico presentado fue un ejemplo de ello. Es

importante recalcar también que el estudio completo del paciente nos permitió realizar el diagnóstico retrospectivo de episodios reaccionales, y evaluar secuelas permanentes.

Referencias

- Morano S, Morano M, Paredes SN, Iribas JL. Lepra en Santa Fe. Características clínico epidemiológicas. *Rev Arg Dermatol*. 2016; 97 (4): 19-29. Disponible en: <http://rad-online.org.ar/2017/01/01/lepra-en-santa-fe-caracteristicas-clinico-epidemiologicas/> Fecha de consulta: 30/11/18.
- ichelmann K, Gonzáles Gonzáles SE, Salas Alanis JC, Ocampo Candiani J. Lepra: puesta al día. Definición, patogénesis, clasificación, diagnóstico y tratamiento. *Actas Dermosifilogr*. 2013; 104(7): 554- 563.
- Gomes GJ, Oliveira Penna G, Miranda Castro LC, Turchi Martelli CM, y colab. Evaluación de serie de casos de eritema nodoso hansénico: perfil clínico, base inmunológica y tratamiento instituido en los servicios de salud. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2004; 37 (5): 384-390.
- Tiraboschi Foss N. Episódios reacionais na Hanseníase. *Medicina (Ribeiro Preto)*. 2003; 36: 453- 459. Disponible en: <http://www.revistas.usp.br/rmrp/article/view/764/777> Fecha de consulta: 30/11/18.
- De Mello Ayres Putinatt MS, Lastoria JC. Effectiveness of the retreatment of patients with multibacillary leprosy and episodes of erythema nodosum leprosum and/ or persistent neuritis: a single-center experience. *An Bras Dermatol*. 2018; 93(2): 181-184.
- Hoyos Gomez C, Cardona- Castro N. Reacciones leprosas. *Rev CES Med*. 2016; 30 (2): 200- 209.
- Montaño Padilla G.S, Lancheros Gonzalez PC, Celis LG. Recidiva de lepra y reacción tipo II en paciente tratado con poliquimioterapia. 2014;12 (21): 109-114. Disponible en: <http://www.scielo.org.co/pdf/nova/v12n21/v12n21a09.pdf> Fecha de consulta: 30/11/18.
- Abud Mendes M, Serra de Carvalho D, Amadeu TP, Silva BJA, et al. Elevated Pentraxin-3 Concentrations in Patients With Leprosy: Potential Biomarker of Erythema Nodosum Leprosum. *JID*. 2017; 216: 1635-1643.
- Pulido Perez A, Mendoza Cembranos MD, Avilés Izquierdo JA, Suarez Fernandez R. Eritema nodoso leproso y reacción reversal en dos casos de lepra importada. *Actas Dermosifilogr*. 2013; 104 (10): 915-919.
- Leon KE, Salinas JL, McDonald RW, Sheth AN, et al. Case Report: Complex Type 2 Reactions in Three Patients with Hansen's Disease from a Southern United States Clinic. *Am J Trop Med Hyg*. 2015; 93 (5): 1082-1086.
- Zini LV, Escobar Solari V, Paniagua BA, Palomares SM y colab. Lepra visceral: presentación de un caso. *Arch Argent Dermatol*. 2015; 65 (1): 19-21.
- Meneses S, Cirelli NM, Aranzazu N, Rondón Lugo AJ. Lepra visceral, presentación de dos casos y revisión de la literatura. *Dermatol Venez*. 1988; 26: 79-84.
- Soto I, Vaquero NL, Yonadi V. Compromiso genital en un paciente con lepra lepromatosa. *Rev argent dermatol*. 2007; 88 (1): 22-25.
- Acosta Soto L. Diagnóstico molecular de *Mycobacterium Leprae*. *Rev Leprol*. 2013; 29 (1): 66-88.
- De Mello Ayres Putinatt MS, Lastoria JC, Padovani CR. Prevention of repeated episodes of type 2 reaction of leprosy with the use of thalidomide 100mg/ day. *An Bras Dermatol*. 2014; 89(2): 266-272.
- Da Silva Cruz RC, Bühler-Sékula S, Penna MLF, Oliveira Penna G, et al. Leprosy: current situation, clinical and laboratory aspects, treatment history and perspective of the uniform multidrug therapy for all patients. *An Bras Dermatol*. 2017; 92 (6): 761-773.
- Vikram Jitendra SS, Bachaspatimayum R, Subhalakshmi Devi A, Rita S. Azathioprine in Chronic Recalcitrant Erythema Nodosum Leprosum: A Case Report. *J Clin Diagn Res*. 2017; 11(8): FD01-FD02.

SUMMAVAC R

VACUNA RIBOSOMAL

12 COMPRIMIDOS DE DISOLUCIÓN ORAL

VACUNA RIBOSOMAL QUE BRINDA ELEVADO PODER INMUNOGÉNICO FRENTE A LOS PRINCIPALES PATÓGENOS DE VÍAS AÉREAS SUPERIORES E INFERIORES.



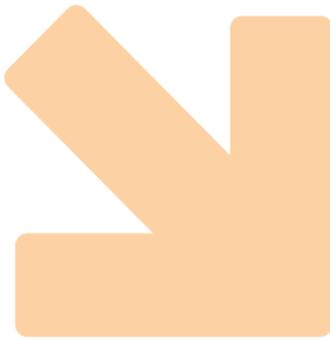
DOSIS DE ATAQUE, DURANTE 3 SEMANAS

En ayunas, un comprimido por día, 4 días consecutivos.
Descansar 1 semana antes de empezar el tratamiento de mantenimiento.
Mantenga el comprimido en la cavidad oral, hasta su total disolución.

DOSIS DE MANTENIMIENTO, DE 3 A 5 MESES

En ayunas, un comprimido por día, 4 días consecutivos.
Descansar 3 semanas antes de empezar el nuevo mes.
Mantenga el comprimido en la cavidad oral, hasta su total disolución.

ACTUALIZACIÓN DEL TEMA



Autores

/ Carvallo Héctor¹
 / Hirsch Roberto²
 / Fajardo Francisco³
 / Ciruzzi Juan⁴
 / Martín Mirta⁵

Palabras claves

Covid-19, Ivermectina, Aspirina

Keywords

Covid-19, Ivermectin, Aspirin

Correspondencia

Carvallo Héctor
 E-mail: hymcarvallo@hotmail.com
 Dirección: Belisario Roldán 62, Barrio Uno,
 Aeropuerto Ezeiza (CP: 1802)
 Buenos Aires
 Teléfono: (+54 11) 3376 8396

Ivermectina, corticoides, aspirina y enoxaparina en el tratamiento del covid 19

Ivermectin, corticosteroids, aspirin and enoxaparin: a gradual combination against covid 19

Resumen

Desde la aparición de la pandemia por COVID 19, se han ensayado muchas opciones terapéuticas, la mayoría con pobre respuesta. Nosotros proponemos este novedoso protocolo, que implica el uso de ivermectina, asociada a corticoides, aspirina y/o enoxaparina, y ajustados todos según la severidad del cuadro clínico a tratar. El mismo se halla en ejecución al momento actual, en el Hospital Alberto Antranik Eurnekian (Ezeiza, Argentina).

Abstract

Since de outbreak of the COVID 19 pandemic, multiple therapeutic assays have been introduced, mostly with very poor outcomes. We propose the use of this novel protocol, based on ivermectin, associated to corticoids, aspirin and enoxaparin, not simultaneously but and adjusted to the severity of each clinical case. This Protocol is being used, so far, at the Alberto Antranik Eurnekian Public Hospital (Ezeiza, Argentina).

Educandonos. 2020; 7 (2): 54-56.

¹ Prof. Adjunto Medicina Interna Universidad Abierta Interamericana y Universidad de Morón

² Prof. Titular Infectología U.B.A. Director de la Carrera de Médico Especialista en Infectología UBA.

Jefe de Departamento Htal. Muñiz

³ Director Asociado Htal. A. Eurnekian

⁴ Director Ejecutivo Htal. A. Eurnekian

⁵ Prof. Medicina Consultora Htal. Eurnekian, Dermatopediatra

*Unidad de Medicina. Hospital Zonal General de Agudos Alberto Antranik Eurnekian, Ezeiza, Buenos Aires, Argentina.

INTRODUCCIÓN

A finales de diciembre de 2019 se detectó, en la ciudad china de Wuhan, la incidencia de cuadros de neumonía atípica de causa desconocida.

Estudios efectuados por la técnica de Reacción en Cadena de la Polimerasa encontraron un coronavirus, denominado luego SARS-CoV-2 por su similitud estructural con la especie homónima (1, 2). La única porción significativamente distinta es un dominio de unión a furina en la proteína S de SARS-CoV-2, el cual se ha especulado podría expandir el tropismo o incrementar la transmisión del virus, en comparación del SARS-CoV de 2003. Entre las especies patógenas para el ser humano se encuentran SARS-CoV, MERS-CoV, HCoVNL63 y HCoV-229E, HCoV-OC3 y HCoV-HKU, y el recientemente descubierto SARS-CoV-2. En los últimos 20 años, se han registrado 3 grandes brotes de coronavirus a nivel mundial.

Conocimientos actuales sobre las manifestaciones clínicas

Conocer las proteiformes manifestaciones de presentación del COVID-19 permite estar atentos frente a casos oligosintomáticos. Asimismo, ayuda al triage inicial (para determinar los casos sospechosos) y al inmediato triage secundario (para diferenciar los casos leves de los moderados y severos) (fig. 1). A esas manifestaciones deben agregársele: Conjuntivitis flictenular, hipo o ageusia, hipo o anosmia.

Las manifestaciones dermatológicas son inespecíficas, y abarcan un amplio rango; al respecto, corresponde mencionar la experiencia observada en Tailandia, el segundo país en el que se produjo la infección con COVID-19 en la que se describieron pacientes que presentaron una erupción cutánea con petequias. A modo de repaso, y a pesar de que el virus no es dermatotrópico, se han descrito varias afecciones de la piel, principalmente como resultado del contacto prolongado con el equipo de protección personal y la higiene personal excesiva: lesiones por presión, dermatitis de contacto, prurito, urticaria por presión y exacerbación de enfermedades cutáneas preexistentes, tales como la dermatitis seborreica y el acné. En su mayoría, estas lesiones localizadas en tronco, y sin correlación con la severidad del cuadro (3).

Todo lo antedicho permite desarrollar un Score de Severidad:

- **Criterios mayores:** Fiebre mayor de 38,5°, diarrea (más de 3 deposiciones diarreas / día), conjuntivitis flictenular, desaturación marcada (inferior a 92 %), taquipnea (más de 25 mov. resp. / minuto).

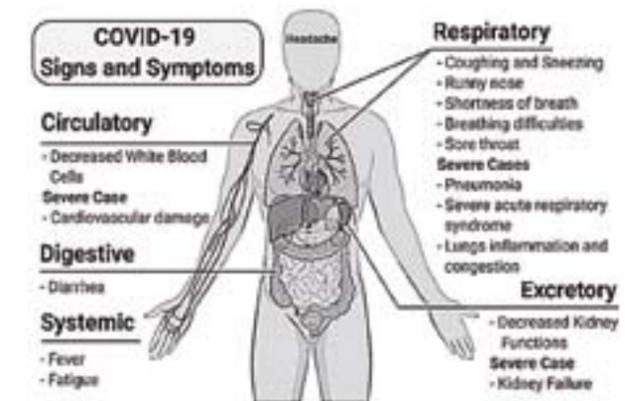


Figura 1. Manifestaciones clínicas del Covid – 19

- **Criterios menores:** Fiebre inferior a 38,5°, hipogeusia, hiposmia, episodios diarreicos aislados, disnea sine materia, desaturación leve (entre 96 y 93 %), polimioartalgias, cefalea persistente, dolor abdominal.

La interpretación del mismo es la siguiente:

- Compromiso moderado: 3 Hallazgos mayores ó 2 mayores + 2 menores.
- Compromiso severo: 4 Hallazgos mayores ó 3 mayores + 2/3 menores.

La evidencia sugiere que un subgrupo de pacientes con formas severas de COVID 19 puede presentar un síndrome conocido como tormenta de citocinas (hiperinflamación)(4). Además, el compromiso de la microcirculación (en forma de microtroboembolias múltiples) explicaría las lesiones generalizadas y a distancia a través de un estado de hipercoagulabilidad.

Conocimientos actuales sobre los farmacos a utilizar

La *ivermectina* es un antiparasitario de amplio espectro, con propiedades vermícidas y ectoparasiticidas. Fue descubierta y comercializada para uso animal a comienzos de los ochenta. Aprobada en 1997 por la FDA para estrongiloidiasis en dosis única de 200 mcg/kg y en escabiosis costrosa (Sarna Noruega) en pacientes afectados de SIDA en dosis de 200 mcg/kg, cada semana por 2 semanas. En Argentina, se comercializa para uso humano desde hace casi 20 años. Recientemente, se hallaron nuevos usos para la ivermectina (5). Así, se han recopilado sus efectos viricidas sobre distintas variedades de flavivirus (6), dengue, Zika (7), Chikunguña (8), etc. Los *corticoides* son potentes antiinflamatorios e inmunomoduladores. En relación a su mecanismo de acción difunden en forma pasiva a través de la membrana celular, para unirse luego a proteínas receptoras solubles

Cuadro. Aplicación gradual del Protocolo

SEVERIDAD DEL CASO	IVERMECTINA	CORTICOIDES	AAS/ENOXAP.	VENTILACION
Confirmado ó con firme sospecha	24 mg oral en una sola dosis	No	Aspirina 250 mg oral (1 ó 2 veces al día)	No
Id. + Clínica leve	idem	Dexametasona 4 mg (parenteral)	idem	No
Cuadro Moderado	36 mg oral en una sola dosis	idem	Enoxaparina 100 UI/kg (1 mg/kg)	Oxígeno lavado a bajo flujo ó Concentrador de oxígeno
Caso severo con Neumonitis bilateral	36 mg por SNG	Pulsos de Corticoides	idem	ARM

del citoplasma. Este complejo hormona-receptor se desplaza luego al núcleo y regula la transcripción de una cantidad limitada de genes diana. Otro mecanismo de acción consiste en modular la cascada de segundos mensajeros a través de vías no genómicas (9).

Aspirina es el nombre vulgar del ácido acetilsalicílico. Sus usos más comunes son como analgésico, antitérmico y antiinflamatorio. En 1989 se publicó el primer gran estudio que demostraba que la aspirina reduce el riesgo cardiovascular, al actuar como antiagregante plaquetario. Las *heparinas* son sustancias anticoagulantes inyectables. Cabe distinguir entre la heparina estándar o heparina no fraccionada (HNF) y las heparinas de bajo peso molecular (HBPM). La actividad antitrombótica y anticoagulante de la HNF está relacionada con la capacidad de inhibir el factor Xa y el factor IIa respectivamente. Las HBPM presentan menor riesgo de hemorragia pero igual actividad antitrombótica.

Nueva propuesta: ivermectina + corticoides + aspirina + enoxaparina

Se ha publicado que la ivermectina es un inhibidor del virus causante (SARS-CoV-2). Se cree que esta actividad de amplio espectro se debe a la dependencia de muchos virus de ARN diferentes en IMP α / β 1 durante la infección. Estos informes sugirieron que la actividad inhibitoria del transporte nuclear de ivermectina puede ser efectiva contra el SARS-CoV-2, ya que demuestran que la ivermectina tiene acción antiviral contra el aislado clínico de SARS-CoV-2 in vitro, con una dosis única capaz de controlar la replicación viral en 24-48 hs. in vitro (10, 11). Del mismo modo, altas dosis de esteroides son efectivas ante "tormenta de Kinasas" Además, la antiagregación profiláctica podría reducir el avance de la infección hasta estados de mayor gravedad.

Y, si no pudiese detenerse, la enoxaparina junto a los corticoides, es el tratamiento de elección en estos cuadros catastróficos. El protocolo que proponemos se

basa en el uso combinado y escalonado de Ivermectina más aspirina, en los casos leves a moderados, e ivermectina + dexametasona + enoxaparina, en los casos graves, siempre según la severidad del cuadro a tratar. (Cuadro)

Referencias

- Rodríguez Morales A, Cardona Ospina J. Clinical, laboratory and imaging features of COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Travel Med Infect Dis.* 2020; Fecha de acceso: 8/5/20. Disponible online: https://www.researchgate.net/publication/339912935_Clinical_laboratory_and_imaging_features_of_COVID-19_A_systematic_review_and_meta-analysis
- Andersen K, Rambaut A, Lipkin I, Holmes E, et al. The proximal origin of SARS-CoV-2. *Nat Med.* 2020; 26: 450-452.
- Recalcati S. Cutaneous manifestations in COVID-19: a first perspective. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2020; Fecha de acceso: 8/5/20. Disponible online: <https://doi.org/10.1111/jdv.16387>.
- Mehta P, McAuley D, Brown M, Sanchez E, et al. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *The Lancet.* 2020; 395 (10229): 1033-1034.
- Ordoñez Angulo E. Efficacy of ivermectin in the treatment of children parasitized by *Strongyloides stercoralis*. *Biomédica.* 2004; 24: 33-41.
- Giovannoni F. Rol antiviral intrínseco de PML en la infección con flavivirus. Tesis de doctorado, Universidad de Buenos Aires. Facultad de Ciencias Exactas y Naturales. 2018. Fecha de acceso: 8/5/20. Disponible online: https://bibliotecadigital.exactas.uba.ar/collection/tesis/document/tesis_n6357_Giovannoni
- Ruiz Esquide Canale MS, Weil M, Turienzo M. Infección por virus Zika y sus manifestaciones cutáneas. *Arch Arg Dermatol.* 2019; Fecha de acceso: 8/5/20. Disponible online: <http://www.archivosdermato.org.ar/wp-content/uploads/2019/12/Forum-Infección-por-virus-Zika-2018.pdf>
- Padilha de Castro T, Fittipaldi Duarte D, Pires de Carvalho D. Estudio preliminar sobre os efeitos clínicos do tratamento da Febre Chikungunya aguda usando Ivermectina como fármaco antiviral. *J Med As Med Pernam.* 2016; Fecha de acceso: 8/5/20. Disponible online: <http://www.ampe-med.com/site/noticia.php?id=1698>
- Botargues M, Enz P, Musso C. Tratamiento con corticoides. *Tratamiento con corticoides. Evid Act. Pract Ambul.* 2011; 14 (1): 33-36.
- Caly L, Druce J, Catton M, Jans D, et al. The FDA-approved Drug Ivermectin inhibits the replication of SARS-CoV-2 in vitro. *Antiviral Res.* 2020; Fecha de acceso: 8/5/20. Disponible online: https://www.researchgate.net/publication/340404159_The_FDA-approved_Drug_ivermectin_inhibits_the_replication_of_SARS-CoV-2_in_vitro
- Darlenski R, Tsankov N. Covid-19 pandemic and the skin - What should dermatologists know? *Clin Dermatol.* 2020; Fecha de acceso: 8/5/20. Disponible online: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7102542/>

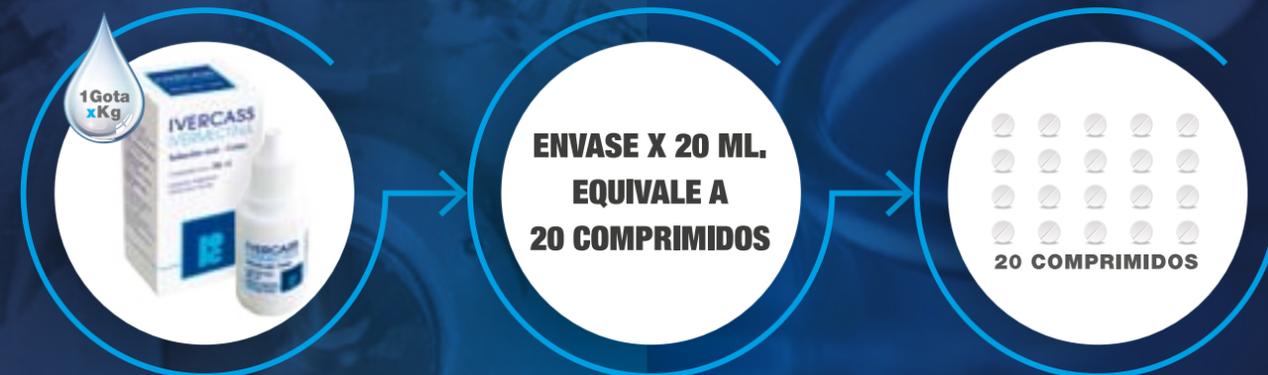
IVERCASS

IVERMECTINA

GOTAS 6 mg/ml

COMPRIMIDOS 6 mg

LA PRESENTACIÓN MÁS SIMPLE DEL MERCADO



30 GOTAS = 1 COMPRIMIDO = 6 mg

- FÓRMULA DE FÁCIL ADMINISTRACIÓN PARA NIÑOS Y ADULTOS.
- IVERCASS GOTAS GARANTIZA EL TRATAMIENTO COMPLETO PARA TODA LA FAMILIA.
- APROBADA POR FDA/ANMAT SU ADMINISTRACIÓN EN ADULTOS Y NIÑOS A PARTIR DE LOS 15 KG DE PESO.



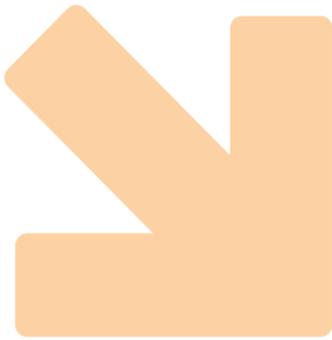
TAMBIÉN PRESENTACIÓN:
COMPRIMIDOS X 4

Al virus
lo frenamos
entre todos.

Viralicemos la responsabilidad.

Cassará

Vocación científica. Compromiso social.



Autores
/ Glorio Roberto*

Palabras claves

SARS-CoV-2, Pruebas moleculares.

Keywords

SARS-CoV-2, molecular tests.

 **Correspondencia**

Glorio Roberto
E-mail: glohaa@yahoo.com
Dirección: Newbery 1733, piso 10,
CABA, Argentina.
Teléfono: (+54 11) 4774 4768

Las pruebas diagnósticas moleculares frente a SARS-CoV-2. Propuesta Argentina

Molecular diagnostic tests against SARS-CoV-2. The Argentinean proposal

Resumen

El diagnóstico molecular del virus "SARS-CoV-2", agente de la enfermedad denominada "COVID-19" es importante tanto para el manejo de la enfermedad individual como de la actual pandemia.

Si bien el procedimiento de elección es la "Reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa", también es necesario disponer de pruebas rápidas, simples e idealmente con alta sensibilidad y precisión que se puedan realizar a gran escala.

Se presenta una prueba rápida de diagnóstico molecular denominada "Amplificación isotérmica mediada por bucle de transcripción inversa" desarrollada en la Argentina por un grupo de investigadores del Instituto de Ciencia y Tecnología Dr. César Milstein que por su menor complejidad permite efectuar un diagnóstico precoz lo que permite un mejor manejo y monitorización de los pacientes.

Abstract

Molecular diagnosis of the virus "SARS-CoV-2", agent of the disease called "COVID-19" is important for disease management for individual patients as well as the current pandemic.

Although the procedure of choice is the "Polymerase chain reaction with reverse transcriptase", it is also necessary to have quick, simple and ideally with high sensitivity and precision that can be performed on a large scale. A rapid molecular diagnostic test called "Reverse transcription loop-mediated isothermal amplification" was developed in Argentina by a group of researchers from the Institute of Science and Technology Dr. César Milstein that due to its less complexity allows an early diagnosis to be made, which allows better management and monitoring of patients.

Educandonos. 2020; 7 (2): 58-64.

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

El diagnóstico molecular del virus "SARS-CoV-2", agente de la enfermedad denominada "COVID-19" es importante tanto para el manejo de la enfermedad individual como de la actual pandemia.

Hasta la fecha, el procedimiento de elección es la prueba que se basa en la Reacción en cadena de la polimerasa (PCR), sin embargo la misma tarda muchas horas en dar un resultado y además requiere un equipamiento de alta tecnología lo que limita el número de test que se pueden realizar así como también disminuye la posibilidad de descentralización del test en todo el país, atento su complejidad.

Por tal motivo, en el contexto de pandemia, resulta necesario disponer de pruebas moleculares rápidas, simples e idealmente con alta sensibilidad y precisión que se puedan realizar a gran escala lo que permitirá tomar acciones inmediatas para el control del contagio en la primera fase de la infección, incluso cuando no exista ningún síntoma de la enfermedad (1).

Para comprender el tema, resulta necesario tener en cuenta algunos aspectos teóricos.

En principio, el virus "SARS-CoV" pertenece al género betacoronavirus. Las partículas de coronavirus son en su mayoría esféricas y tienen de manera característica una corona de espículas en su superficie.

El virus posee un genoma RNA de simple cadena. A partir de esta molécula se traducen al menos 27 proteínas, incluidas 16 proteínas no estructurales y 4 proteínas estructurales (2). (Fig. 1)

Las 4 proteínas estructurales son la "proteína S" que tiene 2 subunidades (S1 y S2) que constituyen las espículas, la "proteína M" que forma la membrana y esta inserta en la envoltura que le da la forma al virión, la "proteína E" que se encuentra en cantidades limitadas en la envoltura viral y la "proteína N" que conforma la nucleoproteína que tiene una estructura helicoidal (con forma de ovillo) y se asocia al ARN viral. En otras palabras, en la envoltura se insertan las proteínas virales S, E y M; y el ARN se asocia a la proteína N (3, 4, 5).

Las pruebas que se utilizan en el caso de la enfermedad Covid-19 son por un lado las directas que implican la

detección del ácido nucleico del virus (en este caso el ARN viral) y por otro lado las indirectas que se basan en detectar la respuesta inmune producida por el organismo ante la presencia del virus.

Conceptualmente hay tres tipos de pruebas para el diagnóstico de laboratorio del SARS-CoV-2:

- Pruebas moleculares de detección de ácidos nucleicos (RT-PCR, RT-LAMP).
- Pruebas de detección de antígeno.
- Pruebas de detección de anticuerpos (totales, IgG, IgM) (6).

Las principales técnicas de detección de antígeno y anticuerpos son las siguientes: Enzimoimmunoanálisis (ELISA), inmunocromatografía, inmunofluorescencia, contraelectroforesis, técnicas de aglutinación indirecta o pasiva, métodos luminométricos. De forma general, son pruebas cualitativas que solo ofrecen un resultado positivo o negativo.

Las pruebas de detección de antígenos se basan en la detección de proteínas virales específicas de SARS-CoV-2 tales como la proteína N o la S en la muestra obtenida del tracto respiratorio (exudado nasofaríngeo u orofaríngeo), mediante un hisopo o través del esputo (7, 8, 9).

En cambio, las pruebas de detección de anticuerpos se efectúan en una muestra de sangre, suero o plasma y pueden evidenciar anticuerpos totales, IgM o IgG y en realidad no sirven para diagnosticar, sino que nos permiten saber si esa persona está o estuvo cursando una infección (10, 11).

La interpretación acerca del diagnóstico de laboratorio del SARS-CoV-2 se muestra en el siguiente cuadro. (Fig. 2)

Si se considera cual es la prueba más adecuada en cada momento, es de destacar que al momento actual tanto las pruebas de detección de antígenos como las de anticuerpos que se están desarrollando y usando a nivel mundial están muy discutidas como pruebas diagnósticas dadas las limitaciones que tienen, sobre todo en cuanto a su baja sensibilidad (tasa de verdaderos positivos) y especificidad (tasa de verdaderos negativos) y de hecho la Organización Mundial de la Salud (OMS) en una recomendación reciente aconseja no usar las

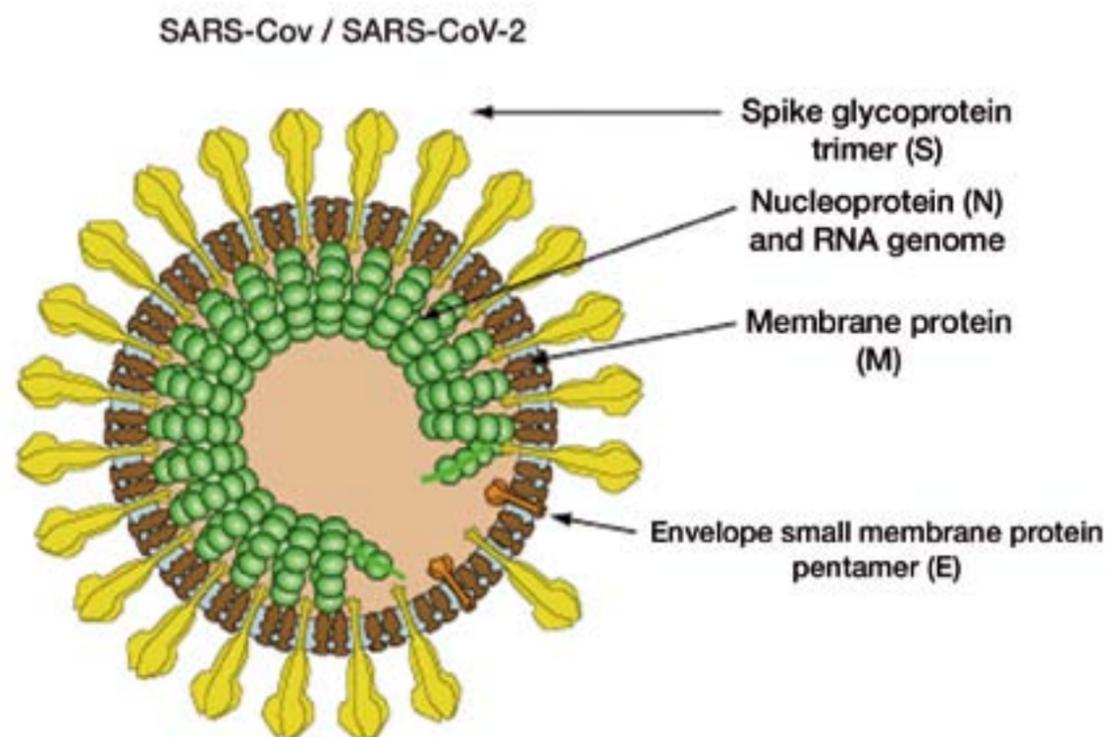


Figura 1. Estructura de la partícula viral

Fuente: tomado de <https://viralzone.expasy.org/764>

Figura 2. Cuadro de interpretación de las pruebas

DIAGNOSTICO	Acido nucleico	ANTIGENO	Ig M	Ig G
Fase Pre-sintomática	+	-	-	-
Infección: Fase inicial (1-7 días)	+	+ / -	-	-
Infección: Fase activa (8-14 días)	+ / -	-	+	+ / -
Infección: Fase avanzada (mayor 15 días)	+ / -	-	++	+
Fase de Resolución de la infección	-	-	-	+

Fuente: Elaboración propia

pruebas de detección de antígenos salvo en el campo de la investigación y en el caso de los anticuerpos también para los estudios epidemiológicos (12).

Hoy por hoy, la técnica de referencia para el diagnóstico de COVID-19 consiste en la detección molecular de ácidos nucleicos a través de la PCR, sin embargo tal como fue expresado al principio del trabajo dicha técnica requiere un termociclador, tarda muchas horas en dar un resultado y además requiere un laboratorio especializado y personal experto dada su complejidad.

Esta técnica molecular consiste específicamente en la prueba de la “Reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa” en (RT-PCR) o aquella PCR cuantificada en tiempo real (qRT-PCR) que es la más usada actualmente, con las que se detecta el material genético del virus (ARN del SARS-CoV-2) en distintas muestras biológicas tanto en muestras respiratorias como no respiratorias: orina, heces, incluso en sangre (13).

Dicha técnica consta de dos fases que son en principio la extracción y luego la amplificación de los ácidos nucleicos. Se recuerda que el virus posee un genoma RNA de simple cadena (monocatenario), por lo que primero debe transcribirse de forma inversa en ADN complementario (ADNc) para lo que se utiliza una transcriptasa inversa. A partir de aquí, se efectúa la PCR convencional con el termociclador para amplificar el ADNc. Para ello se utilizan secuencias cortas de ADN (primers), para seleccionar la parte del genoma a amplificar y durante el procedimiento la temperatura de la muestra se sube y se baja repetidamente para ayudar a la ADN polimerasa a duplicar la secuencia del ADN que está siendo copiada. Con esta técnica se producen millones de copias de la secuencia estudiada en unas horas. Los genes diana más usados para la detección de SARS-CoV-2 son el “gen E” (recomendado por la OMS como screening de primera línea), el “gen RdRp”, para estudio de confirmación y el “gen N” para estudio adicional de confirmación. También es utilizado el “gen Orf 1Ab”.

Para el diagnóstico de confirmación en zonas sin circulación del virus del COVID-19 se necesita la positividad frente a dos genes distintos de SARS-CoV-2, uno de ellos específico del mismo, o positividad frente

a un betacoronavirus más una identificación al menos parcial del genoma del virus del COVID-19.

En zonas de transmisión comunitaria como nuestro país en la actualidad, se considera suficiente la positividad de la RT-PCR para un único gen que sea discriminatorio del COVID-19 (14).

Dado que dicha prueba tarda varias horas (6 a 8 hs) en dar un resultado, resulta muy importante desarrollar una prueba de detección molecular rápida y más simple que permita lograr la descentralización del test en todo el país, en cualquier centro de salud. Al respecto, a nivel mundial se encuentran en desarrollo diversos sistemas rápidos de PCR (en menos de una hora). Algunas de estas pruebas ya tienen la aprobación de la FDA (15).

En Estados Unidos, el “Xpert Xpress SARS-CoV-2®” (Cepheid) es el primer test de diagnóstico rápido de qRT-PCR que fue aprobado como “Autorización para uso de emergencia” por la Administración de Medicamentos y Alimentos norteamericana (FDA). El estudio requiere la toma de una muestra con hisopo nasofaríngeo y ofrece resultados en 45 minutos, sin embargo requiere un sistema que no es fácil disponer que consiste en un instrumento (cartuchos desechables de un solo uso), computadora y software precargado para ver los resultados y además tiene el inconveniente de que solo puede procesar las muestras de una en una (16).

Otras de las pruebas rápidas moleculares en desarrollo utilizan la “Amplificación isotérmica mediada por bucle de transcripción inversa” (RT-LAMP, del inglés reverse transcription loop-mediated isothermal amplification), una nueva técnica de amplificación y detección de ácidos nucleicos utilizada para el diagnóstico de agentes infecciosos (17).

Esta última técnica ha sido utilizada para el desarrollo tecnológico de un kit de diagnóstico del SARSCoV-2 en la Argentina por un grupo de investigadores del “Instituto de Ciencia y Tecnología Dr. César Milstein” (ICT-Milstein). Dicho Instituto fue creado en el 2007 como resultado de la integración entre el “Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas” (Conicet) y la “Fundación Pablo Cassará” (FPCassará), constituyendo el primer antecedente de fusión público-privada.



Figura 3. Grupo de investigadores que desarrollaron el proyecto.

El grupo desarrollador de este test de diagnóstico está conformado por investigadores del Conicet y de la FPCassará: Adrián Vojnov, Carolina Carrillo, Luciana Larocca, D Fabiana Stolowicz y Santiago Werbahj. (Fig. 3)

El equipo tuvo el apoyo del “Ministerio de Ciencia, Tecnología e Innovación Productiva” (MCTel), el Conicet y la FPCassará.

Este grupo de trabajo logró adaptar tests desarrollados para dengue a la detección del SARS-CoV-2 en un tiempo récord.

Como antecedente, el grupo ha desarrollado varios kits de detección rápida, uno de ellos para la detección del parásito del Chagas (tiene Registro ANMAT) que recibió en el año 2013 el Premio Innovar del “Ministerio de Ciencia, Tecnología e Innovación Productiva”; otros han sido el

Test de detección de los 4 serotipos de Dengue, Zika y Chikungunya y también un Test que identifica el agente causal (*Candidatus Liberibacter spp*) de la enfermedad de Huanglongbing (significa enfermedad del brote amarillo) en cítricos, útil para el sector de la Agricultura.

El kit de detección precoz “COVID-19 – NEOKIT – TECNOAMI” desarrollado, consiste en amplificar una zona específica del genoma viral, mediante una técnica conocida como “amplificación isotérmica mediada por bucle” (LAMP).

La síntesis de un ADNc (retrotranscripción) seguida de la amplificación específica del fragmento (amplificación molecular isotérmica) ocurren a temperatura constante (64°C), en un único paso operativo. Este kit posee la misma sensibilidad y especificidad que la técnica PCR pero en cambio, no requiere equipamiento especializado

El diagnóstico molecular del virus “SARS-CoV-2”, agente de la enfermedad denominada “COVID-19” es importante tanto para el manejo de la enfermedad individual como de la actual pandemia.

y sólo se necesita de un baño termostatzado.

La importancia de esto es que abre la posibilidad de realizar el diagnóstico no sólo en centros médicos sino también en el punto de atención (Point of Care), lo que permite dar un resultado de la prueba en sólo una hora.

Esta tecnología pretende ser utilizada a partir de hisopados nasofaríngeos / orofaríngeos o de muestra de saliva o esputo, mediante una extracción del ARN simplificada. La muestra se agrega a una solución que está en un tubo y se coloca a incubar a 64°C y en una hora el resultado se puede observar a simple vista.

El diseño de sus primers (cebadores) se realizó mediante un análisis exhaustivo por comparación de las secuencias de SARS-CoV-2 proveniente de Wuhan, China y otras 10 secuencias más del virus, que corresponden a China,

Japón y USA, que incluyen las secuencias de los virus circulantes en Argentina.

El kit reconoce las secuencias de los genes “ORF 1Aa”, “ORF 1Ab”, “gen E” y “gen N” del genoma viral de SARS-CoV-2 con un límite de sensibilidad de 12,5 copias del genoma viral. Datos experimentales y bibliográficos indican que no hay interferencias en los resultados obtenidos con esta técnica (18).

Los principales contaminantes factibles de ser encontrados en las muestras, como células y ADN humano, levaduras (*Saccharomyces cerevisiae*) u otros microorganismos, no dan reacción cruzada con el kit. A través de un análisis in vitro se demostró que tampoco dan reacciones cruzadas enfermedades con concomitancia regional como Dengue (cuatro serotipos), Zika, Chikungunya, Influenza (H1N1), y genomas de potenciales contaminantes de la muestra, como levaduras, bacterias y humano.

Resulta evidente que la posibilidad de contar con un test molecular para diagnóstico preciso de SARS-CoV-2 que pueda ser utilizado directamente en el lugar de muestreo ampliaría el alcance del diagnóstico en la comunidad. Estas pruebas reducirían notablemente el contagio ya que logran una temprana identificación con resultados en un plazo de una hora lo que permite la toma de decisiones en el momento. Durante la etapa de desarrollo se han realizados numerosas pruebas de kit COVID19-NEOKIT con muestras clínicas directas de hisopado nasofaríngeo provenientes de pacientes con diagnósticos positivos y pacientes con diagnósticos negativos por RT-PCR con muy buenos resultados. También se han realizado pruebas en el laboratorio con muestras de saliva positivizadas con resultados promisorios que abrirían nuevas posibilidades de testeos a partir de este tipo de muestras (19-20).

En definitiva, la importancia de la aplicación de esta técnica desarrollada en nuestro país es que la rapidez de su resultado así como su menor complejidad permite efectuar un diagnóstico precoz lo que permite un mejor manejo (aislamiento y tratamiento si es necesario) y monitorización de los pacientes así como la aplicación de medidas de prevención y control de la expansión y la vigilancia epidemiológica.

Referencias

1. Onoda M, Martínez Chamorro MJ. Grupo de Patología Infecciosa de la Asociación Española de Pediatría de Atención Primaria. Abril de 2020. *Pruebas diagnósticas de laboratorio de COVID-19*. Fecha de consulta: 14/05/20. Disponible online en: [https://aepap.org/grupos/grupo-de-Patologiainfecciosa/contenido/documentos-del-gpi]
2. Masters PS, Perlman S. Coronaviridae. In: Knipe DM, Howley PM, eds. *Fields virology*. 6th ed. Lippincott Williams & Wilkins, 2013: 825-858.
3. Schoeman D, Fielding BC. Coronavirus envelope protein: current knowledge. *Viral J*. 2019; 16 (1): 69. Fecha de consulta: 14/05/20. Disponible online en: https://virologyj.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12985-019-1182-0
4. Cong Y, Ulasli M, Schepers H, Mauthe M, et al. Nucleocapsid Protein Recruitment to Replication-Transcription Complexes Plays a Crucial Role in Coronavirus Life Cycle. *J Virol*. 2020; 94 (4). pii: e01925-19. doi: 10.1128/JVI.01925-19. Fecha de consulta: 14/05/20. Disponible online en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6997762/
5. Sociedad Argentina de Virología. *Informe SARS-CoV-2*. División de la Asociación Argentina de Microbiología. 26 de marzo de 2020 (versión corregida). Fecha de consulta: 14/05/20. Disponible online: https://www.aam.org.ar/src/img_up/02042020.1.pdf
6. Interim guidance. *Laboratory testing for 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) in suspected human cases*. 19. March 2020. Fecha de consulta: 15/05/20. Disponible online en: https://www.who.int/publications-detail/laboratory-testing-for-2019-novel-coronavirus-in-suspected-human-cases-20200117.
7. Kai-Wang To K et al. Temporal profiles of viral load in posterior oropharyngeal saliva samples and serum antibody responses during infection by SARS-CoV-2: an observational cohort study. *Lancet Infect Dis*. 2020; 20 (5): 565-574. Fecha de consulta: 15/05/20. Disponible online en: https://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099(20)30196-1/fulltext
8. Pan Y, Zhang D, Yang P, Poon LLM, Wang Q. Viral load of SARS-CoV-2 in clinical samples. *Lancet Infect Dis*. 2020; 20 (4): 411-412.
9. Zou L et al. SARS-CoV-2 Viral Load in Upper Respiratory Specimens of Infected Patients. *N Engl J Med*. 2020; 382 (12):1177-1179.
10. Li Z et al. Development and clinical application of a rapid IgM-IgG combined antibody test for SARS-CoV-2 infection diagnosis. *J Med Virol*. 2020. Fecha de consulta: 15/05/20. Disponible online en: https://doi.org/10.1002/jmv.25727
11. Sociedad Española de Inmunología. *Utilidad de la determinación de anticuerpos anti SARS-CoV-2*. Propuesta de implementación como prueba diagnóstica, pronóstica y de desarrollo de inmunidad protectora. Version 01. 2 abril 2020. Fecha de consulta: 15/05/20. Disponible online en: https://www.inmunologia.org/Upload/Documents/1/5/2/1520.pdf
12. World Health Organization. *Advice on the use of point-of-care immunodiagnostic tests for COVID-19*. Scientific brief. 8 April 2020. Fecha de consulta: 15/05/20. Disponible online en: https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/sb-2020-1-poc-immunodiagnostic-2020-04-08-e.pdf?sfvrsn=4c26ac39_2.
13. Wang W, Xu Y, Gao R, et al. Detection of SARS-CoV-2 in Different Types of Clinical Specimens. *JAMA*. 2020; 32 (18): 1843-1844. Fecha de consulta: 15/05/20. Disponible online en: https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2762997
14. Corman VM, Landt O, Kaiser M, Molenkamp R, et al. Detection of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) by real-time RT-PCR. *Euro Surveill*. 2020; 25(3):2000045. Fecha de consulta: 15/05/20. Disponible online en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6988269/
15. Jason Chin-Huat Yap, Ian Yi Han ANG, Sharon Hui Xuan TAN, Jacinta I-Pei CHEN, Ruth Frances LEWIS, Qian YANG, Rowena Kah Sin YAP, Bob Xian Yi NG, Hao Yi TAN (2020- 02-27). COVID-19. *Science Report: Containment Measures*. ScholarBank@NUS Repository. https://doi.org/10.25540/e3y2-aqye
16. Nguyen T, Duong Bang D, Wolff A. 2019 Novel Coronavirus Disease (COVID-19): Paving the Road for Rapid Detection and Point-of-Care Diagnostics. *Micromachines*. 2020; 11 (3): 1-7. Fecha de consulta: 14/05/20. Disponible online: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7142866/
17. Yang T, Wang Y-C, Shen C-F, Cheng C-M. Point-of-Care RNA-Based Diagnostic Device for COVID-19. *Diagnostics*. 2020; 10 (3): 165. Fecha de consulta: 14/05/20. Disponible online: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7151043/
18. Yu L, Wu S, Hao X, Mao L, et al. Rapid Detection of COVID-19 Coronavirus Using a Reverse Transcriptional Loop-Mediated Isothermal Amplification (RT-LAMP) Diagnostic Platform. *Clin Chem*. 2020. Fecha de consulta: 16/05/20. Disponible online: https://academic.oup.com/clinchem/advance-article/doi/10.1093/clinchem/hvaa102/5823294
19. Azzia L, Carcanob G, Gianfagnac G, Grossie P, et al. Saliva is a reliable tool to detect SARS-CoV-2. *J Infection*. 2020. Fecha de consulta: 14/05/20. Disponible online: https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.04.005
20. Sri Santosh T, Parmar R, Anand H, Srikanth K, et al. A Review of Salivary Diagnostics and Its Potential Implication in Detection of Covid- 19. *Cureus*. 2020; 12 (4): e7708. DOI 10.7759/cureus.7708.

“

Solo cuando realmente sabemos y entendemos que tenemos un tiempo limitado en la tierra y que no tenemos manera de saber cuando se acaba nuestro tiempo, entonces comenzaremos a vivir cada día al máximo, como si fuera el único que tenemos

”

Elizabeth Kubler Ross

COVID-19 NEOKIT TECNOAMI

TEST DE DIAGNÓSTICO PARA LA DETECCIÓN MOLECULAR SIMPLIFICADA DEL VIRUS SARS-CoV-2



DETECCIÓN RÁPIDA.

DETECCIÓN MOLECULAR RÁPIDA DEL VIRUS SARS-CoV-2, AGENTE ETIOLÓGICO DE LA NEUMONÍA ATÍPICA O SÍNDROME RESPIRATORIO AGUDO GRAVE COVID 19.

RESULTADO EN 90 MINUTOS DESDE LA TOMA DE MUESTRA.



DETECCIÓN PRECOZ DE CARGA VIRAL.

HERRAMIENTA INDISPENSABLE PARA ADECUAR LOS TRATAMIENTOS EN PACIENTES POSITIVOS (+) COVID-19 Y TOMAR ACCIONES FRENTE A CONTACTOS ESTRECHOS EN SITUACIÓN DE PANDEMIA.



TÉCNICA SENCILLA.

NO REQUIERE EQUIPAMIENTO ESPECIALIZADO, LO QUE PERMITE DESCENTRALIZAR EL ANÁLISIS AL "POINT OF CARE"



SENSIBILIDAD.

EQUIVALENTE A LA TÉCNICA PCR.



ESPECIFICIDAD.

LAS SECUENCIAS DE LOS CEBADORES SELECCIONADOS EN ESTE KIT SON ESPECÍFICAS E INEQUÍVOCAS PARA LA DETECCIÓN DE SARS-COV-2, NO TIENE REACCIONES CRUZADAS (FALSOS POSITIVOS) NI DE INTERFERENCIA (FALSOS NEGATIVOS).



BAJO COSTO, KIT ACCESIBLE.

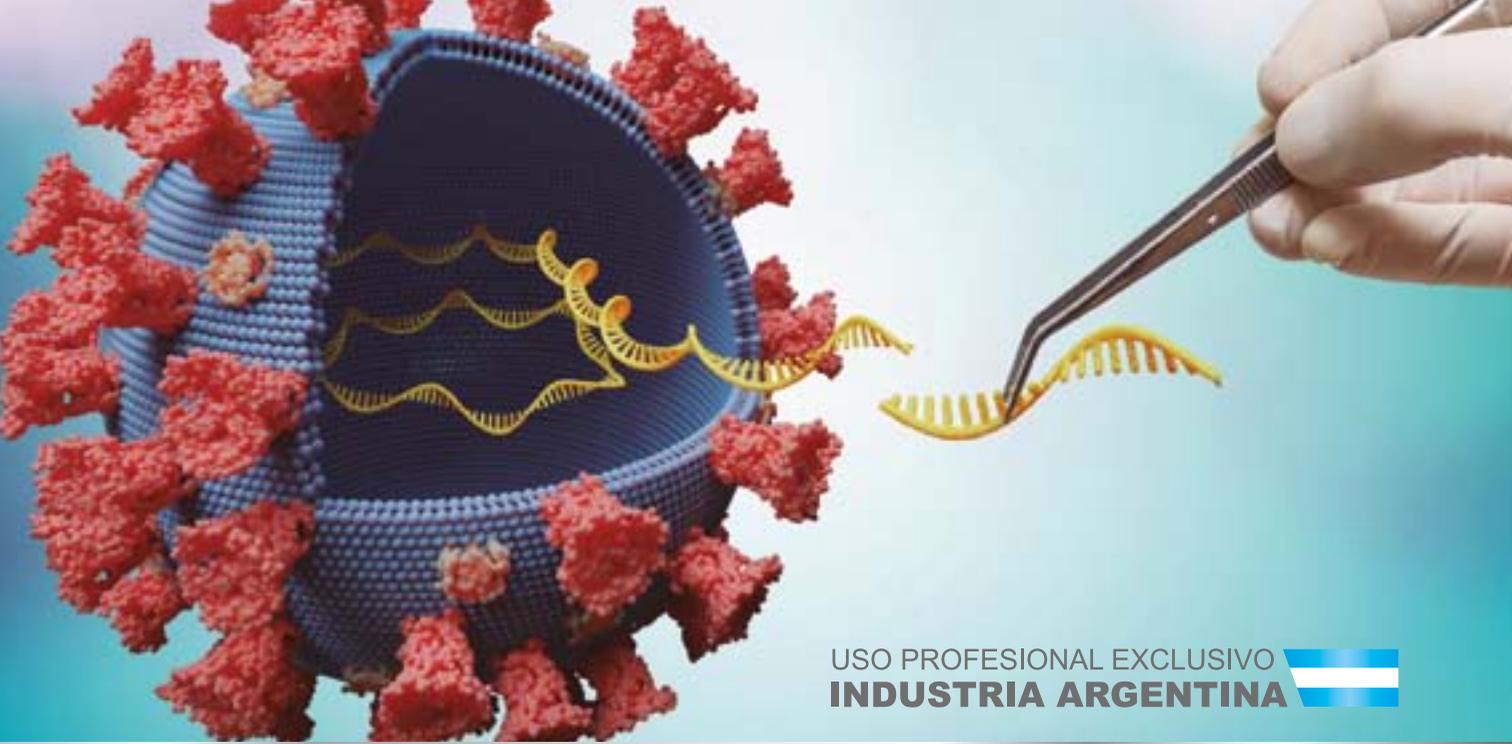
LA DESCENTRALIZACIÓN REDUCE SIGNIFICATIVAMENTE COSTOS OPERATIVOS



PRODUCCIÓN NACIONAL.

100% REALIZADO POR CIENTÍFICOS ARGENTINOS CON PRODUCCIÓN NACIONAL.





USO PROFESIONAL EXCLUSIVO
INDUSTRIA ARGENTINA



COVID-19 **NEOKIT** TECNOAMI

**TEST DE DIAGNÓSTICO PARA LA DETECCIÓN
MOLECULAR SIMPLIFICADA DEL VIRUS SARS-CoV-2**



Ciencia Argentina al Servicio de la Salud

