Schering
España, S. A.

Méndez Álvaro, 55
28045 Madrid

- Noticias
- Bibliografía
- Foros de debate
- Cursos digitales
- Banco de imágenes
  - ☞ Más de 4000 imágenes en Dermatología Clínica y más de 2000 en Dermatología Pediátrica
  - ☞ Fácil e intuitiva búsqueda de lesiones y su descripción
  - ☞ Enlaces a webs relacionadas
- Servicio de diapositivas

www.schering.es

U-2161-E 2/8/01

Schering AG
Alemania

VI Curso Internacional de AVANCES EN DERMATOLOGÍA

SCHERING

Dermatología

VI Curso Internacional de
AVANCES EN DERMATOLOGÍA

Coordinador:
Prof. Francisco Camacho

Ponencias

Sevilla
6-8 de abril de 2000

VI Curso Internacional de Avances en Dermatología

VI Curso Internacional de Avances en Dermatología

Coordinador científico

Prof. Francisco Camacho

Sevilla, 6, 7 y 8 de abril de 2000

Editado con el patrocinio
de Schering España, S.A.

Reservados todos los derechos.
No puede reproducirse, almacenarse en
un sistema de recuperación o transmitirse
en forma alguna por medio de cualquier
procedimiento, sin previo permiso del editor
© de los autores, 2001
© GRUPO AULA MÉDICA, S. A. 2001
© SCHERING ESPAÑA, S. A. 2001

GRUPO Aula Médica, S. A.
C. I. Venecia 2. Isabel Colbrand, s/n.
28050 Madrid (España)
Teléfs.: 91 358 86 57 · 91 358 85 92. Fax: 91 358 90 67

«Las manifestaciones de los autores aquí reseñadas o citadas no necesariamente concuerdan con la opinión sostenida por Schering España»

Publicación autorizada por el Ministerio de Sanidad y Consumo
con el número de soporte válido SVP 162-L-M

Impreso en España.

ISBN: 84-7885-277-8
Depósito Legal: M-43.307-2001

PROGRAMA

Introdución 7
Prof. Francisco Camacho

JUEVES DÍA 6 DE ABRIL

• Avances en dermatopatología I. • Nuevas entidades en Dermatopatología 13
David D. Weedon
Chairman: Evaristo Sánchez Yus

• Avances en dermatopatología II. • Controversias 23
David D. Weedon
Chairman: José Luis Díaz Pérez.

• Avances en oncología I. • Características epidemiológicas y clínicas del nevus displásico 35
Darrel S. Rigel
Chairman: José María Mascaró

• Avances en oncología II. • Características epidemiológicas y clínicas del melanoma 47
Darrel S. Rigel
Chairman: Luis Iglesias Díez

VIERNES DÍA 7 DE ABRIL

• Avances en clínica dermatológica I. • Avances en la Dermatosis del embarazo 63
Martin Black
Chairman: Carlos Ferrándiz

• Avances en clínica dermatológica II. • Nuevos aspectos de las enfermedades ampollosas autoinmunes 72
Martin Black
Chairman: Adolfo Aliaga

• Avances en dermatología pediátrica y tricología. • Conceptos y consecuencias clínicas del mosaicismo cutáneo 83

• Conocimientos actuales y aspectos futuros de la alopecia areata 89
Rudolf Happle
Chairman: Juan Ferrando
Chairwoman: Aurora Guerra Tapia

• Avances en cirugía dermatológica I. • Cirugía peribucal y de los labios 99
Timothy Rosio
Chairman: Salvio Serrano

• Avances en cirugía dermatológica II. • Últimos avances del tratamiento con láser 106
Timothy Rosio
Chairman: José C. Moreno Giménez

SÁBADO DÍA 8 DE ABRIL

• Avances en enfermedades de transmisión sexual I. • Normas actuales y nuevos avances en las ETS bacteriana 117
Peter K. Kohl.
Chairman: Luis Olmos

• Avances en enfermedades de transmisión sexual II. • Las ETS víricas. ¡Un reto para los dermatólogos! 125
Peter K. Kohl.
Chairman: Juan José Vilata

• Avances en onicología I. • Trastornos ungueales congénitos y hereditarios. Cosmetología de las uñas 133
Robert Baran
Chairman: José María Giménez Camarasa

• Avances en onicología II. • Tumores ungueales 139
Robert Baran
Chairman: Pablo Unamuno

INTRODUCCIÓN

Una vez más, en este caso la sexta, nos reunimos un gran grupo de dermatólogos españoles para celebrar un acontecimiento que se remonta a 1982 con la organización en Sevilla del primer curso y que constituye una prolongación de los cursos de avances que el profesor Moragas organizaba en el hospital La Santa Cruz y San Pablo. Este año corresponde al sexto curso internacional. Como sabéis, la estructura no ha cambiado en absoluto con respecto al primer curso ni tampoco ha variado mucho con respecto a los últimos cursos del profesor Moragas. Básicamente, los ponentes abordarán dos temas en dos conferencias de alrededor de una hora y a continuación se celebrará una mesa redonda de un cuarto de hora aproximadamente. Por eso, en todas las ponencias habrá un coordinador, un secretario y distintos miembros de reconocido prestigio en ese campo o en esa subespecialidad de la Dermatología.

Como saben todos ustedes, y los que no lo saben será porque acuden por primera vez al curso, su intervención es bienvenida, pero se materializa a través de unos escritos que las azafatas les entregarán a lo largo de la intervención del ponente y que, una vez rellenados, se los recogerán y entregarán al secretario de la mesa. Mientras el secretario de mesa comprueba que no se repiten las preguntas, los miembros de la mesa mantendrán una discusión, si se puede llamar así, con el ponente.

Es un placer para mí comunicarles que este año contamos con siete magníficos ponentes; y como viene siendo habitual empezaremos por la dermatopatología.

Para ello, en esta ocasión hemos invitado al profesor Weedon, que, si bien ha estado en España otras veces, en concreto en congresos de Anatomía Patológica, es la primera vez que viene a Sevilla y la primera también que interviene en un curso de estas características, por lo cual le agradezco personalmente su asistencia.

Después del profesor Weedon, tendremos el placer de contar con mi buen y ya viejo amigo Darrel Rigel, quien, como todos ustedes saben, es el presidente actual de la Academia Norteamericana de Dermatología. Conocí a Darrel Rigel hace mu-

chos años cuando él trabajaba con Alfred Kopf y nosotros con Perry Robins o Bernard Ackerman. Con posterioridad, cuando mis colaboradores Julián Sánchez Conejo-Mir o José Carlos Moreno fueron también a la NYU coincidieron con Darrel Rigel, y desde entonces hemos mantenido un gran vínculo de amistad. Por eso, sabía que cuando invitase a Darrel a mi curso vendría a pesar de todo el trabajo que supone la presidencia de una Academia Norteamericana. Le agradezco extraordinariamente su presencia y esta tarde nos deleitaremos con su exposición de temas como los aspectos clínicos y epidemiológicos de los nevus displásicos y los melanomas.

Para mañana viernes contaremos con Martin Black, quien nos hablará de dos de sus temas preferidos: las dermatosis del embarazo y los nuevos aspectos de las enfermedades ampollosas. A Martin Black le pasa un poco lo que a Darrel Rigel, pues en este momento es el Vicepresidente de la Academia Europea de Dermatología y en un futuro el próximo presidente, en sustitución del Dr. Mascaró, ya que los estatutos de la Academia Europea se han modificado para que el vicepresidente se constituya en presidente electo y acceda directamente a la presidencia una vez que el presidente anterior termine su mandato.

Por tanto, el viernes por la mañana hablarán a primera hora Martin Black y a segunda hora el profesor Rudolf Happle, de Marburg. Creo que todos ustedes conocen al profesor Happle porque pertenece a las Academias Norteamericana y Europea. Su primera conferencia versará sobre los mosaicismos y la segunda sobre los avances en la alopecia areata, como corresponde a uno de los mejores tricólogos europeos.

El viernes por la tarde el ponente será Timothy Rosio, una persona joven a la que tuve la ocasión de conocer hace muchos años en Barcelona en una pequeña reunión sobre el láser. Ya en aquel entonces el Dr. Rosio conocía perfectamente el tema, pero, luego, en un desayuno de trabajo de la Academia Norteamericana de Dermatología, comprobé que también había llegado a adquirir grandes conocimientos de Cirugía Dermatológica, sobre todo de párpados, labios y nariz.

El sábado por la mañana, antes del almuerzo de trabajo y de la conclusión del curso, se celebrará una primera conferencia sobre Venereología, para la que he invitado a un amigo de hace muchos años. Peter Kohl y yo nos conocimos en el primer curso que organicé de ETS, y estoy hablando de hace 18 años. En la actualidad, Peter Kohl es catedrático de Dermatología y Venereología de la Universidad Libre de Berlín y nos hablará de enfermedades bacterianas y víricas.

Por último, quizá el más viejo amigo, porque nos conocemos desde 1970, es Robert Baran, con quien fundé en 1978 la Sociedad Internacional de Cirugía Dermatológica en Marrakech. El Dr. Baran nos hablará sobre enfermedades congénitas y hereditarias de las uñas y sobre los tumores ungueales.

Con ello, terminaremos este VI curso de avances, y habrá que ir pensando en preparar el siguiente. Como todos sabemos, los cursos de avances, desde el punto de vista científico, se preparan justo al terminar el anterior y requieren al menos seis meses para invitar a los diversos ponentes.

Con respecto a la organización, que siempre ha estado a cargo de Aula Médica, ha habido que modificarla este año porque era imposible que un solo patrocinador asumiese el presupuesto económico necesario. Veréis este año que hay stands de distintos laboratorios que han colaborado y que permiten que pueda llevarse a cabo

nuevamente este curso de avances. En cualquier caso, lo que determina que triunfe o no un curso, ya sea de avances o un congreso, es la asistencia. Temía que asistieran pocas personas a la conferencia del primer día, la del profesor Weedon. Es muy fácil decir «hay pocos, pero son los elegidos»; también es verdad que la dermatopatología es una subespecialidad que normalmente convoca en nuestras reuniones a 150-200 especialistas. Hoy estamos aquí 150 ó 200 personas, lo que supone un éxito, teniendo en cuenta que todavía faltan muchas por llegar. Como en realidad no soy ponente y además os prometo que no hablaré más hasta el último día, os dejo con el profesor Weedon y con los responsables de las discusiones posteriores a cada una de sus dos charlas. Muchas gracias por vuestra presencia y gracias también al profesor Weedon por estar con nosotros.

AVANCES EN DERMATOPATOLOGÍA

DAVID D. WEEDON
University of Queensland, Brisbane. Australia

Chairman:
Evaristo Sánchez Yus
José Luis Díaz Pérez

PROF. WEEDON

NUEVAS ENTIDADES EN DERMATOPATOLOGÍA

Buenos días y muchas gracias. Hablo australiano, que es un inglés modificado, por lo que espero que puedan comprenderme. Envié un folleto de gran tamaño con más de mil citas bibliográficas que les introducirá en el tema más allá de lo que puedan encontrar en mi libro, que data de 1966. Creo que les entregarán el folleto traducido más adelante.

Para identificar nuevos procesos hay que hacer una labor de «apropiación y hurto», porque no siempre se ven todos en la consulta. La primera afección que comentaré es el tumor escamomelanocítico dérmico. Yo mismo he visto cuatro casos, la mayoría en la cara. Dos de los tumores de mi serie se encontraban en la parte superior de la espalda. No se han producido recidivas en ninguno de estos casos, si bien el seguimiento ha sido muy corto. La mayoría se presentaba como nódulos dérmicos aislados, en un caso conectados a la epidermis, y en dos de mis casos también con afectación epidérmica. Se puede ver un nódulo dérmico aislado y circunscrito. Observen en esta diapositiva la presencia de nidos escamosos, pero también la de unas células más pequeñas y más oscuras en la periferia, positivas para S100, que corresponden a melanocitos. Por tanto, se trata de un tumor mixto de células escamosas y melanocitos, de aspecto morfológicamente maligno. Los nidos escamosos malignos parecen melanocitos. Este es uno de mis casos con conexión con la epidermis.

En este otro caso hay muchos más melanocitos y una diferenciación escamosa menos evidente, con melanocitos más pequeños y algo de pigmento. Se trata también de un tumor escamomelanocítico.

La siguiente afección que deseo comentar, descrita el año pasado, es el matricoma melanocítico. Este tumor combina células matriciales, melanocitos dendríticos y células sombreadas, es decir, contiene tres tipos de células. Les mostraré un caso en el que podemos ver una lesión obviamente pigmentada, así como la presencia de células sombreadas. Así pues, vemos células sombreadas, células matriciales y, entre ellas, melanocitos dendríticos. Se puede ver un pigmento abundante que también tiñe algunas de las células matriciales y melanocitos en el intersticio. Estas células se tiñen de rojo con S100, por lo que son células S100-positivas. Este tumor reproduce una fase anatómica normal que se puede observar en los folículos pilosos normales en anágeno. Hay un pequeño grado de diferenciación matricial solo en unas cuantas células en un bulbo anágeno.

Creo que algunos tumores y algunos procesos inflamatorios son nuevas entidades que se han descrito en los tres o cuatro últimos años. Se ha publicado un artículo sobre la etiología de la urticaria en el que se llega a la conclusión de que la anisaquiasis gástrica es una causa de urticaria insuficientemente reconocida. Sin pecar de modestia les hablaré del signo de Weedon para la urticaria, que consiste en la presencia de neutrófilos y eosinófilos intraluminales.

La vasculitis eosinófila necrosante es una afección descrita recientemente, que se ha relacionado también con algunas enfermedades del tejido conjuntivo. Afecta a pequeños vasos, de mucho menor tamaño que los de la enfermedad de Churg-Strauss. Se caracteriza por eosinofilia periférica en la sangre y por una respuesta espectacular al tratamiento con esteroides. En esta imagen podemos ver edema subepidérmico y una lesión inflamatoria en la dermis; se puede formar una zona a veces con figuras en llama. Hay numerosos eosinófilos en el infiltrado, de suerte que hasta el 8% de las células de algunas zonas son eosinófilos. En el caso de las personas que requieren fibrina para la vasculitis, se puede ver que hay fibrina. También hay neutrófilos y leucocitoclasia de los neutrófilos y eosinófilos. Esta es una afección que describí en el Journal of the American Academy hace unos años. Se trata de una enfermedad interesante de la que tuvimos el primer caso el día de Navidad y el segundo 12 meses después, también el día de Navidad, por lo que al principio la llamamos enfermedad de Christmas. Es probable que sea una variante peculiar del síndrome de Sweet. Otro rasgo interesante es que solo afecta a la distribución de los nervios radiales, pues nunca hemos visto afectación del nervio cubital de la mano. Por tanto, el proceso respeta la zona cubital. A veces afecta a la mitad del dedo corazón. Solo hay distribución en los nervios radiales. Aquí vemos otro caso con un aspecto gangrenoso y necrótico que puede ser bastante llamativo. Se puede observar la distribución de las lesiones, casi siempre respetando el nervio cubital. Hay un infiltrado neutrófilo muy intenso en la dermis. Se parece al síndrome de Sweet, pero siempre se puede ver fibrina en las paredes de los vasos igual que la que se aprecia en la denominada vasculitis pustulosa.

Esta es una entidad que Phil Lebois describió hace aproximadamente dos años, la vasculitis fibrosante crónica localizada. Se trata de lesiones solitarias, por lo que no es una lesión generalizada. Este proceso se parece a las lesiones tardías del eritema elevatum diutinum o el granuloma facial y se caracteriza histológicamente por inflamación con fibrosis y a veces venulitis. Se puede ver una cantidad bastante importante de esclerosis fibrótica densa y una especie de espiral de colágeno. Había una zona no inflamatoria, pero otras zonas contenían más células, como eosinófilos y células plasmáticas. Algunos de los vasos de la diapositiva que Phil Lebois me envió se caracterizaban por cierta vacuolación endotelial; creo también que había semejanza con la hiperplasia angiolinfoide con eosinofilia y pienso si esta entidad no era una variante «quemada» de la hiperplasia angiolinfoide con eosinofilia.

Dos grupos han descrito casos superpuestos de dermatosis purpúrica pigmentada y micosis fungoides. Este es un campo clínico y dermatopatológico muy difícil. Lebois investigó a 56 pacientes, 29 de los cuales presentaban rasgos superpuestos a los de la micosis fungoides; algunos de estos enfermos presentaban poblaciones clonales en la PCR. Por ello, se llegó a la conclusión de que las variantes liquenoides de la dermatosis purpúrica pigmentada están relacionadas biológicamente con la mucosis fungoides. Por otro lado, otros autores han llegado a la conclusión de que la púrpura pigmentada atípica no es necesariamente precursora de la micosis fungoides. Existe confusión en cuanto a la relación y necesitamos más tiempo para determinar qué es lo que sucede realmente en estos casos. Les presento un paciente al que se le hizo una biopsia de ambas piernas. En la izquierda se ven lesiones pareci-

das a las de la dermatosis purpúrica pigmentada, mientras que en la otra pierna las lesiones se asemejan a la micosis fungoides. Esto ocurría en el mismo enfermo. Evidentemente, el aspecto es variable. Aquí podemos ver una dermis papilar rellena. Yo utilizo una regla nemotécnica de cuatro afecciones distintas cuando se observa una dermis papilar rellena: erupciones liquenoides, urticaria pigmentosa, micosis fungoides y linfomas, y P para las erupciones purpúricas pigmentadas. Observen también que había trofismo epidérmico con linfocitos a lo largo de la capa basal. ¿Se podría decir que se trata de una micosis fungoides? La tinción reveló abundante pigmento de hemosiderina en este mismo caso. Supongo que tendremos que acudir a la mística para saber qué es lo que ocurre con esta afección.

Quiero mencionar hoy algunas variantes descritas recientemente de enfermedades ya conocidas. La primera de ellas es la variante con comedones de la enfermedad de Darier. Esta es la histología típica de esta enfermedad. La enfermedad de Darier con comedones fue descrita por el grupo de Burges en 1995, en relación con dos casos. Una característica interesante es la presentación clínica tardía, no en la adolescencia sino en una etapa posterior. Aquí hay un caso en el que se ven lesiones grandes en vez de las pequeñas pápulas sutiles de la enfermedad de Darier clásica. La histología también es bastante diferente, ya que se parece algo a la de un disqueratoma verrugoso, pero sin la disposición amplia de este último. En la enfermedad de Darier con comedones se aprecian acantólisis suprabasal, células disqueratósicas y granos, todas las características típicas de la enfermedad de Darier.

Les presento una afección descrita hace 9 años que probablemente no justifique un comentario como enfermedad reciente, pero el motivo de haberla incluido es un artículo publicado hace poco donde se sugiere que la causa es un defecto en el procesamiento de la profilagrina para convertirse en filagrina. Se trata, si prefieren, de una anomalía de la queratinización. En todos los casos originales destacaba el uso excesivo de preparados tópicos, como desodorantes antitranspirantes, pero dado que se ha descrito recientemente en las zonas inguinal y submamaria, se debe sustituir el término original de paraqueratosis granular axilar por el de paraqueratosis granular intertriginosa. Esta es una lesión difícil de fotografiar, pues la capa paraqueratósica queda oculta cuando se intenta ver la capa epidérmica. Se observa una capa granulosa prominente con gránulos de queratohialina, con una capa paraqueratósica importante y algunos gránulos dentro de ella. En Australia hay muchos casos de este tipo.

El osteoma primario del cuero cabelludo se describió hace algunos años. Se manifiesta como una placa endurecida, habitualmente en la zona parietal del cuero cabelludo. Consiste en hueso maduro en el tejido conjuntivo subcutáneo y en la dermis. Aquí se ve una espícula de hueso que ha experimentado una eliminación transfolicular.

En los cinco últimos años se han descrito dos afecciones distintas en la zona de la vena safena empleada para la cirugía de derivación coronaria. Una de ellas, descrita recientemente, es la dermatitis espongiótica; la otra es una reacción dérmica esclerótica en la zona de donación, un poco diferente de una cicatriz. He visto un caso de dermatitis espongiótica, pero ninguno de reacción esclerótica. Aquí les muestro una diapositiva, no demasiado buena, de una dermatitis espongiótica en la zona de la vena safena. Hay que destacar los espacios venulares en la dermis, probablemente como consecuencia de extraer la vena safena de ese lugar.

Volviendo a los procesos frecuentes, con nuevas variantes, se ha descrito recientemente una variante de células claras del fibroxantoma atípico, una variante con células gigantes de tipo osteoclasto y otra variante rara con diferenciación osteoide del estroma, dada a conocer por un colega hace 10 años aproximadamente. En nuestra ciudad subtropical vemos muchos fibroxantomas atípicos. Con respecto a la variante de células claras, observen el pequeño collar en el borde que indica un crecimiento rápido. La clave para el diagnóstico es que habitualmente se ven más zonas tradicionales de fibroxantoma atípico en algunas partes de la lesión. Las mitosis son bastante frecuentes en la variante de células claras. Ahora les enseño la variante con osteoide del estroma, aunque no creo que debamos invertir demasiado tiempo en estas raras variantes histológicas.

Pasaremos ahora a la pápula fibrosa de la nariz, de la cual se han descrito recientemente tres variantes, una de células claras, una de células granulares y otra positiva para CD34. Ya sabrán que la pápula fibrosa habitual es positiva para el factor 13 A. La variedad habitual de la pápula es de naturaleza angiofibromatosa. Al principio se discutía si estas células representaban células de nevus o no, y la respuesta es negativa. Esta es una pápula fibrosa con células de aspecto entre claro y granular. De nuevo se pueden ver vasos telangiectásicos en la parte superior.

A continuación les presento un tumor con fibroblastos, colágeno y zonas mixoides. No he visto ningún caso de estos, descritos por primera vez en 1988. Se ha dado a conocer una gran serie de 52 casos en Journal Cancer el año pasado, o quizá el año anterior, 1998. Las asociaciones del tumor son muy interesantes, pues se han descrito casos asociados con diabetes y también con esclerodermia. Se trata de un tumor fibroso, colagenoso y con pocas células, con grasa atrapada en su interior. Otra característica es el engrosamiento y el atrapamiento de los nervios. A veces, estos tumores se parecen a los neuromas de amputación.

Se han publicado recientemente tres artículos sobre el moniletrix. Aquí les pongo un ejemplo de moniletrix, originado por mutaciones en las queratinas de la corteza de tipo 2, que están agrupadas en el cromosoma 12 q13. Por lo que se refiere al diagnóstico de la alopecia areata, una característica útil es la presencia de eosinófilos en los trayectos fibrosos. Investigué 10 casos de alopecia areata en mi archivo y solo cinco tenían eosinófilos. En un artículo se decía que la presencia de eosinófilos era aproximadamente del 100%, pero es algo que puse en duda desde que se describió por primera vez.

Recordarán que hace tiempo se decía que se podían distinguir los tricoepiteliomas mediante la tinción con BCL2 y CD34. En un artículo reciente de Mark Whick y colaboradores se decía que esto no es cierto. Aparte de las variantes habituales del carcinoma epidermoide, es decir, el acantolítico y el verrugoso, se han descrito recientemente otras variantes, como el infiltrativo, el desmoplásico, el basaloide y el de anillo de sello, que a menudo se asocian con la infección por el virus del papiloma humano; también hay una variante de células claras, una variante pigmentada y una variante inflamatoria. Esta última parece representar una regresión intensificada y los casos que conozco habían metastatizado. En mi opinión, este tumor tiene capacidad metastásica. La variante infiltrativa, descrita en 1997, consiste en hebras de células en una estroma muy fibrosa. Les presento ahora otra variante inflamato-

ria. Observen la regresión que se está produciendo; tal vez, haya una respuesta linfocítica después de la aparición de las metástasis.

Les muestro ahora otro ejemplo en el que parecen verse exclusivamente linfocitos. Sin embargo, en su interior se aprecian algunas células más grandes que parecen células de Reed-Sternberg o CD34-+ que contienen queratina, por lo que satisfacen los criterios de un linfoepitelioma de tipo carcinoma. Este linfoepitelioma parece un carcinoma espinocelular poco diferenciado o anaplásico con linfocitos en la estroma.

Se ha encontrado mediante PCR ADN micobacteriano hasta en el 80% de los casos de sarcoide cutáneo. En otros artículos, este porcentaje ha sido del 40% al 60%. Mi predicción es que en el año 2010 todos serán infecciosos o genéticos. En la actualidad, todos los expertos creen que la PCR es muy útil, pero yo creo que no es así en las formas de TB con pocas células. Es probable que esto obedezca a un error de muestreo. En British Journal of Dermatology se describió hace 18 meses un nódulo en el oído con un espolón de tejido fibroso, que corresponde a un foco de metaplasia cartilaginosa. Parece otro trastorno relacionado con la luz ultravioleta.

Esta es, probablemente, la afección más importante que se ha descrito recientemente. Yo he visto al menos seis casos en los últimos 18 meses. Se trata de lesiones parecidas al linfoma, el eritema anular centrífugo, el granuloma anular o el lupus, por lo que su aspecto es variado con lesiones de tipo placa. Por desgracia, no tengo una fotografía clínica. A menudo, los pacientes toman muchos medicamentos y es difícil achacar el proceso a uno de ellos. Incluso los estrógenos pueden ser uno de los fármacos implicados. En dos de los casos que he visto había relación con un diurético más tratamiento sustitutivo con estrógenos. La histología recuerda al granuloma anular. Normalmente, pero no siempre, hay alteraciones leves en la interfase vacuolar con cuerpos raros, que recuerdan a la forma incompleta del granuloma anular. Este proceso no se debe confundir con la enfermedad granulomatosa intersticial, una afección totalmente diferente pero con algunas semejanzas histológicas. Esta es una reacción a fármacos, con zonas semejantes a un granuloma anular incompleto y cambios vacuolares basales en la epidermis. Ahora miren aquí. Ustedes jurarían que hay mucina intersticial, pero a menudo me he sentido decepcionado, pues hay menos mucina de lo que sería deseable en el corte con hematoxilina y eosina. Aunque lo normal es pensar que existe gran cantidad de mucina, solo se ven pequeñas cantidades en los espacios intersticiales. Como he dicho antes, este proceso no se debe confundir con la enfermedad granulomatosa intersticial que se ha descrito en relación con la artritis reumatoide, bien como lesiones que parten de la axila o bien como pápulas a las que se ha denominado pápulas reumatoides.

Ahora podemos ver una afección histológica relacionada, clínicamente bastante diferente, con colágeno rodeado de células inflamatorias. Existe en la actualidad una gran incidencia de VPH, con quistes de tipo epidérmico que aparecen en las palmas de las manos y las plantas de los pies (se han detectado HP 57 y HP 60). Este es un quiste en la planta del pie, con una capa granular prominente. No hicimos estudios para determinar cuál era el tipo de VPH, pero estoy seguro de que era similar a los quistes palmoplantares HP 57 y 60.

En dos artículos recientes de los dos últimos años se ha llegado a la conclusión de que la hipoplasia siringolinfoide y la paniculitis histocítica citofágica correspon-

den en el 95% de los casos a linfomas de células T. Se albergan algunas dudas de que todos estos casos sean necesariamente linfomas de células T.

Los pacientes con dermatitis herpetiforme tienen autoanticuerpos IgA contra la transglutaminasa tisular, que es el autoantígeno de la enfermedad celíaca. La enfermedad por IgA lineal parece ser un trastorno muy heterogéneo en el que se han detectado cinco antígenos distintos. Se ha intentado explicar por qué el pénfigo foliáceo no se acompaña de afectación bucal, como ocurre con el pénfigo vulgar, y se ha observado que esto está relacionado con la escasa expresión de desmogleína 1 en la boca. En un artículo reciente se ha descrito la presencia de múltiples antígenos de placa. Se han encontrado distintos antígenos de placa en enfermos con pénfigo paraneoplásico. La lipodermatosclerosis es una afección interesante. He visto tres pacientes en los últimos años tratados con antibióticos a largo plazo por una posible celulitis. Uno de estos enfermos tomaba antibióticos desde hacía tres meses para una supuesta celulitis que, naturalmente, no se resolvía. Cuando diagnostiqué la lipodermatosclerosis, los pacientes suspendieron los antibióticos. En la lipodermatosclerosis el edema es subepidérmico, mientras que en el linfedema es uniforme a lo largo de toda la dermis. En el caso de la insuficiencia cardíaca congestiva, el líquido edematoso se acentúa en la profundidad de la dermis.

En los últimos años se han publicado dos artículos de lesiones de tipo picadura en pacientes con neoplasias malignas hematológicas, en particular leucemia linfocítica crónica. Es probable que se tratase de una reacción excesiva a una picadura, si bien la mayoría de los enfermos no recordaban que les hubiesen picado en un sitio concreto. Hay abundantes eosinófilos y se piensa que quizá exista un problema de inmunodeficiencia. Se ve edema subepidérmico, una discreta hemorragia, linfocitos superficiales y profundos y eosinófilos intersticiales.

Hay muchas variantes del melanoma maligno, algunos de ellos descritos en los últimos tiempos. Les mostraré un ejemplo. No tengo diapositivas de las variantes osteocartilaginosa o ganglioneuroblástica, pero sí dispongo de imágenes de otras variantes. Les presento un caso de un melanoma ampolloso y pigmentado. Hay células de melanoma en la cavidad de la ampolla y también en la base de la epidermis. Otras variantes son el melanoma de células en anillo de sello y el melanoma de tipo animal, mencionado originariamente en el fascículo de las Fuerzas Armadas como melanoma equino; otro término utilizado es el de melanoma melanofágico. Se parece a la enfermedad melanótica de los caballos, pues hay células tumorales muy pigmentadas, con muchos melanófagos, y en dos tercios de los casos con un componente epidérmico. La evolución es imprevisible. Yo he visto un caso en el cuero cabelludo. Aquí les presento un ejemplo de melanoma de tipo animal que pertenece al tercio sin afectación epidérmica.

Pasamos a una afección muy peligrosa de la que he visto cinco ejemplos y que se parece mucho a un nevus azul. La clave es que habitualmente se localiza en la misma región anatómica que el melanoma primario. El otro hecho destacado es la inflamación periférica. En los seis casos que he visto había grupos de linfocitos en la periferia, como en la diapositiva que les muestro. Pueden ver una lesión de tipo nevus azul y algunos melanocitos dendríticos más largos. La clave es el anidamiento periférico de linfocitos. En la actualidad, hay muchas variantes del nevus

de Spitz, una de ellas la desmoplásica y otra la plexiforme. David Elder coincide conmigo en que existe una variante displásica del nevus de Spitz; recientemente, en dos artículos, se ha descrito un nevus de Spitz tubular, y Phil Lebois ha hablado de un nevus de Spitz con halo, en otras palabras un nevus de Spitz sin regresión; también hace tres o cuatro años se describió un nevus de Spitz pagetoide. En esta diapositiva de un nevus de Spitz desmoplásico pueden ver células fusiformes. En el caso de un nevus de Spitz tubular se aprecian nidos de células y en el centro de ellas a veces se observan túbulos. En el nevus de Spitz pagetoide, descrito en 1995, se aprecian grandes células exclusivamente epidérmicas o también con un componente dérmico.

En 1997 se describió una nueva variante del sarcoma de Kaposi que se asemeja a un linfangioma. En esta diapositiva el linfangioma no parece particularmente atípico, por lo que puede pasar inadvertido si no se piensa en esta posibilidad.

Terminaré la exposición con algunas variantes de tumores de los anejos. Es probable que el pilomatricoma proliferativo explique muchos casos descritos como carcinoma matricial en la bibliografía. Esta es una lesión con un índice mitótico elevado. Aquí vemos una zona basalioide, con células sombreadas en el centro, y zonas matriciales muy celulares. Pueden comprobar que esta lesión se puede confundir con un carcinoma matricial. Estoy seguro de que el caso que describí hace 12 años como un carcinoma matricial era en realidad un pilomatricoma proliferativo. El linfadenoma cutáneo es realmente un tricoblastoma adamantanoide. Hace dos años, en Histopathology, se describió el carcinoma ecrinoductal escamoide. Se trata de un tumor con un componente escamoide importante, pero que sigue teniendo zonas de diferenciación ecrina. Les traigo finalmente un ejemplo de carcinoma microcítico de glándulas sudoríparas, muy parecido al tumor de células de Merkel, si bien este es negativo para la citoqueratina 20. Por ello, podemos llegar a la conclusión de que se trata de una variante del carcinoma de glándulas sudoríparas. Muchas gracias por su atención y espero que hayan aprendido algo.

DISCUSIÓN

Profesor Sánchez Yus: Como han podido ver, el profesor Weedon se ha referido a casi todos los aspectos de la dermatopatología, por lo que estoy seguro de que tendrán varias preguntas preparadas. Empezaremos por los componentes de la mesa. Dr. Pujol ¿alguna pregunta, observación o comentario?

Dr. Pujol: Muchas, porque realmente ha sido una revisión exhaustiva de una gran cantidad de afecciones. Quizá empezando por la primera, el tumor escamomelanocítico dérmico, me gustaría preguntar si en el componente dérmico de estos tumores predomina un determinado tipo de células y cuál es la célula tumoral primaria y la célula acompañante en este caso.

Prof. Weedon: Creo que hemos visto tan pocos casos que es imposible tipificar por completo esta lesión. Como he mencionado, he visto dos casos sin conexión epidérmica y varios con conexión epidérmica. A primera vista, uno de ellos parecía un carcinoma espinocelular porque procedía de la dermis igual que un tumor esca-

moso, pero había una mezcla evidente de pequeños melanocitos. Creo que tendremos que aguardar a que se describan más casos para saber realmente lo que sucede.

Dr. Pujol: La pregunta que quisiera hacer tiene que ver con la relación de los mastocitos con las lesiones inflamatorias y por qué estos enfermos tienen mejor pronóstico que los pacientes con infiltrados de polimorfonucleares.

Prof. Weedon: Mi cerebro funciona con lentitud por el desfase horario, pero volviendo a la afección previa, he visto varios casos de tumor basimelanocítico, que es una mezcla de carcinoma basocelular y células de tipo melanoma. Hablando de la vasculitis necrosante, no tengo gran experiencia con este proceso y el caso que les he mostrado era el de un paciente con artritis reumatoide. Sabemos que la artritis reumatoide puede caracterizarse por una mezcla muy amplia de subtipos de vasculitis. En otras palabras, puede haber afectación de pequeños vasos, de grandes vasos y de vasos de tamaño medio, es decir, todos los vasos que se conocen en la piel pueden resultar afectados en la enfermedad reumatoide. Por eso, creo que cuando se piensa en el pronóstico no solo hay que investigar la vasculitis, sino también el proceso subyacente, ya que hay muchas entidades relacionadas que actúan al mismo tiempo.

Prof Contreras: Después de esta charla que hemos oído a David Weedon, aguardo con impaciencia la publicación en el año 2002 de la nueva edición de su libro, porque creo que ningún caso de los que ha expuesto está realmente recogido en la edición actual. Por ello, me parece que la nueva edición del libro será realmente prometedora. De las mil preguntas que cabría hacerle, me gustaría que comentase algo más sobre la reacción granulomatosa a fármacos. Para los anatomopatólogos, que hacemos más trabajo de diagnóstico que de investigación, el problema del diagnóstico de las lesiones dermatológicas producidas por fármacos es constante. Efectivamente, la posibilidad de que exista una nueva afección producida por fármacos con anatomía patológica semejante a la del granuloma anular es interesante. Para hacer el diagnóstico diferencial entre granuloma anular y reacción granulomatosa producida por fármacos ¿es útil encontrar eosinófilos? ¿conviene determinar con hierro coloidal o con azul alcian la cantidad de mucina intersticial?.

Prof. Weedon: Empezaré por un “rollo publicitario” para mi nueva edición. Pretendo escribir un capítulo amplio sobre medicamentos en el que espero incluir una lista de todas las reacciones tisulares y luego otra de medicamentos. Contamos con una excelente unidad de Dermatología en el Royal Brisbane Hospital, donde soy consultor, y son muchos los residentes que están interesados por los medicamentos, tanto los actuales como los futuros. Habitualmente conseguimos dinero para investigar las complicaciones y los efectos secundarios de los fármacos; sin embargo, los principios éticos suponen ahora un obstáculo para volver a prescribir los medicamentos que utilizábamos en el pasado. Pero no conocemos muchas reacciones adversas. La reacción granulomatosa intersticial a fármacos no suele distinguirse por una necrobiosis bien formada y es realmente hipercelular. Las verdaderas células gigantes multinucleadas son bastante raras y para ver mejor la mucina es mejor teñir con hierro coloidal e incluso con azul alcian. Creo que aprenderemos mucho más sobre la reacción granulomatosa intersticial a fármacos, pero a mi juicio lo interesante es el mecanismo. En una persona que toma muchos medicamentos, ¿qué debemos hacer? ¿suspender un medicamento, dos medicamentos, etc.?

Dr. Pujol: El Dr. Weedon ha hablado de varios tumores epiteliales con colonización melanocítica, por ejemplo, el matricoma melanocítico. Mi pregunta es si esta colonización melanocítica de los tumores epiteliales es más frecuente en tumores de diferenciación ecrina, en concreto en poromas y porocarcinomas, y si en estos tumores poroides ha observado a menudo colonización por células de Langerhans.

Prof. Weedon: He aprendido como presidente de la Asociación Médica Australiana que si no se sabe la respuesta hay que mencionar la cresta neural, pero yo no estoy seguro de que todo se deba a una migración defectuosa a partir de esta zona. Su observación es bastante correcta. Podemos ver numerosos tumores con una mezcla de elementos melanocíticos y elementos epidérmicos o de las glándulas sudoríparas.

Dr. Pujol: Nos ha hablado de una vasculitis pustulosa de las manos y ha dicho que podría ser una variante o un subtipo del síndrome de Sweet. Si se dice que en el síndrome de Sweet no hay vasculitis ¿cómo es que esta variante del síndrome se denomina vasculitis pustulosa?

Dr. Weedon: Debo decir que siempre la he considerado una entidad aparte, pero el redactor jefe del Journal of the American Academy of Dermatology insistió en que la consideráse mos una variante del síndrome de Sweet. Este es un ejemplo de que las publicaciones modifican la ciencia. Creo que existe cierta superposición histológica; recuerde que es infrecuente ver sustancia fibrinoide en el verdadero síndrome de Sweet.

Dr. Pujol: ¿Se pueden ver células gigantes o elastólisis en la reacción granulomatosa intersticial por fármacos? ¿Cómo se puede diferenciar del granuloma anular elastolítico con células gigantes?

Dr. Weedon: Una de las características de la reacción granulomatosa intersticial a fármacos es la escasez de células gigantes. He dicho que la histología es peculiar y no hay que olvidar las ligeras alteraciones vacuolares basales.

Dr. Pujol: ¿Es específico el signo de Weedon de la urticaria por anisaquiasis o puede observarse en otras enfermedades?

Prof. Weedon: Weedon tiene dos signos pero ninguno de ellos fiable. A veces se puede ver el signo de Weedon de la urticaria en la inflamación grave, incluso próximo a un quiste inflamado. Mi otro signo, que tampoco es fiable, se ve en la micosis fungoides, pues las células T tienden a migrar a la epidermis y hay más células por encima del plexo superficial que por debajo. Por ello, los vasos suelen tener muy pocos linfocitos en su parte inferior.

Dr. Pujol: Quiero insistir por última vez en la reacción granulomatosa intersticial a fármacos. Creo que es extremadamente difícil la diferenciación entre la variante intersticial del granuloma anular y estas formas, y cuando usted hablaba del granuloma anular intersticial hay que tener en cuenta que realmente tiene unas características muy parecidas a las de estas reacciones a fármacos. Últimamente también se han descrito casos asociados al VIH como granuloma anular y es probable que algunos de ellos representen reacciones a fármacos. Tampoco contamos con ningún criterio clínico, excepto la intervención del medicamento para poder demostrar la relación de este con la reacción. Me gustaría que comentase algo sobre ello.

Prof. Weedon: Existen algunos diagnósticos diferenciales que normalmente incluyen el eritema anular. Desde un punto de vista clínico, parece una entidad aparte. En el granuloma anular no hay alteraciones epidérmicas basales y las células gi-

gantes no son tan frecuentes, pero es el resultado de una vasculitis linfocítica. He afirmado que en el año 2010 todo será infeccioso o genético, pero debo añadir la importancia de los medicamentos. Por tanto, habrá tres categorías.

Dr. Pujol: El melanoma de tipo animal ¿es un melanoma de poca malignidad?

Prof. Weedon: Es una neoplasia maligna mixta. En otras palabras, no sabemos si, con el microscopio, el paciente vivirá o fallecerá. En mi opinión, la necrosis es una característica adversa. El caso que les he mostrado era el de una joven de 23 años que todavía vive sin haber experimentado recidivas después de tres años. La enferma se sometió a una amplia extirpación local con más de 1 cm de margen alrededor de la lesión. No creo que los márgenes amplios afecten a la capacidad metastásica del melanoma. Es un fraude pensar que con un margen de 1 cm se evitarán las metástasis, pero se pueden frenar las recidivas locales. No cabe duda que si se establecen márgenes más estrechos se producirán recidivas locales, pero no creo que las extirpaciones amplias eviten las metástasis.

Prof. Sánchez Yus: La pregunta siguiente, que creo se repite cada año y siempre que se habla de melanoma, dice así: ¿cree usted que existe el melanoma de desviación mínima?

Prof. Weedon: No. Este es un asunto polémico.

Prof. Sánchez Yus: A veces es difícil diferenciar el fibroxantoma típico del carcinoma espinocelular y para ello necesitamos la inmunohistoquímica. ¿Existe una forma fusocelular del fibroxantoma?

Prof. Weedon: La considero como una variante del tipo tradicional.

Prof. Contreras: En cuanto a la lipodermatosclerosis, no ha mencionado la posibilidad de la aparición de lesiones membranosas. Querría saber si es casi constante la existencia de anomalías membranosas en el tejido adiposo en la lipodermatosclerosis.

Prof. Weedon: Estoy de acuerdo en que las alteraciones lipomembranosas membranoquísticas son prácticamente constantes en la lipodermatosclerosis. Una advertencia: si hace una biopsia en la fase aguda de la lipodermatosclerosis, la herida nunca cicatrizará. Por tanto, tengan cuidado al biopsiar la fase aguda.

Dr. Conde: El Dr. Weedon ha utilizado el diagnóstico de melanoacantoma. ¿Qué piensa de los casos que se publicaron hace 30 ó 40 años como melanoacantoma de la cavidad bucal o del párpado? ¿Cree que tiene algún sentido el diagnóstico de melanoacantoma hoy en día?

Prof. Weedon: Le diré que no, porque he omitido deliberadamente la boca en mi libro. He tenido un caso en la piel el último año, que he denominado melanoacantoma. Estoy seguro que existe esta lesión, pero creo que es rarísima.

Prof. Sánchez Yus: Para terminar, voy a hacer al Dr. Weedon la pregunta que todos desearían formularle y que nadie se ha atrevido a hacer. En estos tiempos, en que para escribir un manual se unen cinco, diez o quince autores, ¿cómo ha sido capaz de escribir usted solo el mejor tratado de dermatopatología del mundo?

Prof. Weedon: Tengo una neurosis obsesivo-compulsiva.

PRESENTACIÓN

Prof. Camacho

De nuevo buenos días. A continuación dará comienzo la segunda parte de este simposio y el Dr. Weedon nos hablará ahora de otro asunto más breve: las controversias en dermatopatología. Por eso le hemos pedido, y él ha accedido gustosamente, que si había quedado alguna pregunta pendiente de la primera charla, se pudiera formular al término de esta exposición.

AVANCES EN DERMATOPATOLOGÍA II

DR. WEEDON

CONTROVERSIAS EN DERMATOPATOLOGÍA

De nuevo, buenos días, no me gustaría que pensasen que sólo escribo libros de dermatopatología, pero veo alrededor de 30.000 casos cada año y también presido el grupo de evaluación de la tecnología de la salud en Australia y el consejo nacional de acreditación en anatomía patológica; además, soy vicepresidente del colegio de anatomopatólogos. Por tanto, pueden comprobar por qué trabajo 16 horas al día. Sin añadir nada más, me gustaría mencionar algunas controversias en dermatopatología. Algunas de ellas tienen que ver con Bernard Ackerman, y déjenme decirles al empezar que considero que Bernard Ackerman es el más grande dermopatólogo del siglo. Sin embargo, creo que en los últimos 4 ó 5 años Bernie ha dado motivos para la polémica y a veces sus afirmaciones han encendido las discusiones. No obstante, en muchas reuniones donde hemos coincidido sus argumentos han sido más convincentes que los míos. En este sentido, creo que debemos comenzar recordando las palabras de Virchow: «¿No tiene la ciencia el noble privilegio de suscitar controversia sin disputas personales?» Intentaré hoy analizar estas controversias sin ánimo de polemizar. Incluso aunque crea que el Dr. Ackerman está equivocado.

Empezaré por la vasculitis linfocítica. Carlsson y otros expertos definieron la vasculitis linfocítica como una lesión aguda o crónica de las paredes de los pequeños vasos, en forma de depósito de fibrina o laminación por pericitos, y señalaron que en el caso de los vasos musculares, la presencia de linfocitos en la pared es suficiente para diagnosticar de vasculitis linfocítica, porque los linfocitos normalmente no migran a través de las paredes de los vasos musculares. En la primera edición de su libro, Ackerman manifestaba que la vasculitis linfocítica es extraordinariamente rara. En la segunda edición, ni siquiera se mencionaba en el índice. Murphy en su texto de 1995, la definió como un patrón angiocéntrico perivascular, admitiendo que no es necesaria la necrosis fibrinoide. No creo que la necrosis fibrinoide sea necesaria para diagnosticar de vasculitis linfocítica. Debo decirles que Carlsson elaboró una lista completa de procesos donde hay vasculitis linfocítica. En mi clasificación cito el eritema tóxico, el eritema tóxico del embarazo, el eritema anular *gi-*

ratum, las dermatosis purpúricas pigmentadas, la papulosis atrófica maligna, la perniosis, las infecciones por rickettsias y virus, la pitiriasis liquenoide y luego esta nueva variante. Para mí, se trata de una vasculitis linfocítica liquenoide o, como pongo entre paréntesis, una dermatitis posvírica. Existe un grupo de lesiones que parecen constituir una respuesta inmunitaria anormal a una infección vírica, entre las cuales la mejor conocida es la pitiriasis liquenoide. Ha habido casos de etiología infecciosa, de ello no cabe duda. En la vasculitis linfocítica no siempre se produce edema después del blanqueamiento.

Yo no creo en la vasculitis linfocítica, sino en un infiltrado linfocítico perivascular. Pero, ¿cuál es su correlación clínica? Pienso que un informe de anatomía patológica que concluya con el término perivasculitis linfocítica es un papel desperdiciado, yo no pagaría 50 dólares por él. Existe una variedad de lesiones que comienzan por una verdadera pitiriasis liquenoide, que combina su reacción liquenoide de interfase con una vasculitis linfocítica en la dermis. Hay perniosis que combinan la vasculitis linfocítica, y otros autores aceptarán que se trata de una verdadera vasculitis linfocítica, lo que introduce un concepto que a mí me parece nuevo, que es el de la vasculitis linfocítica liquenoide. Se trata de una vasculitis linfocítica junto con reacciones tisulares liquenoides. Para mí, esto es normalmente el resultado de una infección vírica persistente o de un estado posvírico, pero a veces puede parecerse a una reacción a fármacos. Creo que el espectro incluye la pitiriasis liquenoide e histológicamente hay que añadir la paraqueratosis.

Existe una variante del síndrome de Gianotti-Crosti (un síndrome que suele poseer un elemento de espongiosis epidérmica), descrita por el grupo de la Clínica Mayo. Se trata de una reacción al propio virus del herpes. Richard Reed fue el primero en utilizar el término vasculitis linfocítica liquenoide para este grupo; por tanto, no es un término original mío. En mi opinión, el eritema multiforme es un primo de este grupo concreto, quizá un primo segundo. Los psicofármacos pueden producir un patrón que se parece a esta lesión, pero que clínicamente no se parece en nada al eritema multiforme. Incluso las lesiones tardías de la pitiriasis rosácea pueden tener esta histología particular. Aquí pueden ver un ejemplo de una vasculitis linfocítica por reacción liquenoide que oscurece la interfase. No había paraqueratosis y no se trata realmente de una pitiriasis liquenoide. Este paciente era un médico con dolor de garganta y una probable infección vírica. Acudió a la consulta con esta erupción eritematosa y maculosa en la porción proximal de las extremidades y el tronco, de dos meses de duración. A veces las alteraciones liquenoides son muy sutiles.

¿Cuál es mi opinión sobre la controversia de la vasculitis linfocítica? Creo que la inflamación crónica no suele acompañarse de fenómenos exudativos, es decir, extravasación de fibrina, por lo cual el depósito de fibrina nunca puede ser un requisito para la vasculitis crónica. Por tanto, fin de la controversia, y como diría Humpty Dumpty, «cuando uso una palabra, esta quiere decir sólo lo que yo quiero que diga, ni más ni menos, y así es como defino la vasculitis linfocítica».

El queratoacantoma suscita controversia. En la actualidad, el 50% de los anatomopatólogos estadounidenses describen el queratoacantoma como un carcinoma epidermoide (de tipo queratoacantoma). En un congreso reciente celebrado en San Francisco, varias personas del público me dijeron si había algún problema econó-

mico encubierto. No hay dinero para diagnosticar de queratoacantoma, pero sí para diagnosticar de carcinoma epidermoide. No creo que la ciencia deba contaminarse con las influencias económicas. Hace más de 100 años que Sir Jonathan Hutchinson describió por primera vez el ejemplo típico de queratoacantoma que ustedes conocen. Sin embargo, hoy me gustaría decir que el queratoacantoma es una entidad aparte. Aquí les muestro un paciente con un queratoacantoma gigante tratado con raspado, que sigue vivo y que no ha experimentado recidivas. Les preguntaría entonces ¿un carcinoma epidermoide evolucionaría de una forma tan benigna? Se trata de un queratoacantoma centrífugo marginado, que crece hacia fuera y cicatriza en el centro. ¿Haría lo mismo un carcinoma epidermoide? No. Este es un queratoacantoma después de traumatismos múltiples en las zonas de extirpación. En el borde del injerto también pueden aparecer más queratoacantomas.

El queratoacantoma subungueal es una entidad específica, más destructiva del hueso que el carcinoma epidermoide. También se distingue por un patrón peculiar de queratinización en algunas de las células. El queratoacantoma con invasión perineural es una lesión singular. Fue descrito por primera vez por Phil Cooper en 1987, quien encontró hasta 50 nervios por corte. Acabamos de concluir una revisión de 40 casos de queratoacantoma con invasión perineural, y he tenido un grupo de 40 casos seguidos, con fines comparativos. La incidencia por sexos es similar y no creo que la edad tenga importancia. Pero si se fijan en la distribución verán que aquellos con invasión perineural, como los casos originales de Cooper, tendían a localizarse en la cabeza y el cuello y 7 de 40 casos estaban en el labio. En el grupo de control de 40 casos seguidos sólo 4 se ubicaban en la cabeza y el cuello, y como ustedes saben, en la parte del mundo donde vivimos, la mayoría de los queratoacantomas se localiza en las extremidades inferiores o superiores. Hemos vigilado a nuestros 40 pacientes y 32 siguen vivos y con buena salud. De ellos, 27 no han recibido más tratamiento. Algunos han recibido radioterapia y otros se han sometido a una nueva extirpación porque los cirujanos estaban preocupados por la posibilidad de una invasión perineural importante. Hablando de la incidencia perineural, se dice que el porcentaje es del 3,7% en el carcinoma epidermoide e inferior al 1% en los queratoacantomas.

Quiero señalar que el carcinoma epidermoide con invasión perineural es una lesión distinta del queratoacantoma con invasión perineural. Pensemos en la incidencia de metástasis. El 60 a 80% de los carcinomas epidermoides con invasión perineural acaban metastatizando. Una de las ventajas de la anatomía patológica australiana, y he dicho que no deben mezclarse las consideraciones económicas, es que se puede obtener más dinero para extirpar un cáncer de piel que para rasparlo. Por ello, son muchas las extirpaciones y menos los raspados. De esta manera podemos ver lo que hay en la base de la lesión: invasión perineural.

Les presento otro caso de una lesión escamoproliferativa, en cuya base hay invasión perineural. Este es el único caso en el que he observado invasión intraneural. El paciente sigue vivo y está bien. Observemos el patrón de queratinización, que es bastante distinto del correspondiente al queratoacantoma. Pueden ver la fibrosis y la invasión perineural en la base. Este paciente era un médico que en la actualidad sigue vivo y se encuentra bien. En su caso, se hizo una extirpación amplia (siempre se trata «en exceso» a los médicos).

Hemos tenido cuatro casos de invasión venosa por un queratoacantoma. ¿Pueden imaginar un carcinoma epidermoide con invasión venosa que no cause problemas? Sin embargo, el seguimiento no ha sido suficientemente largo en algunos de los casos. Existen también otras diferencias entre el carcinoma epidermoide y el queratoacantoma, que señalaré en el manual que estoy preparando.

En cuanto a la apoptosis, existe sólo una persona, mi querido amigo Bernard Ackerman, que considera que la apoptosis no es una entidad singular. Seiscientos mil científicos piensan lo contrario y en cierta medida me considero el dueño parcial de esta entidad, siguiendo las primeras investigaciones del profesor John Kerr, el responsable de todo el trabajo inicial. El profesor Kerr se ha jubilado como profesor de universidad, y es necesario recordar que existe un equilibrio entre la proliferación celular por mitosis y la necrosis de las células. Pero a diferencia de la necrosis, la apoptosis no provoca una reacción inflamatoria. Se trata en efecto de una muerte celular programada, responsable de la involución catágena de los folículos pilosos. Hice algunos estudios con ratones para examinar la fase de muda y probar que la apoptosis era responsable de la caída del pelo en la muda de los animales. Con microscopio electrónico observamos que había células apoptóticas en la base de los folículos pilosos. Esta es una mezcla de carcinoma basocelular y de linfocitos, pero hay muchos cuerpos apoptóticos. Es probable que el proceso de apoptosis no dure más de tres minutos. Se trata de un proceso que depende de la energía.

Les muestro un caso de un modelo experimental animal con linfocitos en la superficie de la célula y marginación de la cromatina alrededor del borde del núcleo. Se trata de una imagen obtenida con microscopio electrónico de barrido que muestra la gemación de la célula en la apoptosis precoz. Es probable que esta fase de gemación dure unos 20 segundos. Se pueden ver también fragmentación nuclear y gemación en la superficie e incluso, mirando más de cerca, las organelas y las mitocondrias todavía intactas. Existen diversas modificaciones en el proceso básico de la piel, porque los tonofilamentos actúan como una camisa rígida que interfiere en la gemación. Se forman cuerpos llenos de tonofilamentos que caen en la dermis, donde se denominan cuerpos coloides porque son demasiado grandes para ser fagocitados por los macrófagos. Cabría preguntarse por lo que sucede en las células parcialmente queratinizadas, ya que su necrosis también se modifica en la piel. Existen varios oncogenes y genes supresores de tumores que controlan el proceso de apoptosis. Por ejemplo, bcl 2 inhibe el proceso y NYC, P54 y Apo-1 lo estimulan. Como les he mencionado, el Dr. Ackerman cree que la apoptosis es igual que la necrosis, es decir, que la apoptosis es simplemente un tipo de necrosis; pero existen muchas diferencias entre ambos procesos. La necrosis afecta a capas de células y la apoptosis a células individuales. La necrosis es patológica y la apoptosis, fisiopatológica. Existe una degeneración de las membranas y las organelas en la necrosis, mientras que en la apoptosis las organelas están intactas. La necrosis va seguida de inflamación y reparación, en tanto que la apoptosis no provoca respuesta inflamatoria. La necrosis es un fenómeno degenerativo y la apoptosis un proceso activo. Se observa apoptosis en la piel en catágeno, las reacciones tisulares liquenoides, las reacciones a fármacos y las reacciones fototóxicas.

Por lo que se refiere a la mucinosis eritematosa reticular, coincido con Bernie Ackerman en que se trata de una fase de la evolución del lupus eritematoso. He visto tres pacientes con mucinosis eritematosa reticular que habían evolucionado al lupus. En un informe reciente se indica que en la mucinosis eritematosa reticular tiñe la membrana basal por IgM. La mucinosis eritematosa reticular es uno de los pocos procesos donde se ve a veces un infiltrado superficial y en la mitad de la dermis. Resulta sorprendente que la otra afección donde ocurre lo mismo sea el lupus. Por ahora no sabemos lo que esto significa. La mucinosis eritematosa reticular y el lupus se pueden detener en la fase de afectación intermedia y no extenderse al plexo profundo. En ocasiones, el infiltrado de la mitad de la dermis es moderadamente intenso. Por tanto, creo que la mucinosis eritematosa reticular es una fase precursora del lupus eritematoso cutáneo.

¿Existe la foliculitis por pitirosporos? ¿o son los pitirosporos o malassezias sólo colonizadores secundarios? Los pacientes con este proceso les dirán que el prurito es tan intenso que si se quita la punta de la lesión consiguen aliviarlo. A menudo, se producirán excoriaciones al intentar aliviar el picor quitando la punta y dejando salir el pus. En el ejemplo que les muestro hay una intensa inflamación. La polémica se plantea a la hora de determinar si los pitirosporos son sólo colonizadores secundarios o realmente patógenos. Ustedes pueden verlos en las estructuras dérmicas y a menudo en el orificio folicular en pacientes con este proceso. A veces, la inflamación es tan escasa que uno llega a dudar. Aquí se puede ver la obstrucción de un folículo por un tapón de queratina, con abombamiento y dilatación del folículo. Pienso que la foliculitis por pitirosporos es, probablemente, una entidad individual, pero también pueden intervenir en la patogenia factores predisponentes y concurrentes, como oclusión folicular o tratamiento con esteroides. También creo que el concepto se entiende mejor haciendo referencia a la autosensibilización y a la separación en dos subgrupos. El primero correspondería a la reacción “ide”, que suele producirse en respuesta a una infección fúngica de los pies, parecida en cierta medida al ponfólix, pero que a menudo se observa en el dorso de los dedos, a diferencia de este último. Otro subgrupo sería el de una lesión eritematosa solitaria que rápidamente evolucionaría hacia una enfermedad más generalizada. Puede haber una lesión de contacto en algunas personas con estasis venosa, pero a veces se ve un eccema discoide numular que se generaliza rápidamente.

Pasaremos ahora al melanoma nevoide. Hace unos años pronuncié una conferencia en la que expuse los diversos subtipos del melanoma nevoide: melanoma nevoide de células pequeñas, en el que algunos incluirían el melanoma de desviación mínima, melanoma nevoide de células grandes de tipo Spitz y melanoma hiperqueratósico verrugoso. No incluyo en los melanomas nevoides casos como la diseminación acrolentiginosa superficial o el léntigo maligno. En mi opinión, hay melanomas de léntigo maligno con células pequeñas o que pueden ser melanomas acrolentiginosos con células también pequeñas. Aquí pueden ver un melanoma acrolentiginoso, pero con células pequeñas. El paciente falleció a causa de esta lesión. Yo no diría que esto es un melanoma nevoide porque es uno de los casos difíciles de diagnosticar. En esta otra diapositiva pueden ver un paciente con metástasis, que el anatomopatólogo había diagnosticado de nevus benigno. ¿Cuáles son las claves para

diagnosticar de melanoma nevoide? La primera es pensar en él. A menudo hay cierta actividad de unión. Otros signos son las células apoptóticas sin linfocitos, la falta de maduración, la distribución de colágeno y un patrón infiltrativo en la base. Esto último es importante, ya que si ven células de nevus pigmentadas en la base, deben pensar en un melanoma nevoide. Muchos colegas australianos diagnostican de benigno o maligno basándose en el marcador HMB 45. Cometen un gran error. No uso muy a menudo HMB 45 ni PCNA, pero si lo hago es con el fin de confirmar un diagnóstico preconcebido. El año pasado me vi envuelto en dos casos medicolegales en Australia de pacientes que habían metastatizado tras ser diagnosticados de nevus benigno por el anatomopatólogo; estos casos eran originariamente HMB 45-negativos. Los melanomas nevoides constituyen un grupo definido. Se debe abandonar el término melanoma de desviación mínima. Creo que uno de los motivos de que el melanoma de desviación mínima se caracterice por eso, por una desviación mínima, es que no es un verdadero melanoma.

Por último, hablaré de la hidradenitis supurativa. No creo que haya muchas personas que la consideren una apocrinitis o algo distinto de una foliculitis. La prevalencia al cabo de un año es del 1% y el predominio en las mujeres obedece al gran número de lesiones genitofemorales que las afectan. Las lesiones axilares no se diferencian entre los sexos. Se trata de un trastorno inflamatorio recidivante crónico, una enfermedad folicular y no apocrina. Parece ser una forma de acné con oclusión de los poros. Hay que destacar que la ecografía ha demostrado que los folículos tienen una forma anormal y que son más anchos que los folículos normales en la dermis profunda. Por tanto, parece haber un defecto intrínseco que puede causar la hidradenitis y no ser un efecto de ella. La piel está engrosada, pero esto puede ser secundario y no parece haber relación con los cosméticos, los anticonceptivos orales o la obesidad, como antes se pensaba.

La histología es predominantemente folicular. En una mayoría de los casos hay afectación de las glándulas apocrinas. Sin embargo, sólo el 28% muestra oclusión de los poros y predominio de los trayectos fistulosos. Creo que ustedes están familiarizados con lo que yo denomino aspiradores foliculares al vacío. Los folículos son aspiradores al vacío muy importantes que captan los restos inflamatorios. Aquí pueden ver un caso con apocrinitis, es decir, con inflamación en las células apocrinas, pero estoy seguro de que se trata sólo de un fenómeno secundario. La apocrinitis es infrecuente y en publicaciones recientes se ha empleado el término acné inverso y no hidradenitis supurativa. Por tanto, no es raro que en los próximos años se utilice con más frecuencia el término acné inverso para designar este proceso.

DISCUSIÓN

Dr. Díaz-Pérez: ¿No está aumentado el número de células apoptóticas en el queratoacantoma?

Dr. Weedon: Se ha estudiado mucho sobre la regresión del queratoacantoma, creo que por su origen folicular o derivado de las células foliculares. Por ello, las células de queratoacantoma tienen una capacidad inherente para programar la muerte celu-

lar. En otras palabras, se caracterizan por un período de vida definido. Me parece que en alguna de las diapositivas que les he mostrado había algunos linfocitos que mediaban la muerte celular. El queratoacantoma experimenta un aumento de la diferenciación terminal. Aquí surge la controversia: ¿es la diferenciación terminal una modificación embriológica de la apoptosis? En resumen, creo que el queratoacantoma puede involucionar de tres formas: 1) apoptosis por el presunto origen folicular de la célula; 2) destrucción mediada por células y 3) aumento de la diferenciación terminal que desemboca en queratinización.

Dra. María Barnadas: ¿Cuál es el diagnóstico diferencial entre el queratoacantoma subungueal y el carcinoma epidermoide de tipo queratiniforme subungueal?

Dr. Weedon: El queratoacantoma subungueal es sumamente raro. En 30 años de ejercicio he visto tres casos. Pero, tras rasparlo, no tiende a recidivar, por lo que no suele ser necesario amputar el dedo para curarlo. Sin embargo, en dos de los casos que he atendido hubo que recurrir a la amputación terminal por la destrucción ósea tan avanzada. Hay unos gránulos extraños en el citoplasma que son bastante características del queratoacantoma subungueal.

Dr. Jordi Peyrí: No se trata de una pregunta sino de una observación. Personalmente, dudo mucho de la existencia de la vasculitis linfocítica. Hay unos patrones histológicos: necrosis fibrinoide, leucocitoclasia, proliferación de células endoteliales y extravasación de hematíes, pero de la vasculitis linfocítica no conozco ningún patrón; por eso, me gustaría que hablara algo más de los patrones anatomopatológicos para definir la vasculitis linfocítica.

Dr. Weedon: Admito que usted no crea en la vasculitis linfocítica. Pero le preguntaría cuántas veces ha biopsiado una vasculitis aguda tardía y no ha encontrado nada que se parezca realmente a una vasculitis. Como parte de mis estudios, biopsiamos vasculitis agudas obvias al 7º y 10º día, tras obtener el consentimiento informado del paciente por supuesto, y estas lesiones de vasculitis aguda definida mostraron mínimas alteraciones de la pared vascular. Si usted espera encontrar un ejemplo florido de destrucción de la pared vascular, encontrará sólo cambios muy sutiles. No creo que convierta al 20% de ustedes a la vasculitis linfocítica porque pienso que están imbuidos del concepto de la fibrina. Sin embargo, todos estos casos se caracterizaban por tener algunos vasos con hinchazón endotelial y con proliferación de pericitos. ¿Habría que denominar entonces a este proceso perivasculitis linfocítica?

Podría ser

Dr. Weedon: De acuerdo, en este caso estaremos hablando de lo mismo, solo que usando un término diferente.

Dr. Herrera: ¿En biopsias precoces de la pitiriasis rosada se podría encontrar un patrón de vasculitis liquenoide linfocítica?

Dr. Weedon: No en los estadios iniciales. En estos estadios, la pitiriasis rosada es ligeramente espongiótica y hay extravasación de eritrocitos que se extiende a la capa basal, con infiltrado perivascular. Los estadios tardíos se caracterizan por apoptosis, por lo que durante muchos años he pensado que la pitiriasis rosada se debe a un virus. En este sentido, se ha implicado a los virus herpes 6 y 7, pero en los artículos más recientes no se han encontrado estos virus en la pitiriasis rosada.

Dr. Díaz-Pérez: Quería decir, en contraste con lo que ha afirmado el Dr. Jordi Peyrí, que la vasculitis linfocítica existe y que al mirar con el microscopio de vez en cuando se encuentran vasos de cierto calibre con linfocitos en la pared, necrosis fibrinoide e inflamación como en el lupus paniculitis. El problema es que luego no hay ningún cuadro clínico que realmente refleje estos cambios. Las dudas surgen cuando no se requiere la presencia de necrosis fibrinoide. Todos sabemos que para que haya daño vascular es necesaria la presencia de fibrina en mayor o menor cantidad. Lo que quería comentarle es que, según mi experiencia, hay cuadros en los que se detecta vasculitis histológica que no pueden incluirse dentro del concepto de vasculitis clínica, por ejemplo, las picaduras de insectos y sobre todo la sarna, en especial la nodular. Por tanto, ¿por qué excluye la vasculitis linfocítica que acompaña a las picaduras y a la sarna?

Dr. Weedon: Es cierto que se puede observar vasculitis en las reacciones por picaduras. Lo normal es que no sea exclusivamente linfocítica. Hay mezcla con eosinófilos y este es el motivo de que la haya excluido, porque no se trata de una vasculitis linfocítica pura. Es más probable que la perniosis muestre fibrina en las paredes vasculares que cualquiera de los otros procesos. Existe otra afección solitaria que histológicamente se parece a la vasculitis y que corresponde a una erupción rara producida por los antihistamínicos que puede presentarse como una vasculitis linfocítica y que posee células plasmáticas, pero no eosinófilos.

Dr. Díaz-Pérez: En el grupo de control de queratoacantomas, comparado con el grupo de queratoacantomas con invasión perineural, la mayoría de los casos se localizaba en las extremidades inferiores y había muy pocos en la cara. En nuestro país esta distribución sería totalmente anómala. ¿Son frecuentes en Australia los queratoacantomas en los miembros inferiores?

Dr. Weedon: Creo que el queratoacantoma es diferente en los distintos países. La inmensa mayoría de los queratoacantomas aparece en los miembros inferiores, justo por encima del maléolo, en otras palabras, en la región de la espinilla. La segunda localización más frecuente es el antebrazo y el dorso de la mano. Nuestro país es subtropical, nos encontramos justo por debajo del trópico de Capricornio, y creo que esta es la causa de que aparezcan más queratoacantomas en los miembros inferiores.

Pregunta: ¿No cree que con cierta frecuencia se observan metástasis cutáneas por melanomas con características nevoides, tanto clínicas como anatomopatológicas?

Dr. Weedon: Rara vez se ven metástasis difíciles de diagnosticar en el melanoma. El problema real en el melanoma metastásico es distinguir entre un nuevo tumor o una metástasis epidermotrópica. Creo que la incidencia de metástasis epidermotrópicas es mucho más frecuente de lo que antes se pensaba y los criterios para establecer el diagnóstico no funcionan siempre. Las metástasis de tipo nevus azul son raras, pero tengo que decir que no he visto muchos casos con metástasis derivadas de melanomas nevoides o melanomas de células pequeñas.

Dr. Carapeto: ¿Puede ser un hallazgo circunstancial la vasculitis linfocítica liquenoide?

Dr. Weedon: Pienso que uno de los problemas de ser un anatomopatólogo puro es que la única forma de encontrar una correlación clínica es investigarla. Lo que puedo decir es que hay enfermos que presentan exantemas vagos tras infecciones víricas que tienen esta histología. A menudo, la erupción persiste durante semanas o

meses y si se consulta al médico clínico sobre ello, todos los pacientes pensarán que sabes de qué estas hablando. Hemos vigilado a algunos de estos enfermos para intentar encontrar el virus y hemos observado que los enterovirus parecen ser especialmente frecuentes entre aquellos que producen este patrón.

Dra. Barnadas: Quisiera saber si recomendaría un tratamiento más intensivo o exactamente el mismo para los queratoacantomas con invasión perineural y los queratoacantomas sin invasión perineural?

Dr. Weedon: Algunos cirujanos hacen extirpaciones amplias y administran radiación, pero estoy bastante convencido de que si aplican el mismo tratamiento en ambos casos no sucederá nada, siempre suponiendo que se haga el diagnóstico correcto. Algunos de nuestros pacientes tenían 8 nervios afectados. Como norma, en el carcinoma epidermoide no se afectan tantos nervios. En nuestro caso, se hizo extirpación en 38 casos y raspado en 2, mientras que en el trabajo estadounidense se había realizado un raspado en 39 de 40 casos.

Dr. Peyrí: En nuestra experiencia, no todas las mucinosis reticuloeritematosas desembocan en un lupus.

Dr. Weedon: ¿Ha esperado el tiempo suficiente? En uno de mis casos había diagnosticado mucinosis eritematosa reticular al menos hacía 12 años. Por consiguiente, hay que esperar 12 años. Sin embargo, no creo que todos los casos de mucinosis eritematosa desemboquen en un lupus.

Dr. Herrera: Dentro del melanoma nevoide ha incluido el melanoma verrugoso. ¿Piensa que el melanoma verrugoso tiene el mismo pronóstico que el melanoma nevoide de células pequeñas?

Dr. Weedon: No creo que haya visto suficientes casos para llegar a una conclusión. A mi juicio, esto depende de si la serie es retrospectiva o prospectiva o si se trata de casos medicolegales. En mi serie de melanomas nevoides, el 80% de los pacientes habría fallecido porque la mayoría de ellos se trataba de casos medicolegales estudiados después de haber metastatizado. No se si el melanoma de tipo hiperqueratósico verrugoso evoluciona mejor o peor. Lo que también se olvida a menudo es que si se emplea un marcador para establecer el diagnóstico, al revisar después los casos se encontrará una gran proporción de estas características. Esto es de sentido común.

Dr. Díaz-Pérez: Volviendo a la mucinosis eritematosa reticular, lo primero que llama la atención es que si tenemos que aceptar que se trata de una forma inicial de lupus eritematoso, habría que referirse a ella como lupus eritematoso discoide. Según mi experiencia, a diferencia de lo que ocurre con los lupus discoides crónicos o el lupus en general cualquier tipo, los pacientes con lupus viven y mueren con esta enfermedad. Sin embargo, he visto dos pacientes con mucinosis eritematosa reticular, o al menos así lo establecí, en quienes las lesiones aparecieron en zonas poco lúpicas. En segundo lugar, si estas lesiones aparecen y no persisten en las mismas zonas no habría una base sólida para pensar que realmente corresponden a un lupus eritematoso. Por tanto, es lógico pensar que la mucina que aparece en estas zonas sea una respuesta linfocítica por parte de los histiocitos y fibroblastos a múltiples estímulos, entre ellos el lupus eritematoso.

Dr. Weedon: Otro proceso que puede ser precursor del lupus es la anetodermia. He visto algunos casos, uno de los cuales precedió al lupus en 12 años.

Pregunta: ¿Existe alguna relación entre la apoptosis del vitíligo y de la alopecia areata?

Dr. Weedon: Al parecer, se puede ver apoptosis no sólo en los folículos completamente desarrollados, sino en los folículos en fases 3 ó 4 de anágeno. Al mencionarle esto a Terry Herrington en 1983, me habló del concepto de folículo en anágeno como el de un folículo en anágeno con apoptosis en alopecia areata. No he vuelto a utilizar este término, pero pienso que hay apoptosis en la alopecia areata, si bien es difícil de identificar.

Pregunta: ¿Hay apoptosis en la alopecia androgenética?

Dr. Weedon: No, yo no la he visto.

Dr. Díaz-Pérez: Cuando se revisan series del síndrome de Sweet, se encuentran a menudo vasculitis leucocitoclásica y focal. ¿No sería mejor relativizar los criterios de esta etiología o de su clasificación o los del síndrome de Sweet?

Dr. Weedon: Debo confesar que apenas he visto vasculitis en el síndrome de Sweet. El síndrome de Sweet es un diagnóstico de microscopia de barrido. Ningún otro proceso tiene un infiltrado neutrófilo dérmico tan denso con más o menos edema subepidérmico.

Pregunta: ¿Ha encontrado alguna vez en sus queratoacantomas coilocitosis u otra degeneración de tipo vírico?

Dr. Weedon: Lo siento, he encontrado apoptosis.

Pregunta: No está relacionado exactamente con la apoptosis sino con coilocitosis. Muchos creen que el queratoacantoma puede ser de etiología vírica. Entonces la pregunta sería si ha encontrado en sus queratoacantomas coilocitosis u otra degeneración que sugiere una causa vírica.

Dr. Weedon: No

Dr. Díaz-Pérez: Me ha sorprendido la afirmación tan rígida de que el melanoma de desviación mínima no existe defendiendo al mismo tiempo el melanoma nevoide. En realidad, los defensores del término melanoma de desviación mínima, los han relacionado siempre con melanomas que recuerdan a un nevus. ¿Por qué ha defendido tanto los melanomas nevoides y, sobre todo, ese intento de clasificación?

Dr. Weedon: ¿Qué significa melanoma de desviación mínima? ¿Tiene una desviación mínima?, en otras palabras, ¿es de buen pronóstico?, ¿esto es lo que se quiere decir o presenta una desviación mínima desde el punto de vista histológico? Con independencia de lo que signifique, le diré que presidí una sesión en la conferencia de Sydney sobre melanoma hace 3 años y obligué al grupo de expertos a definirse. Había personas como Ackerman, David Elder y Martin Mihm, todos aquellos que se dicen grandes expertos en melanoma. Sólo uno de los 10 expertos empleó el término melanoma de desviación mínima.

Dr. Díaz-Pérez: Queremos agradecer al Dr. Weedon la excelente presentación tanto de los nuevos síndromes como de las controversias y, por supuesto, estoy de acuerdo con el Dr. Evaristo Sánchez Yus en que debemos animarle para que aparezca ese segundo libro actualizado. También querría pedirle que criticase la gran cantidad de nuevos síndromes que aparecen indiscriminadamente en los artículos que se publican, porque a veces se duda de su existencia real. Por ello, es enormemente valiosa la opinión de personas con la experiencia del Dr. Weedon para decirnos si realmente son entidades singulares o forman parte de otras ya descritas.

AVANCES EN ONCOLOGÍA

DARREL S. RIGEL
Clinical Professor. New York University Medical Center

Chairman:
José María Mascaró
Luis Iglesias Díez

PRESENTACIÓN

Tenemos el placer de tener entre nosotros al Dr. Darrel Rigel, presidente de la Academia Norteamericana de Dermatología. Comprobarán que ha habido un pequeño cambio en la organización de la mesa redonda, ya que el presidente actual de la Academia Europea de Dermatología, el profesor Mascaró, no ha podido desplazarse a Sevilla por un problema ocular. Por tanto, el presidente de la Academia Española de Dermatología, el Dr. Iglesias, coordinará la primera y la segunda parte. El Dr. Rigel nos hablará en la primera parte de las características clínicas y epidemiológicas del nevus displásico.

AVANCES EN ONCOLOGÍA I

DR. RIGEL

CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLÓGICAS Y CLÍNICAS DEL NEVUS DISPLÁSICO

Ante todo quiero agradecer al Curso Internacional y los Drs. Sánchez, Mascaró y Camacho su amable invitación. Es un gran honor para mí estar con todos ustedes en esta preciosa ciudad de Sevilla.

Me gustaría, en esta primera sesión, hablarles de los problemas relacionados con los nevus displásicos y destacar su importancia en el tratamiento de nuestros pacientes. En primer lugar, expondré por qué es un problema tan importante. Esto se debe al propio melanoma. Les mostraré unos datos de Estados Unidos sobre el riesgo de padecer un melanoma invasor y podrán comprobar que estas cifras han aumentado espectacularmente en los últimos años. En 1935, el riesgo de un estadounidense de presentar un melanoma invasor era de 1/1500. En los años 80 esta cifra aumentó a 1/250-1/150 y actualmente, en el año 2000, es aproximadamente de 1/74. La incidencia de melanoma ha ascendido un 6% al año en Estados Unidos, pero también la mortalidad ha aumentado un 2% anual. Por tanto, con independencia de lo que estemos haciendo, estamos perdiendo la batalla del melanoma, pues la realidad es que la tasa de mortalidad continúa aumentando. En Estados Unidos, casi 8000 personas morirán de melanoma este año, es decir, aproximadamente un norteamericano muere cada hora de melanoma, lo que constituye otro ejemplo de que estamos perdiendo esta batalla. Me gusta la historia y este es un texto de hace casi 100 años de imágenes de dermatología y esta una imagen que muestra un melanoma originado en un nevus. Es la imagen de un molde de cera de 1902 y podemos ver un melanosarcoma. Hace 100 años, pues, se sabía que el melanoma puede originarse en lesiones pigmentadas.

Cuando hablamos de los nevus displásicos es difícil separarlos del contexto de los nevus congénitos, porque las características son en parte las mismas y en parte

diferentes. Al hablar de los nevus debemos preguntarnos si son signos de alerta de un mayor riesgo de padecer un melanoma o si son los precursores de un cáncer. Por lo que se refiere a los nevus congénitos y displásicos, en el caso de los primeros el estado de precursor es más importante, mientras que en el caso de los segundos lo más importante es el estado de marcador.

Ante todo, ¿cómo se determina que una lesión es precursora de un melanoma? Existen varios estudios que han investigado este asunto. En un trabajo publicado en Journal of the American Academy of Dermatology, de una serie de casi 300 melanomas, se advirtió que el 21% se asociaba histológicamente con nevus con características de nevus displásicos, mientras que cuatro se asociaban con nevus congénitos; por tanto, se concluyó que ambos son precursores histológicos del melanoma. Sin embargo, no todos los nevus se convierten en melanomas, aunque tengan la capacidad para hacerlo. En este sentido, todavía no se ha llegado a un acuerdo en si hay que extirpar o no los nevus congénitos como lesiones precursoras. Hace 20 años, Barry Solomon recomendaba la extirpación de todos los nevus congénitos por su riesgo precursor, pero al mismo tiempo había otras opiniones que postulaban que no existen datos suficientes para recomendar la extirpación de todos los nevus congénitos porque resulta muy difícil calcular el riesgo real de que estos evolucionen a un melanoma. En el caso de las lesiones grandes no parece que exista demasiada controversia, pero el problema más común es el planteado por los nevus congénitos de pequeño tamaño. ¿Debe considerarse la extirpación profiláctica de estas lesiones? Sin embargo, ¿cuántos nevus congénitos han visto durante su carrera? Es posible que ustedes hayan visto cientos o miles de ellos a lo largo de su vida, pero ¿cuántos melanomas se han originado a partir de un pequeño nevus congénito? De hecho, el número de melanomas derivados de una pequeña lesión menor de 1,5 cm es muy bajo. En 25 años de datos de Skin and Cancer, sólo dos melanomas se han originado en pequeños nevus congénitos, esto es al menos lo que indica nuestra experiencia, que se trata de un fenómeno muy raro.

Consideremos ahora cuál es el riesgo real inherente a los nevus congénitos. Hace varios años se investigó a 265 personas con nevus congénitos y se comprobó que aquellas que tenían nevus que cubrían más del 5% de la superficie corporal tenían un riesgo relativo de morir por un melanoma 1.000 veces mayor que el de la población general. Aquellos cuyos nevus cubrían menos del 5% de ls superficie corporal no tenían mayor riesgo de padecer melanomas, pero el número de nevus investigado era demasiado pequeño para detectar una relación. Hace varios años, nuestro grupo intentó calcular el riesgo de que un nevus congénito evolucionase hacia un melanoma. El problema es que existen cuatro factores que influyen en este riesgo. Lo primero es que casi el 57% se asociaban histológicamente con un nevus. Cuando se distinguieron las lesiones por el grosor del melanoma, se comprobó que cuanto más gruesa era la lesión menos probabilidades había de nevus asociado. Esto no significa que las lesiones gruesas tengan menos probabilidades de proceder de un nevus, sino que estas lesiones gruesas han obliterado en cierta medida el nevus que se asociaba con ellas. Por tanto, cuando se intenta determinar la asociación entre un melanoma y un nevus, hay que investigar el grosor del melanoma para comprobar si ha obliterado la lesión névica. Por este motivo, la incidencia de nevus precurso-

res puede ser realmente algo mayor de la que se ha consignado en las distintas publicaciones.

El segundo factor que hay que considerar es la distribución de los melanomas y la lesión precursora, en este caso los nevus congénitos, en la superficie corporal. Sabemos que los melanomas surgen fundamentalmente en el tronco en los varones y en las piernas en las mujeres. Al comparar 120 melanomas con 310 controles se comprobó que los nevus congénitos eran significativamente mayores en las zonas expuestas al sol y que también guardaban relación con las áreas de mayor densidad de melanomas. Básicamente, se encontrarán nevus congénitos en las mismas zonas del cuerpo que las de los melanomas. El tercer aspecto importante es que hay que llegar a un acuerdo para establecer criterios reproducibles en el caso de lesiones como los nevus congénitos, con el fin de que podamos determinar con exactitud el riesgo de que evolucionen hacia un melanoma. El problema, como ustedes saben, es que para los nevus congénitos los diversos expertos utilizan distintas definiciones en los diferentes estudios. Algunos autores dicen que tienen que estar presentes en el nacimiento y otros que aparecen después del nacimiento, por lo que les denominan nevus congénitos tardíos. Por tanto, como los distintos estudios han establecido diferentes definiciones de algo que parece muy simple a primera vista, esto ha generado una serie de problemas. Este es el motivo de que cuando en los estudios se analiza la prevalencia de los nevus congénitos en la población, la cifra varíe dependiendo de las definiciones empleadas. Si se usan definiciones más estrictas, el porcentaje será del 1% aproximadamente y si se emplea una definición más amplia, se podrán alcanzar cifras del 4 al 5%.

El último factor es que la fórmula para determinar el riesgo es, de hecho, muy sensible a pequeñas variaciones en las suposiciones de base que se puedan hacer, de forma que si se dice que la prevalencia de los nevus congénitos en la población es del 1% en vez del 2%, el riesgo variará considerablemente. Esto se ha de traducir necesariamente en una variabilidad muy notable de las recomendaciones terapéuticas en estos casos. Un grupo que intentó establecer el riesgo real comprobó que el riesgo de melanoma en una persona con un nevus congénito de pequeño o mediano tamaño era de 0,8 a 6,3 para las lesiones menores de 20 cm, mientras que el riesgo de las personas con lesiones inferiores a 1,5 cm era aproximadamente el mismo que el de la población general estadounidense, es decir, el 1%. Por tanto, en este estudio se señalaba que el riesgo precursor era tan escaso que no estaba indicada la extirpación profiláctica de todas estas lesiones. En este sentido, Arthur Rhodes, un defensor de la extirpación activa de estas lesiones, manifestaba que otro aspecto que hay que tener en cuenta es el equilibrio entre el riesgo conferido por estas lesiones precursoras y el riesgo de la anestesia y la cirugía a una edad temprana. En otras palabras, merece la pena, si se desea extirpar estas lesiones, esperar al menos hasta que el niño sea suficientemente mayor para poder someterlo a anestesia local y evitar la morbilidad de la anestesia general.

Creo que todo el mundo estará de acuerdo con esta afirmación. En el caso de lesiones grandes, hay que extirparlas o reducir su tamaño, mientras que en las lesiones pequeñas se debe hacer una extirpación selectiva después de hablar con el paciente y con los padres ante lesiones presuntamente sospechosas.

¿Por qué es importante el problema del nevus displásico como factor de riesgo del melanoma? Les he demostrado que la incidencia de melanoma está aumentado. Sabemos que existe una estrecha relación entre melanoma y nevus displásico. En un artículo publicado el año pasado en Archives of Dermatology se establecían diversas asociaciones muy interesantes entre el melanoma y el nevus displásico. Primeramente, los autores investigaron una serie de factores genéticos que demuestran que existe una relación entre estas dos lesiones. Hay tipos de piel más propensos a la aparición de melanomas. Si se comparan las personas que no padecerán melanomas con las personas con nevus displásicos y posteriores melanomas se encontrarán más sujetos con piel clara entre aquellos que ya tienen un melanoma. Lo mismo ocurre con el color de los ojos. Las personas que vivían en familias con melanoma, pero que no tenían melanomas o nevus displásicos, se caracterizaban por una frecuencia menor de ojos azules o verdes que las personas con melanoma. El fenotipo o la presentación de los nevus displásicos se asocia con el riesgo de melanoma en las familias propensas a este tipo de cáncer. Ahora sabemos que los nevus displásicos se relacionan como marcadores con otros tipos de melanoma. Las personas con un mayor número de nevus se caracterizan por un aumento de riesgo de padecer melanoma ocular, pero aquellas que tienen 4 o más nevus displásicos cutáneos tienen 16 veces más probabilidades de padecer un melanoma ocular que los sujetos sin estos nevus. Por tanto, se recomienda investigar la presencia de melanoma ocular en las personas con un gran número de nevus displásicos cutáneos.

Ahora sabemos que existe una relación entre los nevus displásicos y la exposición precoz al sol, como ocurre con el melanoma. Por ejemplo, sabemos que las quemaduras solares antes de los 20 años aumentan el riesgo de padecer nevus displásicos y melanomas. De hecho, el riesgo relativo de tener múltiples nevus displásicos aumenta aproximadamente a 11/2 veces en las personas que han sufrido varias quemaduras solares en la infancia. En un estudio publicado hace varios años en JAD se concluía que la exposición directa a la luz solar puede estar implicada en algunos casos de nevus displásicos. Se encuentran más nevus displásicos en las zonas corporales expuestas al sol que en las zonas protegidas, por lo cual puede ser necesaria en cierta medida la exposición al sol para iniciar el desarrollo de los nevus displásicos. Esta es una hipótesis similar a la del melanoma.

Ahora bien, cuando hablamos de los nevus displásicos nos enfrentamos con numerosos dilemas. Podemos hablar de su magnitud en la población, de los criterios histológicos, de su riesgo como precursores, de su riesgo como marcadores y de algunos problemas clínicos, pero la mayoría de nosotros estamos preocupados sobre todo por el tratamiento de estos enfermos. ¿Tienen las personas con nevus displásicos mayor riesgo de padecer melanomas? Lo primero de todo es que estas lesiones deben identificarse clínicamente. Su prevalencia en la población es relativamente baja y, además, tiene que haberse demostrado un aumento de riesgo de desarrollo de melanomas. Los nevus displásicos poseen una serie de características que los distinguen de los nevus banales, como el tamaño, el color, la elevación y la topografía. Suelen ser relativamente planos para su tamaño, el perímetro se desvanece gradualmente y la superficie suele tener papilas o un aspecto «en guijarros». No suele haber pelo. Habitualmente, los nevus displásicos son asintomáticos y rara vez se ven ero-

sión o ulceración a menos que hayan sufrido algún traumatismo. Con respecto a la incidencia, en un estudio publicado en Lancet hace 15 años se indicaba que la prevalencia en la población era del 5% en el Norte de California; en otro estudio realizado en Chicago se observó que el 2,4% de las biopsias eran positivas para nevus displásicos. Las cifras establecidas en otros estudios han sido el 5,3% en Canadá y el 2,2% en Alemania. En todas estas investigaciones, efectuadas durante un período de 10 años aproximadamente, los porcentajes variaban entre el 2 y el 8%, con la salvedad de un estudio, realizado en Utah, en el que se señalaba que el 53% de la población tenía nevus displásicos. La razones de ello pudieron ser que se incluyó cualquier lesión incluso aunque fuese de entre 1 y 2 mm de tamaño, que Utah es una zona con una población engendrada por endogamia, que las personas de Utah viven y se casan en este estado y que existe una gran influencia de los mormones. Por estas causas, es probable que en este estudio la incidencia fuese del 53%.

En cuanto a la posible evolución del nevus displásico hacia un melanoma, hace varios años hicimos un estudio de 4523 pacientes con nevus displásicos durante un período de 7 años y un seguimiento medio de hasta 27 meses. En el transcurso de este período, 16 pacientes presentaron 18 melanomas recién diagnosticados. En otras palabras, el 3,5% de la población padecía un melanoma. Este porcentaje es mayor del que cabría esperar en la población general (aproximadamente el 1%). Pero ¿todas las personas tienen el mismo riesgo o existe, en realidad, un gradiente de riesgo? Hay personas de alto riesgo, de riesgo menos elevado y de riesgo mínimo. A mediados de los años 80, Krammer y Green elaboraron un sistema de clasificación, denominado sistema ABCDD2, para investigar a las personas con riesgo que presentan nevus displásicos. De acuerdo con este sistema, si había antecedentes familiares de nevus displásicos y si al menos dos miembros de la familia tenían un melanoma, el riesgo de padecer también un melanoma se aproximaba al 100%. Pero cuando intentamos aplicar esta escala a nuestros pacientes, resultaba muy difícil saber si tenían antecedentes familiares de nevus displásicos. Si ustedes preguntan a un paciente si sus familiares tienen muchos lunares o manchas marrones, los podrán confundir con queratosis seborreicas o léntigos. Por eso es tan difícil obtener datos de antecedentes familiares de los nevus displásicos. Para intentar solventar este problema establecimos un gradiente del riego basado en la presencia de nevus displásicos, los antecedentes personales de melanoma o los antecedentes familiares de melanoma. Se trata de un sistema muy sencillo; lo que hacemos es dar 1 punto a los antecedentes personales de melanoma y 2 puntos por cada miembro de la familia que tiene un melanoma. Así establecimos cuatro grupos. El grupo cero no tenía ningún punto, en otras palabras, carecía de antecedentes personales o familiares de melanoma y su riesgo a lo largo de la vida de contraer un melanoma era del 6% aproximadamente, 6 ó 7 veces mayor que el de la población general. En el otro extremo se encuentra el grupo 3, con una puntuación de tres puntos. En otras palabras, si hay antecedentes personales de melanoma y un miembro o dos de la familia con melanoma, el riesgo a lo largo de la vida se aproxima al 40-50%. Se calcula que unos 50.000 estadounidenses encajan en los criterios del grupo 3, grupo que tiene un riesgo 100 a 1200 veces mayor que la población general. Nuestra conclusión es que todos estos grupos se caracterizan por un aumento del riesgo de melanoma, pero que

existe un gradiente de dicho riesgo. Se han publicado numerosos estudios en EE.UU., Australia, Nueva Zelanda, Alemania, Escocia y otros lugares, que indican que las personas con nevus displásicos tienen mayor riesgo de padecer melanomas y que existe un gradiente del riesgo.

En un estudio realizado en Alemania se observó la presencia de nevus displásicos en el 11% de los pacientes que tuvieron un melanoma y en el 48% de los enfermos que presentaron un segundo melanoma primario. Así pues, la conclusión de estos investigadores es que las personas con nevus displásicos-melanoma tienen mayor riesgo de contraer un segundo melanoma primario. ¿Tienen mayor riesgo de tener melanomas los pacientes con el clásico síndrome de nevus displásicos? ¿Cuál es la tríada clásica?: personas con 100 o más nevus, con uno o más de ellos de al menos 8 mm de diámetro y con múltiples nevus con aspecto clínico atípico o dismórfico. La respuesta en este caso sería afirmativa, pues su riesgo es 10 a 15 veces mayor que el de la población general. Sabemos que los antecedentes familiares son importantes en cuanto al riesgo de melanomas en los nevus displásicos. ¿Tienen los pacientes que presentan una, dos o tres lesiones y que carecen de antecedentes familiares de melanoma o nevus displásicos mayor riesgo de presentar un melanoma? Las investigaciones han demostrado que el riesgo aumenta realmente. Un grupo de investigadores de Harvard demostró que el aumento del riesgo es tres veces mayor en las personas sin antecedentes familiares de melanomas o nevus displásicos. Nuestras propias cifras ascienden al 6 ó 7%. Lo importante es que incluso los pacientes con una o dos lesiones y sin antecedentes familiares tienen mayor riesgo de contraer un melanoma, por lo que se deben investigar. Así pues, los nevus displásicos constituyen un marcador muy importante.

Algunos expertos han señalado que no es la presencia de nevus displásicos sino el número total de ellos el que establece una diferencia en el riesgo de melanoma. ¿Qué es lo más importante, el número total de lesiones o la presencia de nevus displásicos? En un estudio efectuado en Yale se indicaba que el riesgo de padecer melanoma es casi dos veces mayor en las personas que tienen 16 o más nevus de cualquier tipo. Pero el recuento de nevus totales no resultó significativo después de tener en cuenta la presencia de nevus displásicos. Cuando se procedió de esta manera, el riesgo relativo de melanoma aumentó casi 7 veces en los pacientes con nevus displásicos y siguió siendo significativo incluso después de tener en cuenta el recuento de nevus totales. Por tanto, lo que establecía la diferencia no era el recuento de nevus, sino la presencia de nevus displásicos. En un estudio efectuado por Peggy Tucker en el NIH y publicado en JAMA, se investigaron los nevus y el riesgo de melanoma y se observó que al separar los nevus no displásicos de los nevus displásicos, era el número de nevus displásicos el que establecía las diferencias, no la cifra de nevus banales. Las personas que tenían 12 o más nevus displásicos se distinguían por un riesgo 12 veces mayor de contraer un melanoma que la población general. La conclusión de la Dra. Tucker es que la presencia de nevus displásicos y el número de estos eran más importantes que el recuento de nevus totales.

¿Es posible que el seguimiento de estos pacientes aumente la detección del melanoma? Algunos expertos han indicado que en estos estudios se detectan más melanomas porque se vigila a los pacientes muy de cerca. Nosotros hemos investigado

este asunto. Para ello, estudiamos a 287 enfermos con el clásico síndrome de nevus displásicos, en comparación con 831 testigos sin nevus de este tipo. Se vigiló a todos los pacientes al menos con un examen anual completo de la piel, y en el caso de los enfermos con nevus displásicos, también con fotografías. A lo largo del seguimiento, observamos que 10 de los pacientes contrajeron un melanoma, en comparación con dos personas del grupo de control. El riesgo a los 10 años fue del 10% en el grupo de nevus displásicos y del 0,6% en el grupo de testigos, de suerte que el seguimiento estrecho no es el que influye en el aumento del riesgo de melanoma. Por tanto, para determinar el riesgo de melanomas en relación con los nevus displásicos hay que tener en cuenta todos los factores y al hacer un análisis multifactorial, siendo el factor número uno la presencia de nevus displásicos. Por tanto, si se desea saber si una persona corre el riesgo de padecer melanomas en el futuro, lo mejor que se puede hacer es comprobar si tiene o no nevus displásicos.

En cuanto al tratamiento de estos enfermos, lo primero que hay que hacer es vigilarlos con regularidad porque, como les he demostrado, los nevus displásicos constituyen un marcador del aumento del aumento de riesgo de melanoma incluso en las personas con antecedentes familiares negativos de melanoma o de nevus displásicos. Sin duda, el seguimiento regular de estos enfermos está justificado. En este sentido, las personas con melanoma y nevus displásicos pueden tener más probabilidades de presentar un segundo melanoma. Con respecto a la obtención de imágenes en el momento inicial, hay que decir que son como el buen vino, cuanto más antiguas son, más información aportan. En mi opinión, las imágenes contribuyen a la detección precoz de los melanomas en estos pacientes de alto riesgo. Sin las fotografías no creo que se puedan detectar algunas lesiones en su estadio inicial.

¿A qué edad hay que empezar a vigilar los nevus displásicos? En gran medida, ello depende de lo que sabemos sobre los nevus displásicos. Ante todo, los enfermos con nevus displásicos presentan melanomas aproximadamente 10 años antes que los pacientes sin nevus displásicos. ¿A qué edad empieza a aumentar el riesgo?: aproximadamente en el tercer decenio de la vida, motivo por el cual no vigilamos muy de cerca a los niños con nevus displásicos a menos que se caractericen por un gran riesgo familiar; en caso contrario, iniciamos la vigilancia a los 20 años. ¿Con qué frecuencia revisamos a estos enfermos? En el caso del grupo cero, empezamos viéndolos dos veces al año y luego una vez al año. En el caso del grupo 1, revisamos a los pacientes dos veces al año durante dos años y luego una vez al año, mientras que revisamos de manera regular a los enfermos del grupo 3 cada 4 meses. Esta pauta consigue detectar los melanomas en un momento en que se pueden curar, porque realmente esto es lo que importa. En una serie de 452 pacientes, de la que ya les he hablado antes, no se produjeron recidivas ni metástasis en ninguno de los 18 melanomas que detectamos aplicando esta pauta.

Hay una serie de puntos que considero importantes en el tratamiento de los pacientes con nevus displásicos. El seguimiento periódico es muy útil basándose en el gradiente de riesgo de los enfermos. Tiene gran trascendencia realizar un examen completo de toda la piel con el paciente totalmente desnudo, mirando también entre los dedos de los pies y detrás de las orejas. Conviene que el paciente aprenda a examinarse, recibiendo la ayuda de otras personas cuando resulte oportuno. Nosotros

obtenemos imágenes de todo el cuerpo para potenciar la detección. Además, biopsiamos y hacemos exámenes histológicos de las presuntas lesiones melanomatosas. No hay que biopsiar todas las lesiones que presenten modificaciones en las imágenes, pero si albergamos sospechas hay que hacer una biopsia. Recomendamos los exámenes oftalmológicos por el mayor riesgo de melanoma ocular en estos enfermos. Aconsejamos que estos pacientes se protejan del sol, e incluso que lo eviten, para reducir al mínimo su riesgo posterior de padecer melanomas. También aconsejamos estudiar a sus familiares por el aumento de riesgo en otros parientes. Si ha habido un melanoma en la familia y el paciente presenta un nevus displásico, hay que estudiar al resto de los familiares. En un futuro, sería importante saber qué subgrupo de lesiones se deben extirpar de manera profiláctica. En el momento que podamos determinar qué lesiones son realmente precursoras, sabremos si hay que extirparlas. Muchas gracias.

DISCUSIÓN

Dr. Lázaro: Creo sinceramente que el nevus congénito de pequeño tamaño es una lesión importante desde el punto de vista pretumoral y me gustaría saber si el doctor Rigel extirpa de manera sistemática estas lesiones en los niños pequeños. Por otro lado, me ha sorprendido que haya empleado durante todo el tiempo el concepto de nevus displásico. Pienso que el término nevus displásico es un concepto muy complicado. Es probable que debamos utilizar en su lugar el término nevus atípico. En España no se ha observado una relación estadísticamente significativa entre la presencia de nevus, nevus displásicos o nevus atípicos y la mayor incidencia de melanoma.

Dr. Rigel: En relación con su primera pregunta, le diré que los antecedentes siempre son problemáticos cuando los pacientes se refieren a sus nevus congénitos. Por ejemplo, si les preguntan desde cuánto tiempo tienen el «lunar» les dirán que desde siempre. Hicimos un estudio para comprobar con qué frecuencia esto era cierto y observamos que solo el 20% de las veces, es decir, en uno de cada cinco casos, la lesión era realmente congénita. Ahora les contaré una anécdota que me ocurrió cuando nació mi hijo mayor. Cuando tenía un día de vida señalaron en la historia del hospital que tenía un pequeño nevus congénito en su párpado inferior izquierdo. Naturalmente, dije que, como padre me debían haber avisado. Pero lo que pasaba es que mi hijo se había quitado una pequeña costra en el párpado, que según el informe del hospital, era un nevus congénito. Para centrarnos en el tema, nosotros no extirpamos profilácticamente todos los nevus congénitos de pequeño tamaño. Sólo lo hacemos si son sospechosos desde el punto de vista clínico o parecen atípicos.

La segunda pregunta se refería a la terminología de nevus displásico, nevus atípico o lunar atípico. He publicado, junto con el Dr. Koff y el Dr. Freedman, muchos artículos sobre este tema. En uno de ellos, recomendábamos la denominación de nevus o lunares atípicos en vez de nevus displásico. El motivo de ello es que en una conferencia de consenso de la NIH, celebrada en 1992, se recomendaba la adopción del término lunar atípico en vez de nevus displásico. Lo que ocurrió es que cuando

lo empezaron a emplear los médicos de otras especialidades, e incluso las compañías de seguros de EE.UU. y de otros países, el término lunar parecía poco «médico». Además, se tendía a trivializar la importancia de este síndrome, por lo que se recuperó el término de nevus displásico.

Solo en un estudio de los que he presentado el 65% de las personas eran hispanas y la prevalencia en esta serie era del 4,9%; considero que este porcentaje no sería el mismo que en una población anglosajona pura. En cuanto al tratamiento de estos pacientes, no biopsiamos toda lesión que haya cambiado recientemente. Lo que investigamos es lo que nos parece diferente o sospechoso. Cuando un enfermo acude por primera vez a nuestro consultorio, lo que hacemos es biopsiar la lesión que desde un punto de vista clínico nos parece más sospechosa para establecer el diagnóstico de nevus displásico y para descartar un melanoma. Cuando el paciente tiene sólo una lesión, es fácil saber cuál hay que biopsiar. Pero esto resulta difícil cuando el enfermo tiene, por ejemplo, cien lesiones y es difícil determinar cuál es la más apropiada para la biopsia. En estos casos, la microscopia de epiluminiscencia resulta útil.

Dr Vázquez: Muchas gracias al profesor Rigel por su exposición, que me ha parecido realmente exhaustiva. Con respecto al nevus displásico, en los últimos 15 años hemos investigado con detenimiento a las personas de piel muy blanca y clara que tenían este tipo de lesiones. Hemos extirpado muchos nevus normales y en muchos casos hemos encontrado también lesiones que no eran nevus, sino melanomas *in situ*. Curiosamente, el diámetro de estas lesiones era casi siempre inferior a 0,6 cm de diámetro. Creo que con respecto al melanoma profundo, es decir, el melanoma difícil de tratar, el metastásico, quizá no hemos conseguido nada vigilando al paciente con nevus displásicos.

Dr Rigel: Creo que esto puede ser cierto. Un aspecto importante es que la incidencia del melanoma está aumentando porque aplicamos un tratamiento más radical a las lesiones pequeñas. Está claro que ahora vigilamos a los pacientes de manera más concienzuda, por lo cual es probable que detectemos los melanomas antes que en épocas anteriores. Si echan un vistazo a la mayoría de los estudios comprobarán que en ellos se afirma que la incidencia de los melanomas gruesos sigue siendo la misma, pero que la de los melanomas finos está aumentado. Hay un estudio, que presentaré en mi siguiente conferencia, que demuestra lo contrario, que la incidencia de melanomas gruesos está aumentado.

Pregunta: Recientemente, en la Academia Norteamericana, en San Francisco, pude asistir a un curso de microscopia de epiluminiscencia en el que el Dr. Menzies de Australia defendió esta técnica como un método habitual en aquel país. Hay trabajos que demuestran que realmente es una técnica útil para dermatólogos con experiencia limitada en lesiones pigmentadas, pero que no lo es tanto para médicos acostumbrados a ver estas lesiones sin ayuda de ninguna técnica. ¿Cuál es su opinión al respecto?

Dr. Rigel: Esta pregunta realmente forma parte de mi próxima conferencia en cuanto al diagnóstico. Probablemente, la persona a la que se refiere es Scott Menzies, quien ha hecho muchos estudios en Australia. En cuanto a melanoma, Australia es diferente del resto del mundo. La prevalencia es tan elevada que el rendi-

miento de cualquier estudio es mayor que en otros lugares. No conozco otro país del mundo con una prevalencia tan grande. No creo que por ahora la microscopia de epiluminiscencia sea el método diagnóstico de elección. Pienso que facilita el diagnóstico como cualquier otro método. Los estudios han demostrado que si usted es un médico experimentado e intenta emplear inicialmente la microscopia de epiluminiscencia su capacidad diagnóstica empeorará en vez de mejorar porque si les muestro a casi todos los que están aquí una imagen de un melanoma y les pregunto qué es, me dirán que se trata de un melanoma y si les pregunto la razón su respuesta será «porque se parece a un melanoma». La microscopia de epiluminiscencia tiene utilidad una vez que se ha adquirido cierta experiencia.

Pregunta: ¿Es preceptivo que se cumplan todos los parámetros para definir clínicamente un nevus atípico displásico? Por otra parte ha comentado que el seguimiento debería iniciarse a partir de los 20 años. Pero ¿qué debemos hacer cuando vemos un nevus displásico en la palma de la mano o la planta del pie a los 10 ó 12 años?

Dr Rigel: La mayoría de los médicos puede diferenciar clínicamente entre nevus displásico y nevus banal. La diferenciación clínica más difícil es la que se establece entre nevus displásico y melanoma *in situ*. Yo creo que existe un espectro continuo desde el nevus banal al melanoma y que los nevus displásicos forman parte de este espectro. Como usted sabe, a veces no existe una evidente definición histológica. Aunque no está clara la importancia del nevus displásico como precursor, sí parece más notorio su papel como marcador. Sabemos que las personas que tienen muchos nevus displásicos en la piel corren mayor riesgo de padecer melanomas, por lo que hay que vigilarlos más atentamente. En cuanto a su segunda pregunta, empezamos a seguir a estos pacientes a partir de los 20 años por varios motivos. Uno, como ya he mencionado, es que el riesgo de melanoma parece iniciarse a esta edad. Luego está el caso de los niños que tienen tantos nevus nuevos que resulta difícil vigilarlos estrechamente. Sin embargo, hay que exceptuar las familias propensas a los melanomas o a aquellas personas con una mancha poco frecuente que parezca atípica. En estos casos, recomendamos la biopsia.

Pregunta: Muy recientemente, hace 3 ó 4 meses, en una reunión celebrada en Barcelona un ponente señaló que extirpaban todos los nevus congénitos, con independencia del tamaño, la forma o cualquier otro hecho clínico. En apoyo de esta idea nos presentaba el ejemplo de un melanoma surgido en un nevus congénito de 1 cm de tamaño. Incluso, extirpaban los nevus congénitos en niños de 20 ó 30 días de vida. Por tanto, ¿cuáles se extirpan en su departamento?

Dr Rigel: Siempre hay un problema con los nevus congénitos. Creo que la raíz de este problema es que las grandes lesiones se asocian con claridad con un mayor riesgo de melanoma, pero son las más difíciles de extirpar de manera profiláctica. La pequeñas lesiones, al menos en nuestra opinión, apenas incrementan el riesgo de melanoma, pero son fáciles de extirpar. Aproximadamente hace 10 años, el Dr. Koff hizo un cálculo del número de pequeños nevus congénitos en EE.UU. Suponiendo que se tarda una hora en extirpar uno y teniendo en cuenta que hay unos 7500 dermatólogos en este país, sería imposible extirpar todos los nevus, aunque nos ayudaran los cirujanos y otros especialistas. Por este motivo, se ha pensado que hay que

ser selectivo a la hora de extirparlos, y se optaría en este caso por los más grandes. Hace 10 años, un médico de Florida utilizaba la dermoabrasión para extirpar los nevus congénitos de los recién nacidos. El problema surge al reducir el tamaño de estas lesiones, pues, como se sabe, el componente profundo del nevus congénito es el que tiene más probabilidades de evolucionar hacia un melanoma, de suerte que si se aplica dermoabrasión en la superficie, se estará eliminando la zona de bajo riesgo del nevus. No hay una respuesta clara a esta pregunta, pero en la actualidad, intentamos extirpar las lesiones sospechosas o intentamos reducir las grandes y vigilamos las pequeñas a menos que tengan características sospechosas.

Pregunta: ¿Qué piensa de la evolución del nevus común hacia el nevus displásico y de ese nevus, de 2 ó 3 mm de diámetro con un color intensamente negro y que tiene más posibilidades de evolucionar hacia un melanoma?

Dr. Rigel: Lo primero que ha planteado se refiere a los criterios histológicos para clasificar una lesión como nevus displásico. Sobre este punto existe desacuerdo. Algunas personas emplean criterios estructurales, otras criterios de tipo citológico y otras lo uno y lo otro. Nadie sabe realmente cuándo una lesión es un nevus banal que se transformará en un nevus displásico. En mi caso, utilizo fundamentalmente criterios clínicos. Si una persona presenta lesiones como las que les he mostrado y de súbita aparición, hago una biopsia. En este sentido, las fotos son muy útiles, porque a veces hay pacientes que dicen que su lesión ha cambiado y al ver las fotos se comprueba que no es así. Normalmente, en las personas mayores de 40 años con una lesión que ha aparecido recientemente, ésta es un verdadero nevus, no queratosis seborreica ni léntigo o algo similar. Es en el grupo de 20 a 40 años donde hay que emplear el criterio clínico ante una lesión sospechosa.

Pregunta: Según ha dicho un dermatólogo norteamericano, el 99,9% de los denominados nevus displásicos jamás origina un melanoma. El melanoma surge casi siempre en piel sana o en continuidad con un nevus. ¿Cuál es su opinión?

Dr. Rigel: Esto nos devuelve de nuevo la definición que se emplea para nevus displásico. Según Wallace Clark o David Elder, el 50% de los melanomas se originan en nevus displásicos. Si lee al Dr. Ackerman observará que el 0% deriva de nevus displásicos. Por tanto, ¿cuál es la cifra real? Probablemente, se sitúe entre el 0 y el 50%; quizá en el 20%. Si el 100% de los melanomas se originaran en nevus displásicos, tendría sentido tal vez extirpar profilácticamente todos los nevus displásicos. Pero nadie lo recomienda porque la cifra no es suficientemente elevada.

Pregunta: Creo que la siguiente pregunta ya se ha contestado: si aceptamos que el nevus displásico es un marcador del riesgo de melanoma, ¿por qué se extirpan tantos nevus displásicos cuando lo correcto sería controlar al paciente por si se desarrolla un melanoma nuevo?

Dr. Rigel: Ya he contestado antes sin saber la pregunta.

Dr. Lázaro: Cuando se da de alta a un enfermo con un nevus melanocítico congénito y se decide no extirpar el nevus, puede ocurrir que cinco años después nos hayamos equivocado y el enfermo tenga un melanoma. En su unidad, ¿cuándo se da de alta a un enfermo con un nevus congénito no extirpado? ¿o nunca le dan de alta?

Dr. Rigel: El problema típico que se plantea en Estados Unidos, y estoy seguro de que aquí ocurre igual es que el paciente es un niño que ha de ser atendido por un

pediatra y este le dice a la madre que hay que extirpar el lunar. Luego van al dermatólogo y la madre quiere que le quiten el lunar a su hijo. Lo que sucede es que la mayoría de los estadounidenses cree que hay que eliminar estas lesiones y no saben que hay motivos tanto para hacerlo como para abstenerse. Si se opta por no extirpar, lo que hacemos es un fotografía o diapositiva de la lesión y vigilamos al niño durante unos años, una vez al año, para comprobar que no se producen variaciones. Es frecuente que en este caso la madre se preocupe y nos pregunte por qué no extirpamos la lesión, pero lo normal es que aguardemos hasta que el niño tenga una edad conveniente para intervenir con anestesia local. Cuando se trata de un pequeño nevus congénito en la espalda o en un brazo o una pierna esto resulta fácil. Cuando se trata de una gran lesión en la cara, el cuero cabelludo u otro lugar, el procedimiento es laborioso y hay que sopesar todos los factores, pero en todo caso la respuesta a su pregunta sería hacer una fotografía, documentar y hacer un seguimiento regular.

Dr. Vázquez: Hay personas que actualmente preconizan la extirpación de todos los nevus, algo que me parece exagerado, sobre todo en los nevus congénitos. Si se aceptan las cifras de Clark y Ackerman de que sólo el 25% de los nevus se convierten en melanomas, creo que en ningún momento estaría justificado extirparlos todos. ¿Qué piensa de ello?

Dr. Rigel: Responderé a esta pregunta diciéndole que todos somos médicos clínicos y que es parte del juicio clínico determinar lo que hay que extirpar. Una vez más, considero que hay que emplear nuestro juicio clínico para saber cuáles son las lesiones sospechosas que se deben extirpar.

Muchas gracias Dr. Rigel.

PRESENTACIÓN

En esta segunda parte el Dr. Rigel nos hablará de los aspectos clínicos y epidemiológicos del melanoma.

AVANCES EN ONCOLOGÍA II

DR. RIGEL

CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLÓGICAS Y CLÍNICAS DEL MELANOMA

Gracias otra vez. Me gustaría en esta segunda sesión hablarles de los aspectos nuevos e interesantes del melanoma maligno. Podríamos pasarnos, fácilmente, los tres días enteros del congreso hablando de este asunto, pero he seleccionado los aspectos que considero más importantes de este último año. Excluyendo el melanoma *in situ*, el riesgo a lo largo de la vida de que un estadounidense padezca un melanoma es de 1/74. El melanoma es muy interesante en EE.UU. por varios motivos, uno de los cuales es que es uno de los pocos cánceres cuya incidencia sigue aumentado. Los datos de los National Institutes of Health indican que ocurre lo mismo sólo con otro tipo de cáncer, el linfoma no hodgkiniano. La incidencia del melanoma continúa aumentado tanto en los varones como en las mujeres.

En algunos estudios se ha investigado la variación de la incidencia del melanoma según el grosor de la lesión. La mayoría de los estudios señalan que el aumento más importante de la incidencia corresponde a los melanomas finos. Pero el estudio publicado el año pasado en Archives of Dermatology indica que se ha producido un incremento del 31% entre 1988 y 1994 de las lesiones más gruesas, aquellas de 3 mm o más de espesor. En mi opinión, son varias las causas del aumento verdadero de la incidencia del melanoma. La primera es que estamos investigando de una manera más concienzuda, es decir, la vigilancia es mayor, y se ha dicho que ello se traduciría en un aumento de la incidencia de melanoma. Si este fuera el caso, si la incidencia fuera realmente plana, habría un período donde la incidencia del melanoma ascendería porque estaríamos separando estos melanomas de la mezcla de casos. En realidad, la curva nos muestra que la incidencia continúa aumentando. Datos recogidos desde 1975-1979 hasta 1987-1991 indican que en los varones la incidencia de melanoma aumenta con más rapidez que otro tipo de cáncer y, de hecho, hay muchos cánceres cuya incidencia está disminuyendo. Si la causa de este aumento de la incidencia fuese que ahora diagnosticamos mejor los cánceres, todos aumentarían. En las mujeres vemos lo mismo, pues el cáncer de pulmón es el número uno y el número dos en cuanto a incidencia en fase de aumento. También en su caso hay muchos cánceres cuya incidencia se está reduciendo. Es probable que la cifra real de casos de melanoma sea mayor de la que está registrada porque en nuestro país el go-

bierno consulta los registros hospitalarios de tumores y observa qué tipos de cáncer se producen. Como son cifras basadas fundamentalmente en los hospitales, se pueden pasar por alto los melanomas que se extirpan en el consultorio del médico y se envían a un laboratorio externo de dermopatología. En un estudio realizado hace varios años se comprobó que más del 25% de los casos de melanoma se diagnosticaba en laboratorios extrahospitalarios, por lo que se concluyó que podrían quedar sin registrar hasta el 17% de los casos de melanoma.

¿Ha habido algún cambio en los criterios histológicos para que los anatomopatólogos clasifiquen con más frecuencia las lesiones como melanomas? En un estudio se revisaron más de 2600 casos de lesiones pigmentadas, nevus o melanomas, diagnosticadas entre 1930 y 1980 y se determinó que no se habían producido modificaciones importantes del diagnóstico en ninguna dirección; por tanto, se concluyó que esto iba en contra de posibles variaciones en los criterios histológicos a la hora de diagnosticar el melanoma.

¿Este aumento de la incidencia es propio de los Estados Unidos o afecta a todos los países? Según la OMS, la incidencia de melanoma está aumentando en todo el mundo, con más rapidez que cualquier otro tipo de cáncer, en cuanto a incremento global. Sin embargo, al menos para la OMS, las tasas de melanoma en los varones disminuyeron ligeramente en España a lo largo de este período, pero aumentaron considerablemente en las mujeres. Este es un hecho casi contrario a lo que se puede ver en el resto de países, donde la incidencia aumenta con más rapidez en los varones que en las mujeres. Por tanto, debemos decir a las mujeres españolas que se protejan del sol. También está aumentando la tasa de supervivencia del melanoma. Así, por ejemplo, en EE.UU. la supervivencia a los 5 años es casi del 90%. ¿Cómo puede estar aumentando la tasa de supervivencia a la vez que la tasa de mortalidad? Lo único que podría suceder es que la incidencia aumente más deprisa que la supervivencia. Algunas personas han dicho que está aumentando la incidencia de los melanomas finos y esto realmente me preocupa cuando lo leo en trabajos publicados, pues estamos todos de acuerdo en que los melanomas finos tienen mejor pronóstico.

Lo importante es que, pese a todo lo que se está haciendo en el mundo, la tasa de mortalidad del melanoma sigue aumentando, lo que indica que estamos perdiendo la batalla, con independencia de lo que estemos consiguiendo. Sin embargo, hay buenas noticias en cuanto a la incidencia. Según datos de Australia, la tasa de mortalidad de los varones y mujeres está empezando a descender. Australia es diferente de cualquier otra parte del mundo, como mencionábamos antes, pero en cuanto al melanoma normalmente están 5-10 años por delante del resto del mundo en las curvas de incidencia y mortalidad, por lo que esperamos observar esta tendencia a una disminución de la mortalidad en otros países. Lo que resulta interesante cuando examinamos los datos es que en Australia la incidencia continúa aumentando en las personas que nacieron antes de 1930, que permanece estable para las personas nacidas entre 1930 y 1950 y que están descendiendo en el caso de las personas nacidas después de 1950. Lo que cabe concluir de ello es que se han concentrado en este último grupo la educación y las modificaciones del comportamiento que han permitido establecer una diferencia en la supervivencia y la incidencia. En EE.UU., parece que

está empezando a suceder lo mismo. Así, en los varones, la incidencia está aumentando con menos rapidez y en las mujeres ha descendido realmente un 1% entre 1990 y 1994. Normalmente, las modificaciones de la incidencia suelen preceder a las de la mortalidad en un período de 5 años, por lo que debemos esperar a que, transcurrido este tiempo, las tasas de mortalidad hayan empezado a descender. También en nuestro país el incremento ha sido más lento en las mujeres nacidas después de 1940 y en los varones nacidos después de 1950. Las cohortes más jóvenes son las que evolucionan mejor. Estamos empezando a ver también en algunas zonas de Norteamérica que las tasas de melanoma están descendiendo realmente y uno de los casos más interesantes corresponde al de las personas de raza blanca de Hawai, que se caracterizan por la máxima incidencia de melanoma en EE.UU. En la actualidad, la incidencia está descendiendo porque estas personas están mucho más motivadas para protegerse del sol. Mi predicción para el siglo XXI es que la tasa de aumento del melanoma continuará disminuyendo, en otras palabras, que no se elevará con tanta rapidez. La incidencia está empezando a disminuir en un número cada vez mayor de subgrupos de la población. Pensamos que los cambios del comportamiento tendrán incluso mayor repercusión, dado el período de latencia de 10 a 20 años que transcurre desde que se produce el daño hasta que se manifiesta clínicamente. En mi opinión, la educación del público es decisiva para conseguir nuestro objetivo de disminuir la incidencia del melanoma.

Me gustaría hablar sobre el comportamiento en relación con la protección. Hace 127 años Monet observó cómo las personas se protegían en la playa. Por aquel entonces no había filtros solares, por lo que se protegían con ropa, estando a la sombra y evitando el sol de mediodía. Sabemos, 127 años más tarde, que existe un método eficaz de protección. Por ello, me gustaría decir algo de los filtros solares y del melanoma, un tema que considero muy importante. El primer filtro descrito fue el PABA, es decir, el ácido paraminobenzoico, en 1942 por Rothman. Ya hace 30 años se dijo que había diversas sustancias químicas que podían actuar como filtros solares, como PABA, la benzofenona, los salicilatos y los ácidos cinámicos. La cuestión decisiva es qué filtro solar previene el desarrollo de cáncer de piel y de melanoma. La pregunta contraria también es importante: ¿el uso de filtros solares aumenta el riesgo de padecer cáncer de piel?

Sabemos ahora que la luz ultravioleta ejerce efectos directos sobre el ADN. Puede provocar la formación de dímeros de pirimidina y de ciclobutano y tiene efectos indirectos en cuanto al desarrollo de oxígeno reactivo, escisión de las cadenas y anomalías estructurales del ADN. Sabemos también que los filtros solares confieren cierta protección contra el desarrollo de cáncer de piel. En un estudio se investigaron los filtros solares y la supresión de P53 y se comprobó que en las personas expuestas a los rayos UVA y UV B se inducía P53 después de 4 horas de exposición en piel no expuesta previamente y que el filtro solar eliminaba prácticamente toda la expresión de P53. Por tanto, el filtro podía bloquear la expresión de P53 y, en consecuencia, el desarrollo precoz de cáncer de piel. Sin duda, en el estudio de Mark Robin publicado en New England Journal of Medicine se señalaba que el uso regular de filtros solares detendría el desarrollo de la queratosis actínica, que como todos sabemos es un precursor posible o real del carcinoma epidermoide.

La relación entre filtro solar y melanoma es mucho más compleja. Se han publicado 11 estudios en los últimos 20 años con resultados absolutamente contradictorios a este respecto. No obstante, estos estudios adolecían de distintos problemas. El primero es que todos se hicieron de manera retrospectiva y con los estudios retrospectivos surge lo que denominamos sesgo de recuerdo. Si a usted le preguntan hace cinco años con qué frecuencia utilizaba filtros solares, es posible que, como se trata de una conducta saludable, sobrestime la cantidad de filtros que ha empleado en el pasado. O si se le pregunta con qué frecuencia los ha empleado con sus hijos, es posible que sobrestime la cifra porque no quiere parecer un mal padre. Lo segundo es que en todos los estudios se define el uso de filtros solares de manera diferente y esto es muy importante porque no es lo mismo emplear un Factor de Protección Solar 2 (FPS) una vez al mes o FPS 30 más de una vez al día. ¿Qué es un uso regular? ¿un uso todos los días? ¿solo los días que está uno en la playa? Por otro lado, ¿se utilizan correctamente los filtros solares? ¿se aplican lo suficiente? ¿con qué frecuencia se vuelven a aplicar? Esto son cuestiones importantes que la mayoría de estos estudios no han abordado, y otros estudios coinciden en que se usa poco el filtro solar. Recuérdese que el FPS se mide, como promedio, en 2 mg/cm^2 aplicado a la piel. Si se aplican 2 mg/cm^2 de filtro solar, se analiza una capa muy espesa de filtro solar. La mayoría de las personas emplean 1/2 mg/cm^2, lo que significa que no están suficientemente protegidas a causa de una aplicación inadecuada del filtro. Estos son eficaces si se emplean correctamente. Hay que usar aproximadamente 30 ml para cubrir todo el cuerpo y los filtros deben aplicarse 15 ó 20 minutos antes para obtener el máximo nivel de protección necesario.

Hay que mencionar que en los años 70 se contaba con filtros con un factor de protección de 2 y 4. El factor de protección 15 no se comercializó hasta 1984. Naturalmente, ahora contamos con filtros con una protección de 30 y 50. Algunos expertos han indicado que si se observa la curva de incidencia del melanoma y la comparamos con la curva de factor de protección de los filtros solares, la incidencia aumentaría al usar filtros con mayor FPS. Pero como sabemos, existe un período de latencia de 10 a 20 años desde el momento de la exposición al sol hasta el desarrollo del melanoma. Los estudios más antiguos se efectuaron con los filtros con FPS 2 y 4, por lo que tienen menos valor. Otra cuestión es que en dichos estudios muy pocas personas usaban los filtros con un factor de protección 15, lo que no es suficiente para demostrar el efecto protector de los filtros solares. Otro problema es el que corresponde a los factores de confusión. En otras palabras, las personas de piel clara también tienden a emplear filtros solares y por tanto, tiene también más probabilidades de padecer un cáncer de piel, pero, ¿tendrán cáncer de piel por utilizar los filtros solares? En la mayoría de los estudios que he mencionado no se hicieron análisis multifactoriales para determinar los factores esenciales y por ello no está claro qué factores influyen en la protección contra el sol, la ropa, los filtros, etc. Ahora bien, sabemos que existe una asociación entre melanoma y luz solar. En numerosos estudios se ha observado que las zonas más expuestas a la luz solar son las que se asociaron con melanomas. Cuantas más quemaduras solares se experimenten, mayor será el riesgo de melanoma. Por tanto, si los filtros solares protegen de las quemaduras, ¿protegerán también directamente del desarrollo de un melanoma?

Esto puede ser o no verdad. Como pueden ver, surgen problemas cuando se emplean marcadores indirectos en relación con el criterio principal de valoración. No estamos usando la tasa de mortalidad del melanoma, sino las quemaduras solares.

El problema de todos los estudios que he mencionado es que son retrospectivos. Lo que realmente se necesita es un estudio prospectivo muy minucioso que determine si los filtros solares causan melanoma o protegen de él. No obstante, el mayor problema es de carácter ético. Podríamos contar con cientos de miles de personas y separarlas en dos grupos, dependiendo de si usan o no filtros solares y vigilarlas durante 20 años para comprobar si padecen más o menos melanomas. Pero sería imposible hacer esto durante un período tan largo, pues si hay dos personas de la misma familia una tenderá a compartir el filtro solar con la otra. Sin embargo, hay dos estudios que merece la pena comentar. En uno de ellos se demostró que los sujetos que nunca empleaban filtros solares tenían dos veces y media más probabilidades de presentar un melanoma que aquellos que casi siempre los empleaban. En el segundo estudio se observó un aumento de cinco veces del riesgo en las personas que nunca empleaban filtros solares con respecto a los que los utilizaban siempre. A este respecto, los máximos usuarios per cápita de filtros solares se encuentran en Hawai y en Australia. En ambos lugares, aunque la incidencia se está nivelando y empezando a descender, como hemos demostrado, las tasas de melanoma están evolucionando en la dirección correcta. Como he dicho la incidencia de melanoma en Hawai está disminuyendo considerablemente en esta población. Sin embargo, hay otro estudio de estudiantes que se fueron de vacaciones a una playa italiana. En el ensayo, se les distribuyó aleatoriamente para recibir un filtro de protección 10 o de protección 30. No se les dijo qué filtro era, y lo que se comprobó es que no había diferencias en las quemaduras solares entre los grupos, pero las personas que utilizaron el filtro de protección 10 solo permanecieron, en promedio, 58 horas al sol durante sus vacaciones, mientras que los que emplearon el filtro de protección 30 permanecieron 72 horas. La conclusión del autor es que el filtro de mayor protección aumentaba la exposición al sol y, por tanto, podía incrementar el riesgo de melanoma. Al analizar este estudio debo decir que, honradamente, tengo muchas dudas porque no tiene sentido que no hubiese diferencia en las quemaduras solares entre ambos grupos y, por tanto, diferencias en el tiempo pasado en el exterior. Por tanto, decidimos repetir este estudio durante la semana entre Navidad y Año Nuevo en mi propia zona, en el valle de Colorado. Distribuimos aleatoriamente a 105 esquiadores para recibir dos filtros solares de protección 15 y 30. Se trataba de un estudio doble ciego. Ni nosotros ni los participantes sabíamos qué filtro estaban empleando. No hubo una sola nube durante 7 días, por lo cual cabe imaginar que la exposición UV fue de gran intensidad, incluso en diciembre, a 3500 metros de altitud. En el estudio, 53 personas utilizaron el factor de protección 15 y 52 el factor de protección 30. En promedio, los días y horas de exposición fueron las mismas. Tampoco hubo diferencias en las aplicaciones de los filtros solares a lo largo del día. Intentamos determinar cuál era el factor que predecía si estas personas se acabarían quemando o no y comprobamos que no era el factor de protección en el análisis multifactorial. Lo que establecía la diferencia era con qué frecuencia se aplicaban el filtro solar. Es decir, que si se aplicaban el filtro cada dos horas o con más frecuencia, solo el 2%

del tiempo podían quemarse. En cambio, si se lo aplicaban cada 2 horas y media o con menos frecuencia, podían quemarse casi el 10% del tiempo. Por tanto, si empleaban un factor de protección adecuado y se lo aplicaban en una cantidad razonable, estaban protegidos. Así pues, el riesgo de sufrir una quemadura solar está influido no por el factor de protección, ni por el tiempo que se pasa al aire libre, sino por la frecuencia con que se aplica el filtro solar. En cuanto a protección solar y melanoma, resulta muy importante llevar ropa protectora, evitar el sol de mediodía y emplear filtros solares con regularidad.

En el melanoma parece haber un fracaso inmunitario que aumenta y se multiplica, con lo cual la lesión se manifiesta clínicamente, se producen metástasis y luego acaece la muerte. ¿Dónde podemos influir en la evolución del melanoma en esta escala? ¿dónde se puede establecer una diferencia? Está claro que podemos actuar cuando el melanoma aparece clínicamente porque si podemos detenerlo en este ciclo inicial, podremos retrasar la enfermedad metastásica y la muerte. La pregunta que surge ahora es con qué eficacia el dermatólogo diagnostica el melanoma. En un estudio que hicimos la sensibilidad se acercó al 81% en relación con la eficacia del diagnóstico de todos los residentes de dermatología, pero otros estudios han demostrado algunas cosas interesantes. Lo primero es que la experiencia mejora la capacidad diagnóstica, incluso en los dermatólogos ya experimentados. En un estudio publicado en British Journal el año pasado se puede observar que los dermatólogos con 10 o más años de experiencia diagnosticaban mejor que aquellos que tenían 3 o 5 años de experiencia. En otro estudio se comparaba a los no dermatólogos con los dermatólogos y los resultados fueron muy decepcionantes, porque solo el 38% de los no dermatólogos identificaron correctamente cuatro de seis melanomas. ¿Qué podemos hacer para mejorar la exactitud del diagnóstico? Retrocedamos a 1985. El Dr. Koff, el Dr. Freedman y yo estábamos intentando abordar este problema: cómo enseñar a los médicos y a otros profesionales sanitarios a identificar el melanoma precoz. Como saben, se puede echar mano de las características ABCD del melanoma precoz: A para asimetría, B para irregularidad de los bordes, C para abigarramiento del color y D para diámetro mayor de 6 mm. Se escogió en ese momento el diámetro de 6 mm porque hace 15 años, en nuestra base de datos, solo el 5% de los melanomas eran más pequeños de 6 mm. A lo largo de 15 años las cosas han cambiado. ¿Funciona la regla del ABCD? En un artículo publicado el año pasado en Dermatology de 460 casos, se observó que los cuatro criterios ABCD predecían independientemente el melanoma, pero que normalmente los que funcionan mejor son el color y el diámetro. En otro estudio se comprobó que la norma de ABCD mejora la capacidad diagnóstica, pero también que los dermatólogos diagnostican el melanoma mejor que los no dermatólogos.

Un hecho importante es que el melanoma se distingue de otros cánceres en que no necesitamos estudios invasores de imagen para establecer el diagnóstico, puesto que se trata de la piel. Por ello, si podemos contar con imágenes de la piel, se facilita el diagnóstico clínico. En este sentido, hay que citar la microscopia de epiluminiscencia, una técnica diagnóstica de aumento no invasora. Este tipo de microscopia mejora significativamente la exactitud del diagnóstico clínico, tanto en cuanto a la sensibilidad como a la especificidad. Igual que existe una regla de ABCD para el

diagnóstico clínico del melanoma, existe la misma regla para la dermatoscopia: asimetría, borde abrupto, color desigual y estructuras diferenciales. La norma de ABCD para la epiluminiscencia mejora con la experiencia, pero no aumenta la capacidad diagnóstica de los profesionales más expertos en melanomas. La microscopia de epiluminiscencia es un instrumento con una curva de aprendizaje por la cual cuantas más personas aprendan a utilizarla y más cómodas se sientan con ella, más probabilidades tendrá en el futuro de convertirse en el método de elección, pero ello no ha ocurrido todavía.

El siguiente nivel es la imagen computarizada y si se piensa en ella, la imagen computarizada consiste en obtener una imagen y analizarla matemáticamente. ¿Se pueden emplear los ordenadores para facilitar el análisis de las imágenes? Es evidente que sí y los datos han de pasar de la imagen clínica a un formato digital. Hace varios años esto era difícil, pero con la introducción de las cámaras digitales de alta resolución, ahora es posible. También con una imagen computarizada se pueden archivar datos. Así se pueden comparar imágenes con un intervalo de seis meses para comprobar si ha habido cambios en la lesión. En un estudio de 98 pacientes publicado en Cancer el año pasado, la tasa de conversión después de 12 meses fue del 0,5% al 1%. Sin embargo, a veces se observan diferencias por no colocar la cabeza del vídeo exactamente en la misma posición. Por tanto, puede haber disparidades como consecuencia de ese artefacto o diferencias reales del crecimiento. Esto no es fácil de determinar de manera automática. Este es realmente el problema fundamental al examinar las variaciones en la evolución porque en cada momento la cámara debe situarse exactamente perpendicular a la piel sin momentos de torsión, que podrían provocar artefactos. Tampoco es fácil comparar el diagnóstico clínico con el computarizado porque cuando se hacen análisis computarizados se examinan lesiones retrospectivas.

Aquí les muestro un estudio realizado en Australia en el que se vigiló a 66 adolescentes australianos con 5 o más lesiones pigmentadas. Para ello se emplearon las características de color, área, perímetro y borde. Se comprobó que estos parámetros tenían una fiabilidad moderada o elevada y que era posible emplearlos para el seguimiento a largo plazo de las posibles modificaciones, al menos en estos adolescentes. Pero, ¿puede establecer el diagnóstico el ordenador? Esta es la pregunta siguiente, si el ordenador ayuda a establecer el diagnóstico. A este respecto, en Australia, se desarrolló un algoritmo para que el ordenador realizase el diagnóstico. Se estudiaron 184 lesiones, 18 melanomas y 146 procesos benignos. La observación clínica fue correcta en el 83% de los casos y la observación con ordenador en el 89%. Así pues, el ordenador no llega en este momento al 100%, pero las cifras son bastante satisfactorias. La conclusión de este estudio es que por ahora el ordenador no nos sustituirá como médicos clínicos, pero nos ayudará a diagnosticar mejor los melanomas y con mayor prontitud. En esta otra serie que les muestro se hizo una comparación con epiluminiscencia visual digital de 917 lesiones pigmentadas, 852 nevus y 65 melanomas. Se demostró que la sensibilidad y la especificidad del diagnóstico eran mayores con el ordenador que con la observación visual sola.

Los ordenadores pueden analizar el tamaño, la forma y el color en la zona visible. En un estudio publicado el año en Cancer se comprobó que los cuatro paráme-

tros ABCD eran significativamente diferentes cuando se hacía un análisis espectrofotográfico (el color era el más importante). La conclusión es que la norma de ABCD puede diferenciar significativamente entre lesiones benignas y lesiones malignas. En mi opinión, en los próximos 3 a 5 años los métodos computarizados contribuirán en gran medida al diagnóstico del melanoma. Como sabemos, antiguamente los ordenadores no definían bien la textura ni los contornos de la superficie. Esto ha cambiado con la introducción de nuevas cámaras digitales con filtros que permiten obtener datos en la gama de UV o infrarrojos. En un estudio en el que se obtuvieron cortes de 40 lesiones pigmentadas se empleó una cámara de vídeo típica que medía la forma y los parámetros del color. El método resultó eficaz para diagnosticar el melanoma.

Otro aspecto importante es el representado por las longitudes de onda no visibles, ya que pueden establecer una diferencia. Investigando bandas estrechas se puede diferenciar con eficacia entre lesiones benignas y melanoma maligno. Los análisis computarizados facilitan el diagnóstico, naturalmente con imagen digital con un microscopio.

Actualmente estamos investigando dos métodos para el análisis microscópico *in vivo* del melanoma, en otras palabras, para no tener que hacer una biopsia. Uno se denomina tomografía de coherencia óptica. Se trata de pequeños rayos microfinos de luz que pasan a través de un cable de fibra óptica para obtener imágenes de 3 mm aproximadamente. Estas máquinas cuestan aproximadamente 500.000 dólares. Obviamente, son muy caras, pero representan un nuevo método para analizar las imágenes sin tener que recurrir a la biopsia. Otro método es el del microscopio de láser confocal. Este sólo cuesta 100.000 dólares. Sin embargo, creo que en tres o cinco años la disponibilidad de estos métodos será mayor. Lo último que ha establecido una gran diferencia en el diagnóstico del melanoma es internet, porque sabemos que el melanoma es muy visual y con la introducción de ordenadores más rápidos, la transmisión más veloz de los datos, la capacidad para comprimir datos gráficos y para enviarlos con mayor rapidez y, sobre todo, la masa crítica de páginas en internet, ha hecho posible que el melanoma pueda diagnosticarse a distancia. Esto nos lleva al campo de la teledermatología, donde seremos capaces de obtener una imagen en un lugar y analizarla en otro. Como la dermatología es muy visual, esto supondrá una gran diferencia en el futuro. En dos estudios se ha abordado esta cuestión. En uno de ellos se investigaron diapositivas de lesiones pigmentadas. Cuatro dermatólogos vieron las diapositivas *in vivo* y otros cuatro a través de internet. Hubo una gran concordancia y la conclusión es que se puede diagnosticar casi tan bien por internet como examinando al paciente. Les muestro otro estudio que demuestra básicamente lo mismo, de 31 lesiones pigmentadas, observadas directamente y trasmitidas a través de internet y visualizadas en un monitor. De nuevo hubo una gran concordancia y la conclusión es que la teledermatología puede servir para analizar el melanoma.

¿Dónde nos encontramos ahora en cuanto al diagnóstico del melanoma? En los años 60 y 70 hablábamos de síntomas, hemorragia y demás. En los años 80 empezamos a investigar las características clínicas, es decir, la regla de ABCD. En los años 90 empezamos a examinar las características subsuperficiales con epiluminis-

cencia. Ahora, en el año 2000, estamos investigando las características digitales y pienso que el análisis computarizado será el avance más importante en el diagnóstico del melanoma en los próximos 3-5 años. ¿Podremos alcanzar una perfección del 100%? Probablemente no. A mí me gustaría, pero no es probable. Sin embargo, con esta evolución a lo largo del tiempo, desde la observación clínica hasta la imagen digital, pienso que estaremos mucho más cerca de esta perfección del 100%.

En la actualidad, no existe ningún tratamiento eficaz para el melanoma metastásico. El mejor tratamiento es detectar el melanoma en una fase precoz y evitar que llegue a una situación avanzada. El interferón (se ha aprobado en los Estados Unidos para el melanoma avanzado y resulta más eficaz que cualquier otra modalidad, pero no cura. Como saben ustedes, los estudios están basados en supervivencias a los 5 años del 46% para el grupo de interferón frente al 37% para el grupo de control, con una mejoría de sólo el 9% en la supervivencia, que considero muy importante. Sin embargo, el interferón se asocia con una morbilidad considerable que hay que sopesar con la mejoría del 9%. ¿Qué sucederá en el futuro con el tratamiento? Aquí está el problema. Creo que se acabará descubriendo una inmunoterapia eficaz para el melanoma, pero si deseamos elaborar un anticuerpo contra la célula melanomatosa lo que debemos hacer es tomar el antígeno y fabricar un anticuerpo que se acople con él. El problema es que en el momento que reinyectemos el anticuerpo, es posible que haya cambiado el antígeno de superficie de la célula melanomatosa. Este es el problema de los anticuerpos monoclonales en el melanoma. Una solución sería tomar la mayoría de los antígenos comunes en vez de uno solo, y elaborar anticuerpos contra ellos. La buena noticia es que se puede obtener al menos parte del anticuerpo necesario para hacer frente al antígeno y la mala es que no se puede obtener la concentración necesaria para destruir las células melanomatosas. Este es el problema de los anticuerpos policlonales o polivalentes. La posibilidad definitiva sería, obviamente, una vacuna contra el melanoma. En mi opinión, se descubrirá esta vacuna en los próximos 10 años. Hay muchos grupos que trabajan en todo el mundo para conseguirlo. Evidentemente, el tratamiento génico sería maravilloso, pero primero tenemos que identificar el gen, y todavía estamos muy lejos de lograrlo. En cuanto a la vacuna, sabemos en la actualidad que al menos retrasa con eficacia la progresión del melanoma en algunos pacientes y se han realizado ensayos clínicos comparando el interferón con la vacuna.

Por consiguiente, ¿qué podemos recomendar para el tratamiento del melanoma? En la actualidad, recomendamos márgenes de 5 mm para las lesiones *in situ*, 1 cm para las lesiones invasoras de 1 mm y 2 cm más para las lesiones gruesas. El tratamiento coadyuvante se reserva para aquellos pacientes con lesiones gruesas. En cuanto al seguimiento, lo más importante que hay que decir es que se debe vigilar a estos pacientes durante toda la vida porque siguen teniendo mayor riesgo de presentar otro melanoma primario. Si presentan enfermedad metastásica oculta, el nuevo melanoma aparecerá en el 90% de los casos en los dos años siguientes a la presentación inicial, de forma que si un paciente sobrevive dos años, se habrá eliminado el 90% del riesgo. En cuanto a las pruebas necesarias, normalmente recomendamos al principio una radiografía de tórax, especialmente en el caso de los melanomas finos. Reservamos otras pruebas como la TC, las pruebas de función

hepática y otras exploraciones para las lesiones gruesas porque pensamos que la exploración física y el examen de los ganglios linfáticos sigue siendo lo más importante en el seguimiento.

Ahora que hemos comentado lo que se puede hacer y lo que sucede en el melanoma, nos podemos preguntar si estamos actuando correctamente. Les he comentado que la buena noticia es que la curva de supervivencia está aumentando y que la mayoría de las personas sobrevive, pero la mala noticia es que la tasa de mortalidad por el melanoma, tanto en los varones como en las mujeres, continúa elevándose. En términos realistas, continuamos perdiendo la batalla. Tenemos que seguir actuando, mejorando la educación de la población y detectando el melanoma con mayor prontitud para establecer una diferencia. El mensaje que debemos lanzar al mundo es que hay que protegerse del sol y que esto, realmente, puede ser muy útil. En la actualidad, la prevención sigue siendo la mejor curación en cualquier lugar del mundo. Muchas gracias.

DISCUSIÓN

Dr. Harto: El Dr. Rigel ha hablado de la utilización de los filtros solares. Lo más importante es la prevención, que a mi juicio debe iniciarse en la infancia. No ha hablado del uso de los fotoprotectores en la edad infantil. ¿A partir de que edad conviene emplear fotoprotectores en los niños y qué grado de protección debemos aplicar?

Dr. Rigel: Esta pregunta sobre los filtros solares para los niños es muy importante. Ante todo, estamos de acuerdo en que los filtros solares forman parte de la protección contra el sol, que incluye también llevar ropa protectora y evitar el sol de mediodía. A partir de los 6 meses de vida no parece haber problemas con los filtros solares. El problema se plantea con los niños más pequeños. En este caso hay que determinar si para bloquear la acción del sol se deben utilizar dióxido de titanio u óxido de cinc en vez de filtros solares. En mi opinión, no surgen problemas cuando se emplean estos fotoprotectores en lactantes menores de 6 meses. Es probable que el mejor método protector sea estar a la sombra con la ropa adecuada.

Pregunta: Al referirse al nevus displásico, ha manifestado que se deben hacer fotografías de todo el cuerpo. También se ha referido al paso de la fotografía tradicional a la fotografía digital. En mi opinión, hacer diapositivas de todo el cuerpo tiene una serie de desventajas, ya que hay que emplear prácticamente un carrete entero. Como estas diapositivas se tienen que archivar, esto no sería práctico ni útil. ¿Qué método emplean ustedes en su departamento?

Dr. Rigel: Esta es una pregunta excelente. El problema de la fotografía digital es que todavía no tiene la misma resolución que una diapositiva Kodachrome de 35 mm. Si se utiliza una Kodachrome 25 la resolución es mucho mayor, probablemente equivalente a tres o cuatro millones de elementos de imagen en una diapositiva de 25 mm. Hace 15 años, la resolución de las cámaras y los monitores era mucho peor que la de las diapositivas. Ahora, incluso la cámara con una resolución de 500.000 elementos de imagen representa una sexta parte de la de una diapositiva de 35 mm. Sin embargo, en los próximos años las imágenes digitales serán mejores. Pero la

imagen digital requiere que todos los pasos sean de alta resolución: la cámara, el medio de almacenamiento y el monitor. A mi juicio, hay que combinar los dos tipos de imagen. Repito que en los próximos años la imagen digital será mejor que la diapositiva.

Dr. Fortea: A mí me gustaría hablar del sol como factor desencadenante del melanoma. En Valencia, donde trabajo, hemos registrado unos 1000 melanomas en los últimos 25 años. Valencia es una ciudad que está junto al mar y tiene un lago alrededor del cual se cultiva arroz. La población que acude a nuestra consulta procede en parte del campo, mientras que el resto trabaja en locales cerrados. Nuestra impresión es que la gente que trabaja en el campo tiene una exposición solar crónica y en cierta manera el sol les protege del melanoma de extensión superficial, pero son los pacientes que muestran el mayor número de léntigo-melanomas en la cara. ¿Cómo explicaría este comportamiento diferente?

Dr. Rigel: Valencia es una ciudad muy bella y espero visitarla alguna vez. Otros autores han demostrado lo mismo, por lo que creo que esa observación es correcta. Normalmente, en el caso del cáncer cutáneo no melanomatoso, la exposición crónica al sol parece ser el factor de riesgo. En el caso del melanoma, sería la quemadura solar. De hecho, las personas que no trabajan al aire libre y sufren quemaduras durante sus vacaciones tienen más probabilidades de tener un melanoma que los que trabajan en el exterior. Eso coincide con su observación. Además, los que trabajan al aire libre suelen presentar el tipo léntigo maligno del melanoma como consecuencia de la exposición crónica. No le puedo dar ninguna explicación, pero su observación es correcta.

Dra. Castell: A nosotros nos preocupa que cada vez veamos más melanomas múltiples. En los 4 ó 5 últimos años hemos visto pacientes con hasta 5 melanomas en el cuerpo. ¿Cree que esto se debe a la carcinogenia ambiental, al sol u otros factores, que favorecen la aparición de más nevus displásicos y más melanomas?

Dr. Rigel: Su pregunta es también excelente pues se está observando que en muchos países del mundo, donde era raro ver antes varios melanomas, los pacientes presentan múltiples lesiones de este tipo. Cuando ocurre algo en todo el mundo, es probable que intervenga un factor ambiental. Sin duda, la disminución del ozono es importante, ya que la gente recibe más radiación UV. La diferencia no es tan grande en las zonas templadas como en el norte o en el sur. Por otro lado, se ha demostrado en algunos casos que el melanoma se asocia con hormonas, con un uso más frecuente de anticonceptivos orales, con hormonas de otro tipo que favorecen la aparición de melanomas en una persona propensa a padecerlos. Sólo estoy especulando, pero se trata de un fenómeno mundial.

Dr. Sancho: ¿Hasta qué punto los filtros solares protegen del melanoma? En caso de utilizarlos, ¿la calidad de la protección es homogénea? Creo que en Estados Unidos no han llegado a homologar el nivel de protección solar. Me gustaría preguntarle si existe homologación a este respecto.

Dr. Rigel: Coincido con usted en que este es un problema muy importante. El 4 de febrero de este año presidí una reunión de la FDA en la que se abordó el problema de la normalización de la protección de una manera más eficaz. Está previsto que las actas de la conferencia aparezcan en el número de junio del Journal of the Ame-

rican Academy of Dermatology. Sin embargo, creo que debemos seguir trabajando en este campo.

Dr. Sancho: En mi opinión, en Europa hay más casas comerciales interesadas en el análisis de imagen del melanoma. ¿Es que en Estados Unidos gusta menos la técnica de imagen digital?

Dr. Rigel: Les diré que conozco cuatro empresas que ahora están participando en esta reunión. Además, el sábado por la noche se celebró en San Francisco una conferencia sobre este tema a la que acudieron unas 150 personas. Este es uno de los asuntos más importantes que está examinando la Academia Norteamericana de Dermatología.

Pregunta: Después de escuchar la exposición he llegado a la conclusión de que la observación clínica experimentada es el mejor método para diagnosticar el melanoma.

Dr. Rigel: Me encanta coincidir con usted en esta afirmación. Pienso que todos los métodos de los que les he hablado no son tan buenos como la experiencia clínica.

Pregunta: ¿Qué pauta siguen en su departamento para los interferones?

Dr. Rigel: Ante todo debo decirle que hemos hecho algunos experimentos con interferones (que no han tenido éxito, al menos en nuestra experiencia. Por ello, utilizamos primordialmente el interferón. (Hemos empleado el protocolo convencional, pero también nos hemos ceñido a otros protocolos, usando el interferón con otros productos. Lo que me preocupa del interferón es que se asocia con una morbilidad importante. No sé si saben que la hija del expresidente Reagan tiene un melanoma en la región de la espalda desde hace dos años. El dermatólogo que la examinó descubrió un melanoma de 3,8 mm. Hablando como portavoz de la Academia Norteamericana de Dermatología Maureen Reagan ha resaltado la importancia de haber sido examinada por dermatólogos. Sin embargo, también ha recibido tratamiento con interferón durante un año y hace poco, en una cena con un representante de Shering, le agradeció que hubiesen obtenido este medicamento, pero también le reprochó sus efectos secundarios.

Pregunta: ¿Se debe prohibir el sol en los primeros años de vida? ¿hasta cuándo?

Dr. Rigel: No quiero ser el primero en decir a todo el mundo que los niños no deben salir a la calle pues me crucificarían, pero creo que es importante transmitir el mensaje de protegerlos del sol. La prohibición no debe ser absoluta, pero uno de los mensajes que utilizamos en Estados Unidos es que hay que ser particularmente precavido si eres más alto que tu sombra porque al mediodía la sombra es corta. Hay que recordar que a esa hora los rayos del sol son más fuertes, por lo que esta norma es muy eficaz. Otro aspecto que necesitamos recordar es que el 80% de la exposición solar a lo largo de la vida se produce antes de los 18 años. A medida que vamos envejeciendo pasamos más tiempo trabajando en lugares cerrados, por lo que es muy importante proteger a las personas en sus primeros 18 años de vida.

Pregunta: El Dr. Ackerman ha sugerido ampliar la norma de ABCD a ABCDEF, donde D sería cualquier tamaño, E extensión y F plano. ¿Cree que esto nos acercaría al 100% del diagnóstico clínico?

Dr. Rigel: Cuando elaboramos el ABCD para el melanoma, realmente pensamos en todas las letras del alfabeto. Esto resultó muy difícil, sobre todo en el caso de la

X, caso en el que optamos por resistente a los RX. Sería interesante publicar el alfabeto completo. Para la E se ha recomendado aumentado de tamaño o en expansión. No nos gusta la E para elevado porque la idea es detectar el melanoma en fase maculosa. Pienso que lo más importante que podemos hacer es reducir el parámetro del diámetro, de 6 mm a quizá 4 mm. El inconveniente de disminuirlo demasiado es que nos llegaríamos a preocupar en exceso por lesiones muy pequeñas.

Pregunta: ¿Qué piensa de la técnica del ganglio centinela? ¿Mejorará el pronóstico del melanoma?

Dr. Rigel: No he hablado de este tema por falta de tiempo. Creo que se trata de un adelanto muy importante en el diagnóstico del melanoma en cuanto a estadificación. Pienso que el problema más importante del ganglio centinela es si su positividad refleja una diferencia importante en la supervivencia. En la mayoría de los casos en que el ganglio es negativo no hay que extirpar los ganglios restantes, pero nadie ha demostrado que la biopsia del ganglio centinela establezca una diferencia en la supervivencia. En nuestro centro, el ganglio centinela se biopsia de manera regular en personas con melanomas de 1 mm o más gruesos.

Pregunta: ¿Qué piensa de los otros criterios diagnósticos del melanoma maligno, como elevación, antecedente familiar, sexo, hemorragia, inflamación, alteración de la zona de unión, etc?

Dr. Rigel: Me han convencido de que debo publicar todo el alfabeto para el melanoma. Les prometo que lo haré.

Muchas gracias al Dr. Rigel por sus excepcionales conferencias y por su sentido del humor al contestar a todas las preguntas.

AVANCES EN CLÍNICA DERMATOLÓGICA

MARTIN BLACK
Chairman. Department of Dermatopathology.
St. John's Institute of Dermatology.
Guy's Kings and St. Thomas Hospital School of Medicine.
London, England

Chairman:
Carlos Ferrándiz
Adolfo Aliaga

PRESENTACIÓN

En esta primera parte de la mañana el Dr. Martin Black, un experto en las enfermedades cutáneas del embarazo y en las enfermedades ampollosas, nos hablará de las dermatosis específicas de la gestación.

AVANCES EN CLÍNICA DERMATOLÓGICA I

DR. BLACK

AVANCES EN LA DERMATOSIS DEL EMBARAZO

Buenos días. Lamento no hablar su idioma, pero quiero darles las gracias por haberme invitado, en particular a mi amigo Francisco Camacho, al que conozco desde hace muchos años. Somos buenos amigos y hemos trabajado juntos para la Academia Europea de Dermatología y Venereología. Seguidamente, les hablaré de los avances en las dermatosis específicas del embarazo.

Debemos recordar que el embarazo produce grandes modificaciones de la piel. Hay modificaciones normales en muchas mujeres embarazadas: hiperpigmentación, cierto hirsutismo, aumento de la actividad sebácea, desarrollo de grandes estrías y alteraciones vasculares, que a veces desembocan en la formación de arañas vasculares. Muchas mujeres experimentan estos cambios. Sin embargo, cuando nos referimos a las enfermedades de la piel, hay algunas que se pueden agravar en la gestación, como las infecciones, las enfermedades autoinmunitarias, el lupus eritematoso diseminado e incluso el pénfigo. También se observan alteraciones metabólicas y enfermedades del tejido conjuntivo. Por otro lado, algunas afecciones pueden mejorar realmente durante el embarazo, como el eccema atópico, la psoriasis y la hidradenitis supurativa. Estos trastornos mejoran durante la gestación, pero a menudo recidivan en el puerperio.

Hoy nos centraremos con más detalle en las enfermedades cutáneas que consideramos específicas del embarazo. Es decir, aquellas en que es necesaria la gestación para que se desarrollen y aquellas en que hacen falta los productos de la concepción para ponerse en marcha. Podemos empezar por el herpes gestacional, descrito por Milton hace más de 100 años, y acabar en las pápulas y placas urticarianas pruriginosas de la gestación, denominadas así en 1979. Milton era un cirujano victoriano interesado en la dermatología y su interés reside en que fundó el St. John's Hospital for Diseases of the Skin en Londres en 1863. Hoy todavía existe el nombre de St. John's Institute of Dermatology. Algunos de ustedes recordarán aquel antiguo hospital donde empecé a trabajar en este campo de la patología hace más de 20 años. Como consecuencia de nuestro trabajo inicial, investigando numerosos casos de dermatosis del embarazo, elaboramos en 1983 una clasificación simplificada. Básicamente, subdividimos estos procesos en cuatro grupos:

penfigoide gestacional, erupción polimorfa del embarazo, prurigo de la gestación y foliculitis pruriginosa del embarazo.

En primer lugar abordaremos el penfigoide, o lo que acostumbramos a denominar herpes gestacional. Ahora sabemos que se trata de una rara dermatosis ampollosa autoinmunitaria que no tiene nada que ver con los virus del herpes. Nada en absoluto. Por tanto, creo que mantener este nombre es inapropiado. Ahora sabemos que es una afección del embarazo y del puerperio, y que muy rara vez se produce en los tumores trofoblásticos. Los productos de la concepción, es decir, los cromosomas masculinos, son necesarios para iniciar estos tumores trofoblásticos. Se trata de un proceso muy poco frecuente que probablemente ocurra en uno de cada 1000 partos. Suele ser raro en la primípara, pero recidiva en los embarazos posteriores. Además, tiende a experimentar una remisión relativa en las 4-6 últimas semanas del embarazo. Solo se exacerba en el momento del parto. La máxima incidencia se da en los trimestres segundo y tercero. Los signos y síntomas son característicos cuando se está acostumbrado a diagnosticarlos. Casi todos los casos se caracterizan por un prurito intenso y las lesiones suelen corresponder a un eritema urticariano, a veces papuloso y a veces anular, con vesículas pequeñas y luego más grandes sobre una base eritematosa. Se puede sospechar el diagnóstico por la localización de las lesiones, ya que es característico que se inicien alrededor de la zona umbilical, pero también se extienden pronto al torso, los muslos, las palmas y las plantas.

Les mostraré algunas imágenes. Aquí pueden ver un penfigoide gestacional precoz alrededor del abdomen, con pequeñas vesículas, eritema y exfoliación. Este es un caso precoz iniciado alrededor de la zona umbilical, pero que ya afectaba a otras zonas. Observen la configuración anular que recuerda a un eritema multiforme. En este caso se necesitaría la inmunopatología para confirmar el diagnóstico. Esta es la misma paciente unos días después. Se pueden ver grandes ampollas, características del penfigoide gestacional. Por último, puede observarse una enfermedad grave, en la que se forman grandes vesículas sobre un eritema de fondo. La duración media de la fase vesicular es de 4 semanas, pero puede ser mayor. Por tanto, esta es una enfermedad de cierta longevidad, ya que la fase urticariana puede durar muchas semanas y a veces varios años. A menudo se desarrolla una fase cíclica, de suerte que el proceso empeora antes de la menstruación y mejora después de ella; estos ciclos pueden repetirse todos los ciclos mesntruales durante semanas, meses o incluso años. La observación más interesante es que en ocasiones el embarazo es normal después de haber tenido una afección grave antes. El diagnóstico se establece mediante inmunofluorescencia directa e indirecta. En la biopsia de la piel que rodea la lesión se puede ver en todos los casos un depósito lineal muy brillante de C_3 en la membrana basal, y en un tercio de los casos también un depósito más débil de IgG. En los casos activos se encuentran anticuerpos circulantes fijadores del complemento. Sabemos que estos anticuerpos son predominantemente de la clase IgG1. Aquí puede ver una imagen de inmunofluorescencia directa. Se observa una banda C3 homogénea lineal y extremadamente brillante. Les muestro el procedimiento de separación de la piel con NaCl y pueden ver las características del penfigoide gestacional.

También sabemos que estos anticuerpos muestran reactividad cruzada entre la piel y el amnios de la placenta, y que atraviesan la placenta igual que lo hacen los anticuerpos del pénfigo vulgar. Pueden inducir una enfermedad en el recién nacido que desaparece de manera espontánea, normalmente una erupción mucho más leve con menos ampollas que en la madre. Aquí pueden ver un ejemplo extremo de enfermedad grave en la madre, mientras que su hijo padecía una enfermedad anular más leve. Sabemos, y hemos demostrado en una serie extensa de casos que existe riesgo para el feto. Esta afección se asocia con una clara tendencia al parto prematuro. Todo ello indica que existe cierto grado de insuficiencia placentaria en esta enfermedad. Hemos descubierto que hay una expresión aberrante de los antígenos de clase II del complejo de histocompatibilidad principal en la placenta y que también se producen anticuerpos anti-HLA. Por tanto, se origina una reacción inmunitaria muy intensa en la placenta de estas madres, lo que explicaría la insuficiencia placentaria. Les he mencionado la presencia casi universal de anticuerpos anti-HLA, al contrario de lo que ocurre en la erupción polimorfa. Quiero destacar un caso de una paciente con una enfermedad muy grave en el embarazo, caracterizada por una gran ampolla en la cara, que 10 años después destacaba por la presencia de exoftalmos y tirotoxicosis de Graves. La enferma estaba muy tirotóxica. ¿Cuál es el motivo? Ahora sabemos que uno de los motivos es la relación tan estrecha entre HLA y PG. Hasta el 11% de las pacientes de nuestra serie presentaba enfermedad de Graves y tirotoxicosis. Ello indica que estas mujeres corren mayor riesgo de desarrollar otros autoanticuerpos. Esto es importante porque pueden padecer simultáneamente otras enfermedades autoinmunitarias, o lo que es más normal, muchos años después y no resulta sorprendente que sus familiares se caractericen por un mayor riesgo de enfermedades de este tipo.

Actualmente, sabemos mucho más sobre el antígeno del penfigoide gestacional, que puede extraerse de preparaciones epidérmicas. El principal antígeno del PG es el de 180 kdalton. A veces, puede encontrarse un antígeno de 230 Kd, pero si se utiliza la inmunotransferencia Western el más característico es el 180 Kd. Es muy raro que esta afección respete alguno de los embarazos. En nuestra serie, el 8% de las pacientes refirieron un embarazo normal tras un embarazo anterior afectado. No parece haber una correlación con el cambio de pareja masculina en estos casos. No sabemos cuál es la causa de ello y al principio pensé que podía tener que ver con la compatibilidad HLA-DR entre la madre y el feto, pero lo descartamos cuando seguimos investigando. Por tanto, no sabemos lo que ocurre y lo que estamos haciendo es un estudio con un grupo más amplio para examinar los haplotipos HLA de las madres, sus parejas y sus hijos.

En resumen, la característica necesaria para que se produzca esta enfermedad en las mujeres es una predisposición genética a las afecciones autoinmunitarias, habitualmente relacionada con los haplotipos DR3 y DR4 de HLA. Pensamos que las parejas sexuales contribuyen con antígenos al trofoblasto, que probablemente inician la reactividad cruzada con la piel. Existe una respuesta halogénica contra la unidad fetoplacentaria. Como consecuencia de ello, los anticuerpos amnióticos reaccionan de forma cruzada con la piel. Así pues, el fenómeno principal parece ser la interacción placentaria y la afectación de la piel mediante reactividad cruzada secundaria.

Esta es una enfermedad difícil de tratar. Los corticosteroides por vía general constituyen el pilar del tratamiento y son necesarios para controlar los casos más graves. La dapsona, el oro, el metotrexato, la azatioprina y otros inmunosupresores están contraindicados o desaconsejados en el embarazo. La eliminación de los anticuerpos mediante plasmaféresis resulta útil, pero a corto plazo, y naturalmente su uso está limitado por la logística y por el coste de este tratamiento. Por otro lado, cuando la paciente ha dado a luz, incluso estos medicamentos no son tan eficaces. Esto es interesante porque contrasta con otras enfermedades autoinmunitarias, donde muchos de estos fármacos son útiles. Por tanto, ¿qué podemos hacer con el tratamiento? Recordemos que, como he indicado, se producen exacerbaciones premenstruales que indican influencia hormonal y se ha implicado tanto a los estrógenos como a los gestágenos. Desde un punto de vista práctico, es muy importante que el médico de atención primaria informe a estas madres que no deben tomar la píldora anticonceptiva. Otra posibilidad, solo para el puerperio, es utilizar análogos de la hormona liberadora de la hormona luteinizante. De esta manera se impide la producción de estrógenos y progesterona y se induce una ovariectomía química.

La siguiente enfermedad que abordaremos es la erupción polimorfa del embarazo. Se trata de una afección frecuente que en muchos casos afecta a las mujeres que se quedan embarazadas por primera vez. La histología se parece algo a la del penfigoide gestacional, pero existen diferencias muy importantes: no hay inmunorreactantes, asociación con HLA ni deterioro de la situación del feto. Además, la enfermedad es mucho más breve, ya que suele durar dos semanas, a lo sumo seis, y habitualmente es menos grave. Creemos que la incidencia es 1 de cada 200 embarazos. Suele aparecer en el tercer trimestre y a menudo se acompaña de estrías abdominales y de vesículas papulosas, urticarianas y, en algunos casos, de pequeño tamaño. Uno de los factores desencadenantes importantes es la existencia de embarazos múltiples. Hace años demostramos que los rasgos morfológicos son muy variables. En algunos casos el proceso se parece a un eritema tóxico y en otros a una erupción por fármacos. En un tercio de los casos se ven vesículas de pequeño tamaño, por lo que es posible considerar la posibilidad de un penfigoide gestacional. Algunas lesiones pueden ser anulares o en forma de diana, lo cual plantea la posibilidad de un eritema multiforme.

Recientemente, en el Journal of the American Academy of Dermatology se ha clasificado la enfermedad en tres tipos clínicos: el primero, caracterizado fundamentalmente por placas y pápulas urticarianas, el segundo, un eritema no urticariano con pápulas y vesículas, y el tercero, una combinación de estas formas. Pero cualquiera que sea el tipo, no existen diferencias en el comienzo y en los resultados de la inmunofluorescencia.

Les presento un caso donde pueden ver el eritema urticariano con intensas estrías que pueden ser muy pruriginosas, de un color rojo púrpura. Este es otro caso con afectación de las nalgas, con más pápulas urticarianas y sin estrías. Este es otro caso de afectación de la porción superior de los brazos, con un aspecto muy similar al de las nalgas. Como pueden comprobar no existe afectación de las palmas de las manos ni ampollas de gran tamaño. Este es un elemento útil para diferenciar este proceso del penfigoide gestacional. En la diapositiva que les muestro esta madre presentó la

enfermedad a las 28 semanas de gestación, una fecha realmente temprana. Observarán afectación de las estrías y las mamas. Este es un caso en que la erupción se parece a una erupción por fármacos o incluso a una vasculitis, un eritema más tóxico. Comparando esta enfermedad con el penfigoide gestacional, sabemos que el pronóstico del feto es peor en este último y normal en la erupción polimorfa. La erupción dura mucho más tiempo en el penfigoide gestacional y recidiva con los anticonceptivos orales o la gestación. En cambio, en la erupción polimorfa el proceso se resuelve pronto pese a las pápulas vericulosas y no suele reaparecer, salvo en el caso de múltiples embarazos. Por último, el penfigoide gestacional guarda una estrecha relación con otros trastornos autoinmunitarios, lo que no sucede con la erupción polimorfa. Para tratar esta afección se emplean cremas de corticosteroides de potencia moderada. Se pueden emplear dosis bajas de cloranfeniramina si el prurito es muy intenso y a veces es necesario administrar prednisolona por vía oral en los casos más graves.

¿Qué es lo que se sabe de la patogenia de la erupción polimorfa? La respuesta es que muy poco. Se cree que la distensión abdominal es importante. Esta es la razón de que las lesiones surjan en estrías distendidas, pero nadie ha aportado una explicación convincente. Más recientemente, se ha hecho un experimento interesante en el que se detectó ADN masculino en la piel de las mujeres con erupción polimorfa, lo que sugiere que las células fetales pueden desplazarse a la piel durante la gestación y causar alteraciones inflamatorias. En mi propio laboratorio estamos siguiendo ahora esta línea de razonamiento. No puedo darles resultados concluyentes, pero estamos muy interesados en este tipo de trabajo.

El prurigo del embarazo es bastante frecuente, suele aparecer en mitad de la gestación y puede persistir aproximadamente 3 meses después del parto. Normalmente, las lesiones son pápulas excoriadas localizadas en las extremidades, el abdomen y los hombros. Spangler pensaba que la dermatitis papulosa era una variante de esta enfermedad. Es posible que el proceso pueda sobrevenir en mujeres con diátesis atópica o predisposición. Las lesiones suelen aparecer en las superficies extensoras de los miembros y en el abdomen, y se pueden acompañar de atopia. El tratamiento consiste en cremas de esteroides de potencia moderada y, si es necesario, sedantes antihistamínicos. Esta erupción es muy diferente del penfigoide gestacional y de la erupción polimorfa. En este caso se ven pápulas discretas, a veces excoriadas. En 1962 Spangler describió la dermatitis papulosa de la gestación y en aquel momento su artículo causó una gran alarma porque se decía que la mortalidad fetal era muy elevada en estos casos y que, en consecuencia, había que aplicar un tratamiento intensivo con dosis altas de esteroides y de estilbestrol. Después de examinar estos datos con detenimiento hemos advertido que la tasa de mortalidad fetal incluía las muertes previas al inicio de la erupción y también los abortos espontáneos, que, como se sabe, son frecuentes. Spangler también afirmó que se producían cambios hormonales profundos en la dermatitis papulosa del embarazo. Por ejemplo, señaló que aumentaba la gonadotropina coriónica y disminuía el cortisol plasmático. Lo que nunca hizo Spangler, y no se ha hecho hasta hace poco, es investigar el prurigo.

La foliculitis pruriginosa se describió en 1981 y, en mi opinión, es un tipo hormonal de acné inducido. Las lesiones son foliculares y el examen histopatológico re-

vela una foliculitis inflamatoria. En algunos casos se ha descrito elevación de los antígenos séricos, pero esto no es cierto. Algunos casos se parecen mucho a un acné troncal, mientras que otros suelen ser más leves, con pápulas foliculares y pequeñas pústulas. En 1999, mi colega Samantha Borne-Jones publicó en el British Journal of Dermatology un estudio prospectivo de 200 mujeres con dermatosis del embarazo. Tras analizar los datos clínicos, se compararon los perfiles hormonales e inmunopatológicos. Además se estudiaron los detalles maternos, como la edad, el peso, la talla, el grupo racial, la edad de gestación, el número de partos y los posibles antecedentes de atopia. Se hicieron biopsias cutáneas cuando resultó conveniente, así como inmunofluorescencia directa e indirecta, determinando los niveles de IgG, IgM y hormonas. Cuando se investiga el peso en el nacimiento es muy importante tener cifras de referencia con el que compararlo. Es necesario contar con métodos normalizados para determinar el peso fetal.

Volviendo al estudio, algunos de sus resultados no fueron sorprendentes. La erupción polimorfa era una de las dermatosis específicas más comunes, como quizá cabía esperar. También las incidencias de penfigoide gestacional, de foliculitis pruriginosa y de prurigo concordaban con las esperadas, pero lo que resultó imprevisto, y esto demuestra la importancia de volver a evaluar los datos varios años después de elaborar las clasificaciones, fue la frecuencia del eccema. De hecho, era la afección más frecuente. En este sentido, puedo decirles que hemos visto 97 pacientes con eccema gravídico en nuestra clínica de embarazo, con un promedio de 30 años. Por lo que se refiere al número de partos, el 40% de las pacientes eran primigrávidas y el 60% multigrávidas. Una cifra muy escasa de mujeres tenía antecedentes de eccema antes de la gestación. La gran mayoría sufrió el proceso durante el embarazo, entre los trimestres primero y segundo y no con tanta frecuencia en el tercer trimestre. El 31% de las multigrávidas había padecido un eccema en un embarazo anterior. Investigamos los niveles de IgE y pudimos observar que una proporción de mujeres presentaba un aumento de IgE. Estas pacientes se caracterizaban por antecedentes de atopia, lo que no es sorprendente. No había anomalías del índice individualizado del peso al nacer, pero en el seguimiento pudimos comprobar que el 50% de los niños había sufrido un eccema en el primer año. En cuanto a la erupción polimorfa, tuvimos 44 casos, de los cuales 7 se caracterizaban por múltiples embarazos, pero sin efectos adversos en los fetos. El examen histopatológico reveló espongiosis, habitualmente con eosinófilos. En la inmunoforesis directa de estos casos detectamos que tres presentaban una banda moteada de depósito de IgM pese a la inmunofluorescencia indirecta negativa. Estos casos satisfacían los criterios de dermatosis lineal del embarazo por IgM, pero en los demás el fenotipo correspondía a la erupción polimorfa. Al investigar el prurigo de la gestación, los resultados fueron básicamente normales, con índices normales de peso en el nacimiento y en ocasiones elevación de la IgE. La inmunoforesis fue siempre negativa en este trastorno y no se detectaron anomalías hormonales. La foliculitis pruriginosa tampoco se distinguió por resultados llamativos cuando se analizó exhaustivamente.

¿Qué conclusiones podemos extraer de este estudio reciente? En primer lugar, no observamos casos que se ajustasen a la definición de Spangler de dermatitis papulosa del embarazo. En efecto, yo diría que en la actualidad esta afección no existe,

que se trata de un mito, por lo que es mejor que la olviden a partir de ahora. La erupción polimorfa fue la dermatosis más frecuente en los embarazos múltiples. Por tanto, puede ser un marcador útil en estos casos. El peso al nacer no aumentó significativamente en esta enfermedad y la evolución materna y fetal no se vieron afectadas. Tampoco estaban elevadas las concentraciones séricas de andrógenos en la foliculitis pruriginosa.

En cuanto al tratamiento de las pacientes con prurito, lo primero que se debe hacer es tranquilizarlas. Hay que decir a la madre que el proceso se aliviará y, con cierto grado de confianza, que su hijo será normal, con un peso también normal. Tratamos a estas mujeres con emolientes y cremas acuosas de corticosteroides. Los corticosteroides por vía general rara vez son necesarios, pero resultan útiles en la erupción polimorfa intensa. En mi opinión, usaría una dosis de 25 mg de prednisolona durante 2 ó 3 días, lo que a veces alivia el proceso con gran rapidez. También usaría clorfeniramina sin problemas, pero no los nuevos antihistamínicos no sedantes. Esto a menudo resulta útil para que una madre ansiosa y con picor pueda dormir bien.

Ahora que termino mi exposición, les diré que no he mencionado un proceso, el impétigo herpetiforme. ¿Por qué no lo he hecho? Por dos motivos, el primero por su rareza; no he visto ningún caso pese a más de 20 años de experiencia. El segundo, hay pruebas convincentes que indican que se trata de una psoriasis pustulosa que sobreviene en la gestación. Para terminar quería dar las gracias a muchas mujeres que me han ayudado en este proyecto, muchas de las cuales han tenido niños normales. Por desgracia, ninguna de ellas padecía una dermatosis específica del embarazo. Muchas gracias.

Agradecemos al Dr. Black su clarificadora conferencia sobre las dermatosis específicas del embarazo, y a continuación abriremos el turno de intervenciones, empezando por los miembros de la mesa.

DISCUSIÓN

Dra. Fdez. Redondo: Me gustaría que el Dr. Black nos explicase tratamientos alternativos, como las gammaglobulinas por vía intravenosa o como la combinación de eritromicina y niacinamida

Dr. Black: Carezco de experiencia con la eritromicina o la niacinamida y dudo mucho de que sean eficaces porque estos casos son muy graves y si es necesaria la prednisolona no veo ningún motivo para que el tratamiento antibiótico resulte eficaz. Por lo que se refiere al uso de la gammaglobulina por vía intravenosa, pienso que puede ser útil. La hemos empleado en una paciente con enfermedad grave. Es necesario administrarla durante 5 días y luego repetir el tratamiento habitualmente 15 días después. Por tanto, es un tratamiento eficaz a corto plazo que debe repetirse. Creo que es mejor y probablemente más inocuo que la plasmaféresis.

Dr. Castells: El Dr. Black nos ha hablado de la existencia de anticuerpos que fijan el complemento en el penfigoide gestacional. Sabemos que en el embarazo existe un mecanismo de tolerancia, que en la interfase entre el feto y la madre las células ex-

presan un tipo de HLA muy especial. Como consecuencia de ello, se bloquean una serie de receptores y no existe rechazo de los tejidos entre la madre y el feto. La pregunta es si un fallo en la expresión de estas moléculas de HLA-G predispone a la aparición de anticuerpos cruzados contra el amnios y contra la piel de la madre.

Dr. Black: Este es un concepto muy interesante que considero como hipótesis de trabajo, pero muy difícil de investigar. Creemos que la regulación hormonal es importante en el control inmunitario de la madre, en particular los gestágenos. Por tanto, si hay niveles elevados de progesterona, pueden actuar como un inmunodepresor hormonal y ello explicaría por qué algunas enfermedades distintas del penfigoide gestacional, como el lupus, pueden mejorar durante la gestación. Después del parto, la concentración de progesterona desciende con gran rapidez y es bastante frecuente observar en otras enfermedades autoinmunitarias una exacerbación puerperal. He mencionado que en el penfigoide gestacional la enfermedad puede entrar en una fase de remisión relativa al final del embarazo y que, como consecuencia de ello, se pueden reducir las dosis de corticosteroides, pero que en el momento del parto se reagudiza el proceso con la aparición, en un plazo de 48 horas, de vesículas y eritema. A mi juicio, la causa es la gran disminución de la progesterona poco después del parto. Por tanto, esta hormona podría actuar como inmunorregulador para mantener el feto y evitar el rechazo. En resumen, creo que se trata de un concepto muy interesante que aún no se ha investigado del todo.

Pregunta: Si los anticonceptivos orales inhiben los picos de gestágenos y estrógenos en el ciclo menstrual y a veces son útiles en la dermatitis autoinmunitaria por progesterona, ¿por qué son perjudiciales en el penfigoide gestacional?

Dr. Black: ¿Cree que la empeoran? Se debería al componente estrogénico. La progesterona puede ejercer un efecto inmunorregulador y pienso que el problema deriva de los estrógenos, ya que pueden agravar el proceso.

Pregunta: ¿Cree que sigue vigente la clasificación de la erupción polimorfa en tres grupos?

Dr. Black: En mi opinión, la erupción polimorfa es, como el nombre indica, polimorfa. Por tanto, puede haber un grupo de situaciones clínicas que varíen dependiendo de la fase en que se examinen. Yo no estoy de acuerdo con esta clasificación, pero la he mencionado porque se ha publicado hace muy poco. Desde mi punto de vista, todos estos grupos corresponden a la erupción polimorfa y que el término polimorfo es correcto porque las lesiones tienen una forma diferente dependiendo de la fase en que se observen. Pueden ser vesiculosas, urticarianas y mixtas.

Pregunta: El profesor Black ha mencionado la presencia de ADN fetal en algunas enfermedades y dermatosis del embarazo. Nosotros hemos terminado un estudio sobre la presencia de células fetales con cromosoma Y en mujeres, especialmente en relación con la producción de morfea y liquen esclerotrófico. Creo que la persistencia de estas células fetales en los órganos linfoides de la mujer explicaría en parte la génesis de algunas dermatosis del embarazo. ¿Cuál es su opinión?

Dr. Black: Creo que este es un concepto muy interesante. Estamos trabajando con tejido fresco y tejido crioprotegido. No puedo darle datos porque todavía no disponemos de ellos. Como es natural, hay que comparar con otras dermatosis del embarazo y comprobar también si otras afecciones, como la morfea o la esclerodermia,

pueden iniciarse a causa de un fenómeno de la gestación. En mi opinión, esta posibilidad modificaría radicalmente nuestra visión de algunas enfermedades autoinmunitarias. Se trata de un campo muy interesante que hay que investigar no s;olo en el embarazo, sino en otras situaciones donde se desarrollan enfermedades autoinmunitarias en niños o adultos jóvenes.

Pregunta: Quería hacer un comentario sobre el vitíligo. Es algo que no se ha descrito nunca, pero contamos con experiencia en nuestra clínica a este respecto. Durante la gestación se produce un aumento de la pigmentación en ciertas zonas de las mujeres embarazadas. Además, hay algunas mujeres con vitíligo que comentan que su proceso comenzó en el segundo o tercer embarazo y siempre refieren que se trataba de un embarazo no deseado. ¿Tiene alguna experiencia en este sentido?

Dr. Black: No, pero es una observación interesante. No me gustaría que el vitíligo se desencadenase por un embarazo no deseado.

Pregunta: ¿Qué aconsejaría a sus pacientes con un lupus eritematoso cutáneo diseminado con respecto al embarazo y sus riesgos?

Dr. Black: No soy un experto en esta materia. En el St. Thomas' Hospital contamos con el Dr. Graham Hughes, quien ha descrito el síndrome antifosfolípidos o síndrome de Hughes. Mi impresión es que es aconsejable que el lupus esté bien controlado antes de considerar un embarazo, pero he indicado que esta enfermedad suele mejorar en la gestación y que se exacerba después.

Pregunta: ¿Cree que los bajos niveles de cortisol de la erupción polimorfa del embarazo tienen un significado patogénico?

Dr. Black: Por el momento, no lo creo. Habría que investigar a un gran número de pacientes para llegar a una conclusión exacta.

Pregunta: ¿Existe alguna relación entre la presentación del feto y la erupción polimorfa del embarazo?

Dr. Black: No creo que la presentación sea importante. Lo que tiene importancia, a mi juicio, es el peso de la madre y los factores que inician la distensión del abdomen. La distensión tiene más importancia que la colocación del niño.

AVANCES EN CLÍNICA DERMATOLÓGICA II

DR. BLACK

NUEVOS ASPECTOS DE LAS ENFERMEDADES AMPOLLOSAS AUTOINMUNITARIAS

Voy a resumir los nuevos aspectos de las enfermedades ampollosas autoinmunitarias. Las principales enfermedades de este tipo que se conocen desde hace años son el pénfigo, el penfigoide y sus variantes, las dermatosis ampollosas lineales por IgA, la dermatitis herpetiforme, la epidermólisis ampollosa adquirida y el lupus eritematoso diseminado ampolloso. En primer lugar me referiré a las técnicas diagnósticas, que son importantes para evaluar las enfermedades ampollosas autoinmunitarias. La inmunofluorescencia, tanto la directa como la indirecta, es extremadamente importante. También hablaré de las técnicas de separación de la piel con cloruro sódico porque creo que constituyen un método sencillo para diferenciar numerosas enfermedades ampollosas subepidérmicas, pero tampoco hay que olvidar los análisis de inmunoabsorción ligada a enzimas (ELISA) en el diagnóstico de muchas de estas afecciones. Estamos en la época de la biología molecular y lo que esta nos indica es que existe una superposición heterogénea muy frecuente en relación con lo que se pensaba antes, y también habría que citar el fenómeno denominado «propagación de epítopos». Estas técnicas se están generalizando con rapidez. He mencionado el ELISA; pero podríamos referirnos a la inmunotransferencia, la inmunoprecipitación, la microscopia inmunoelectrónica, la cartografía de antígenos y, finalmente, la clonación y la secuenciación de antígenos.

Volviendo a las técnicas sencillas, citaremos una que no es nueva. Esta técnica se introdujo en 1973, pero lo que hemos descubierto recientemente sobre ella es que nos ha permitido llevar a cabo la inmunofluorescencia. Hemos demostrado que con tejido congelado y tejido fijado con el medio de Michelle se obtienen resultados equivalentes y que este medio es superior a la mayoría de los fijadores porque conserva suficientemente el tejido, sin alteración de la antigenicidad. Por ello, no hay interferencia con la fluorescencia inespecífica. La fórmula de este medio es muy sencilla, pero lo más importante es que el pH debe mantenerse en un nivel de 7. Cuando comparamos los resultados del medio de Michelle observamos que algunas de nuestras muestras habían permanecido en el correo durante muchas semanas y que algunos países mandaron muestras que tardaron seis meses en llegar. Al analizar estas muestras apreciamos que las que se habían mantenido en el medio de Michelle durante cuatro semanas o más mostraban a veces separación dermo-epidérmica, pero sin que se hubiese visto afectada la intensidad de la fluorescencia.

Para efectuar la cartografía de antígenos, empleamos diversos anticuerpos monoclonales: colágeno de tipo VII, laminina, GB3. Con todos se obtienen resultados positivos. Por otro lado, se obtienen siempre resultados fidedignos si el tejido de las enfermedades, sobre todo de las afecciones ampollosas subepidérmicas, ha permanecido en el medio poco tiempo. Pensamos que el medio de Michelle es una alter-

nativa excelente a la crioprotección. Lo que nos sorprendió también es que con el microscopio electrónico la ultraestructura de la piel estaba bien conservada en el medio de Michelle. La única zona que a veces muestra autólisis es la de los queratinocitos basales, en la cual se aglutinan los tonofilamentos, pero sin que se desestructure la membrana basal. Se puede emplear piel fijada con medio de Michelle para la microscopia inmunoelectrónica. Por tanto, se puede usar este medio para la inmunofluorescencia convencional, la cartografía de antígenos y la microscopia inmunoelectrónica.

Hablando de la membrana basal, todos sabemos que con hematoxilina y eosina la membrana no parece tener estructura. En esta diapositiva que les muestro pueden ver la unión dermoepidérmica. Vemos la estructura y los tonofilamentos, además de los hemidesmosomas y la lámina densa. Ahora también pueden ver la lámina lúcida y las fibrillas de anclaje. Todo esto se ha identificado en los últimos 10 años. De esta forma se crea una estructura muy amplia que posibilita que la epidermis se adhiera a la dermis. Sabemos que las queratinas 5 y 14 son importantes para los tonofilamentos y cuando investigamos la zona hemidesmosómica encontramos dos antígenos fundamentales: los antígenos 1 y 2 del penfigoide ampolloso. La lámina densa contiene colágeno de tipo IV y heparán-sulfato. Por debajo de ella encontramos colágeno de tipo VII y las fibras de anclaje que se unen con el colágeno intersticial y permiten la adherencia de la epidermis. Aunque el concepto no sea exacto, estas capas se disponen igual que un sandwich.

Si pensamos en este concepto, podemos imaginar que se pueden expresar otros antígenos al mismo tiempo conforme la enfermedad evoluciona. Y ello nos conduce al fenómeno de la propagación de epítopos. Se ha identificado gran parte los antígenos de la membrana basal. En la actualidad conocemos bastante bien la estructura antigénica básica. Si nos detenemos en la epidermólisis ampollosa distrófica, donde existe déficit o ausencia del colágeno de tipo VII, obtendremos un fenotipo de enfermedad no tan distinto del de la epidermólisis ampollosa adquirida. Si consideramos la laminina 5, que parece deficitaria en la epidermólisis ampollosa de Hurlitz, también tendría que ver los tipos de penfigoide cicatricial.

Ahora me gustaría hablar de la técnica de separación de la piel con cloruro sódico porque creo que se trata de un método muy útil. La piel se separa si se provoca una ampolla de succión o se sumerge en cloruro sódico 1M. Con ello la inmunofluorescencia puede distinguir si los depósitos se localizan en el lado epidérmico o dérmico. La piel se separa a nivel de la lámina lúcida, y esto puede visualizarse con inmunofluorescencia directa o indirecta. Es posible identificar tres patrones fundamentales: el epidérmico y el dérmico, que ya he mencionado, y una combinación de ambos. Sabemos que si existe un patrón epidérmico se puede diagnosticar penfigoide o una de sus variantes. ¿Qué ocurre con los patrones dérmicos? Como ya he mencionado, sirven para diagnosticar la epidermólisis ampollosa adquirida y también el lupus eritematoso diseminado ampolloso.

Volviendo al fenómeno de la propagación de epítopos, sabemos desde hace muchos años que a menudo las enfermedades ampollosas autoinmunitarias se agregan y superponen, es decir, estas enfermedades se agrupan entre sí. En mi primera conferencia he mencionado que el penfigoide gestacional se asocia con la tirotoxicosis au-

toinmunitaria o con otras enfermedades inflamatorias que pueden ser también autoinmunitarias. Y también sabemos desde hace tiempo que existe una predisposición genética a padecer enfermedades autoinmunitarias. Sin embargo, deben considerarse otros factores. Las personas sanas también pueden presentar rasgos genéticos vinculados con los de los pacientes afectados por la enfermedad. El concepto original para explicar el agrupamiento y la superposición es que la membrana basal se lesionaba en la inflamación y que los antígenos ocultos se exponían a los sistemas inmunitarios, induciendo posteriormente una respuesta autoinmunitaria contra componentes de dicha membrana. Gran parte de lo que se sabe sobre la propagación de epítopos está basado en el uso de modelos animales de enfermedades autoinmunitarias, sobre todo con ratones. Así se ha llegado a conocer mejor por qué un proceso autoinmunitario primario puede inducir una segunda enfermedad de este tipo. Empleando modelos animales, se puede dividir el proceso en etapas y probar documentalmente el fenómeno de las reacciones autoinmunitarias a antígenos liberados por los tejidos lesionados. Los dos primeros científicos que investigaron este fenómeno, y que introdujeron el concepto de «propagación de epítopos», en 1996 fueron Van der Locked y Miller, unos anatomopatólogos experimentales. Además, no estaban investigando un problema de la piel, sino la encefalomielitis autoinmunitaria. En este proceso fueron capaces de diseccionar el proceso inmunitario y llegaron a este amplio concepto de la «propagación de epítopos». ¿Qué significa este concepto? Se trata de una respuesta específica de los linfocitos T o B a los epítopos endógenos, los cuales pueden reaccionar de forma no cruzada con los epítopos inductores de enfermedad. El antígeno presentado prolifera y da origen a la producción de linfocinas y quimiocinas, que inducen una respuesta inflamatoria por los macrófagos, con la consiguiente lesión tisular. Como consecuencia de esta lesión, se liberan otros autoantígenos que pueden intercambiarse con los antígenos presentados. Sabemos que hay algunas enfermedades ampollosas autoinmunitarias que pueden inducir propagación de epítopos. Esta propagación puede ser intramolecular o intraproteínica. La mucosa tiene epítopos específicos de desmogleína 3 que no reaccionan de forma cruzada con desmogleína 1. Pero este fenómeno puede suceder en el pénfigo, de forma que la evolución de la respuesta heterogénea de anticuerpos a desmogleína 3 justificaría la progresión del pénfigo vulgar. Otro buen ejemplo es la transformación del pénfigo vulgar en el pénfigo foliáceo. No es algo frecuente, pero les muestro un caso en que la respuesta de desmogleína 4 se transformó gradualmente en desmogleína 1. Por tanto, se trata de una enfermedad por desmogleína 1. Existen numerosos ejemplos de propagación de epítopos entre las enfermedades inflamatorias: liquen plano y penfigoide ampolloso, psoriasis y penfigoide, síndrome de Stevens-Johnson y penfigoide cicatricial, enfermedad de Crohn y epidermólisis ampollosa adquirida, colitis ulcerosa y penfigoide o dermatosis ampollosa lineal por IgA. Les pondré un ejemplo: el liquen plano y el penfigoide, procesos que se superponen. La afección puede manifestarse como pápulas, placas o liquen plano, en piel eritematosa o en piel no afectada. Este es un ejemplo clásico de la transformación de liquen plano en penfigoide.

Si pasamos por unos momentos a la zona desmosómica, veremos que esta es una zona importante de unión que mantiene juntos los queratinocitos. En la actualidad, sabemos mucho más de la base molecular del desmosoma y que es importante en la

unión adherente, y que desmogleína 1 es el antígeno en el pénfigo foliáceo y desmogleína 3 lo es en el pénfigo vulgar. Pero hay otros componentes desmosómicos que pueden ser importantes en otras enfermedades autoinmunitarias, en particular la desmoplaquina y la placoglobina, y a medida que pase el tiempo se identificarán más. Por consiguiente, podemos decir que se han identificado los antígenos principales, sobre todo en el pénfigo vulgar y el pénfigo foliáceo. También mencionaré en este sentido el pénfigo paraneoplásico, en el que se han encontrado varios antígenos en la zona desmosómica y hemidesmosómica.

Los procedimientos de ELISA son útiles y se han desarrollado para la desmogleína 1 y 3, lo que ha contribuido a conocer mejor el grupo de los pénfigos. El ELISA es sensible y específico y distingue entre pénfigo foliáceo y pénfigo vulgar. Genera datos subjetivos, cuantitativos y reproducibles mediante un método de cuantificación bastante sencillo: hace falta suero, pero no tejido. Estos experimentos se pueden realizar en un día. Ya he mencionado que la desmogleína 3 no aparece en el pénfigo foliáceo, pero sí la desmogleína 1. Esto no ocurre en los testigos sanos y resulta estadísticamente muy significativo. La especificidad y la sensibilidad del ELISA en los casos no tratados es del 100%. Por lo que se refiere al pénfigo vulgar, la positividad de desmogleína 3 confirma la presencia de la enfermedad. Comparado con la inmunofluorescencia indirecta, el ELISA parece más sensible. La gravedad de la enfermedad en el pénfigo foliáceo y el pénfigo vulgar guarda relación con el nivel de anticuerpos. En otras palabras, el fenotipo clínico del pénfigo depende del perfil de autoanticuerpos entre desmogleína 3 y 1.

En cuanto a la dermatosis pustulosa subcorneal, su diagnóstico diferencial siempre ha incluido el impétigo ampolloso y la psoriasis pustulosa. En efecto, muchos expertos, en particular Bernie Ackerman, creen que la psoriasis pustulosa es realmente solo una variante o, más bien, que la dermatosis pustulosa subcorneal es una variante de la psoriasis pustulosa. Actualmente, se está considerando que alguno de estos casos correspondería quizá a un tipo infrecuente de pénfigo, el pénfigo por IgA. Este tipo de pénfigo se puede dividir al menos en dos subtipos: la dermatosis pustulosa subcorneal, caracterizada por pústulas subcorneales, neutrófilos y escasa acantólisis, y la forma intraepidérmica, con pústulas suprabasales, neutrófilos y también poca acantólisis. Si se diagnostica un pénfigo por IgA, se puede emplear una pauta terapéutica probablemente muy eficaz. Se puede empezar por fármacos azufrados y dapsona, pasando, en los casos más graves, a los corticosteroides. El pénfigo paraneoplásico, descrito hace 10 años, es una erupción cutánea polimorfa con vesículas y alteraciones erosivas, pero casi siempre con ulceración mucosa grave y asociación a neoplasias malignas, habitualmente el linfoma no hodgkiniano, el tumor de Castleman, la leucemia linfocítica crónica, el timoma y, en ocasiones, los sarcomas de partes blandas. El examen histopatológico revela hendiduras suprabasilares y dermatitis de la interfase vacuolar. Les presento un caso que tuvimos hace unos años de un paciente joven con mucositis grave, erosiones en los labios y afectación bucal muy intensa. Simultáneamente, padecía una dermatitis erosiva atípica en las extremidades. El examen histológico reveló la separación suprabasilar con gran infiltrado inflamatorio y pudimos confirmar el diagnóstico de pénfigo paraneoplásico. Este paciente presentaba un linfoma no hodgkiniano en la zona abdominal.

La espongiosis eosinófila se conoce desde 1967. Se trata de una reacción histológica caracterizada por la presencia de espongiosis epidérmica asociada con exocitosis de los eosinófilos en estos focos espongióticos. Quizá sería más correcto denominarla espongiosis con eosinofilia. Desde la descripción original sabemos que son varios los procesos que pueden ocasionarla: el pénfigo en sus estadios iniciales y otras variantes, el penfigoide y todas sus variantes, como el penfigoide gravídico, la dermatitis alérgica de contacto, las picaduras de artrópodos, la incontinencia pigmentaria del recién nacido, algunos tipos de foliculitis eosinófila, etc. Se ha hablado de una posible asociación con la policitemia. Les muestro uno de estos casos, con placas de eritema muy intensas y ampollas. Pueden ver las vesículas en esta zona. Hace menos tiempo he atendido a un paciente que desde hacía 13 años presentaba una erupción como esta junto con leucemia linfocítica crónica. Las distintas biopsias pusieron de manifiesto la espongiosis eosinófila y los estudios de inmunofluorescencia han sido negativos durante 13 años hasta que hace poco han revelado repetidas veces alteraciones propias del penfigoide. No conocemos la explicación para esta evolución, pero creo que es necesario repetir periódicamente el examen inmunopatológico.

Me gustaría comentar ahora algunos aspectos nuevos del uso de métodos inmunorreguladores en el tratamiento de las enfermedades ampollosas autoinmunitarias. La azatioprina se emplea desde hace más de 30 años para estas enfermedades. Muchos informes indican que resulta ineficaz en algunos casos de enfermedad ampollosa. He recibido muchas cartas diciéndome que este medicamento no es útil. El metabolismo de este fármaco es muy importante a la hora de determinar si la azatioprina será eficaz en un paciente. En este sentido, hay que decir que existe un polimorfismo genético, con un alelo muy activo y otro alelo de baja actividad. ¿Qué ocurre si utilizamos dosis convencionales, es decir, 2-2,5 mg/kg de azatioprina? Una proporción mínima de la población correrá el riesgo de recibir una dosis excesiva y de experimentar citopenia, el 11% de los pacientes se caracterizará por una actividad intermedia y por un riesgo moderado de citopenia, y la gran mayoría, el 89%, se distinguirá por la posibilidad de recibir una dosis insuficiente del fármaco. Todos estamos familiarizados con la sobredosificación, pero es más probable que ocurra lo contrario. Mi experiencia me indica que me envían muchos pacientes que estaban recibiendo una dosis insuficiente de azatioprina. Para decidir la pauta posológica, conviene hacer un análisis de TPMT.

Un medicamento que se utiliza para las enfermedades ampollosas, pero que está aprobado para la prevención del rechazo del injerto renal, es la ciclosporina A. Este fármaco actúa fundamentalmente en la síntesis de las purinas y en la función de los linfocitos. Sus principales efectos adversos son, probablemente, muy parecidos a los de muchos fármacos inmunodepresores: leucopenia, intolerancia digestiva, infecciones oportunistas y neoplasias malignas linfoproliferativas. Se utiliza desde hace tres años en el tratamiento del penfigoide y se ha empezado a aplicar también para el pénfigo. La dosis habitual es de 1 g dos veces al día. Sin duda, tiene una acción ahorradora de los esteroides, por lo que los títulos de inmunofluorescencia descienden gradualmente. El único problema es que es 10 veces más cara que la azatioprina, y en estos momentos hay que ser muy conscientes de los costes. También he

usado esteroides y ciclofosfamida en pulsos. Este tipo de tratamiento tiene una serie de ventajas, como un efecto terapéutico más rápido, quizá mayor eficacia, menores dosis acumulativas a largo plazo y disminución de los efectos secundarios. La pauta consiste en 500 mg de ciclofosfamida por vía intravenosa el día 1 y 1 g de metilprednisolona los días 1, 2 y 3, y luego 50 mg de ciclofosfamida por vía oral entre los pulsos, que se suelen repetir cada 30 días. Este tratamiento ahorra a muchos pacientes los efectos adversos típicos de los esteroides, y en muchos casos, los pulsos parecen ser curativos. Los datos de nuestro centro no son tan alentadores. Hemos empleado este tratamiento en enfermedades graves, normalmente en los casos en que no habían tenido éxito la azatioprina ni otro tratamiento inmunorregulador. Sólo hemos observado una remisión persistente en un enfermo; los otros recayeron, por lo que en nuestra serie este tratamiento no ha sido tan eficaz. Sin embargo, no cabe duda de que disminuye los niveles de anticuerpos, en este caso desmogleína 3 y 1, pero hay que señalar que cuando el tratamiento en pulsos se interrumpe, este nivel aumenta de nuevo.

La inmunoglobulina por vía intravenosa se empleaba al principio para la hiperglobulinemia y se descubrió casi por casualidad que tenía efecto en las enfermedades autoinmunitarias. Se lleva usado varios años, al menos 15, en el penfigoide y en el pénfigo vulgar. La hemos usado con 30 pacientes con resultados bastante variables. La dosis que aplicamos es de 0,4 g/kg por vía intravenosa durante cinco días. Observamos una rápida respuesta clínica con descenso del título de anticuerpos circulantes, pero los efectos fueron pasajeros y hubo que proceder a nuevas infusiones. La mayoría de los pacientes las toleraron bien. En ocasiones, se registraron taquicardia, mialgias y cefalea.

Estamos seguros de que se descubrirán nuevos fármacos, probablemente específicos de los mecanismos patogénicos de estas enfermedades inmunoampollosas. Este es el futuro, pero necesitamos más ensayos controlados y aleatorizados. Gran parte de los datos son anecdóticos. En este sentido, debo decir que en Europa se ha emprendido un estudio sobre el pénfigo.

Brevemente, les hablaré ahora de las enfermedades ampollosas subepidérmicas. Muchas de estas afecciones se superponen, por lo cual resulta difícil etiquetarlas desde el punto de vista diagnóstico. La pequeña zona en la porción superior del dominio de NC16 es el lugar antigénico para el penfigoide, el penfigoide gestacional y muchos casos de penfigoide cicatricial. Se sabe que tanto el penfigoide cicatricial como el mucoso tienen una expresión fenotípica variable: bucal, cutánea, ocular y genital. Otros tipos de variante son mucho más raros. Por lo que se refiere a las formas bucales, hay que destacar la afectación gingival (eritema gingival) y la afectación lingual, como ulceración de la lengua o incluso una intensa enfermedad erosiva con ampollas. En ocasiones se puede observar afectación esofágica y laríngea. La inmunopatología es importante porque también se produce IgA en el penfigoide mucoso. Si los epítopos se expresan considerablemente en el dominio de NC16, la enfermedad será menos grave, y viceversa. En este diagrama que les muestro pueden ver que he introducido la laminina 5. Hay subvariantes del penfigoide, del tipo cicatricial, que poseen autoanticuerpos frente a la laminina 5. También se debe señalar que la laminina 5 se caracteriza por una relación interesante con el carcinoma.

En el caso de la enfermedad grave se requiere tratamiento por vía general con prednisolona o azatioprina, mientras que en un caso leve de la zona epidérmica superior a veces solamente se necesita tratamiento por vía tópica.

También sabemos, como consecuencia de los estudios realizados, que existe una estrecha relación con HLA. El penfigoide nodular es raro, pero se han descrito casos en los últimos 20 años. El mensaje es que si ven un prurigo nodular en la clínica, piensen en la posibilidad de un penfigoide nodular. Aquí pueden ver la biopsia de uno de estos casos, con una notable hiperplasia pseudoepiteliomatosa, que habría podido pasar por un clásico prurigo nodular.

Hablaré finalmente de uno de los procesos más interesantes, la epidermólisis ampollosa adquirida, identificada por primera vez por Henry Rennick en 1971. Aparecen ampollas en las manos y los pies, con formación de tejido cicatricial y de milios. Hay que diferenciar esta afección del resto de enfermedades ampollosas habituales. Con posterioridad, en 1982, se describió una enfermedad ampollosa inflamatoria a la que se denominó penfigoide dermatolítico. Con el microscopio electrónico se comprobó que se trataba de un tipo de epidermólisis ampollosa adquirida. Además, se describió la frecuente asociación de esta enfermedad con otros trastornos, mediante el fenómeno de la propagación de epítopos: enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, etc. De los casos que hemos observado, uno tenía artritis seronegativa, otro enfermedad inflamatoria intestinal y el tercero epilepsia, mientras que cinco carecían de antecedentes médicos. La duración del proceso es muy variable. Algunos enfermos entran en remisión en un período relativamente breve. Otros se caracterizan por una evolución salpicada de recaídas y remisiones a lo largo de 10 años. Uno de nuestros casos se reactivó después de estar 10 años en remisión y en dos pacientes la enfermedad sigue activa pero controlada. Les muestro un ejemplo del tipo inflamatorio de penfigoide dermatolítico, como se ha denominado, una enfermedad grave con intenso eritema y prurito. La inmunopatología, con la técnica de la piel separada con cloruro sódico, revelará un patrón dérmico; puede haber títulos elevados de anticuerpos. ¿Cuál es el tratamiento? Tres de nuestros pacientes han evolucionado muy bien con dapsona y prednisolona en dosis bajas, pero también se pueden aplicar ciclos repetidos de inmunoglobulina.

¿Qué nos aportará el futuro? Seguramente, conoceremos mejor la patogenia y percibiremos la complejidad del mapa molecular, de forma que podremos detectar varios antígenos incluso en las mismas enfermedades, y esperamos contar con tratamientos que actúen específicamente en las fases cruciales de la formación de las ampollas. Estoy seguro que en el próximo decenio esto llegará a ser una realidad. Muchas gracias por su atención.

DISCUSIÓN

Pregunta: ¿Se han realizado estudios seriados en un mismo paciente para comprobar si cambia la especificidad de los anticuerpos con el paso del tiempo?

Dr. Black: Desde luego, hay que decir que el campo de las enfermedades ampollosas autoinmunitarias está cambiando con extremada rapidez, casi todos los días.

Pero otro aspecto importante es que hay que volver a evaluar enfermedades que ya conocíamos. Mencionaré la dermatosis pustulosa subcorneal como ejemplo. Creíamos que ya sabíamos todo sobre esta enfermedad. Ahora sabemos que hay que volverla a evaluar, investigar todos los casos y hacer las tinciones oportunas. Con la azatioprina pasa lo mismo. Necesitamos también ensayos controlados para investigar estos tratamientos. Por lo que se refiere a la pregunta específica sobre el penfigoide cicatricial, les diré que iniciamos un estudio hace 4 años y pronto obtendremos los resultados. En pocas palabras, si aparece IgA en el suero de estos enfermos, ello significa que el paciente tiene una enfermedad más grave. Con ello, se pueden planificar el seguimiento y el tratamiento. En cambio, si el sujeto tiene una enfermedad mucosa leve y se detectan títulos muy bajos de anticuerpos IgG, se puede planificar un tratamiento consistente en enjuagues bucales con esteroides o incluso colutorios con tetraciclina e higiene dental regular.

Pregunta: Nos gustaría conocer su experiencia en el uso de plasmaféresis y de ciclosporina A en el tratamiento de la dermatosis ampollosa por IgA del adulto

Dr. Black: Ya no usamos plasmaféresis porque pienso que es innecesaria ¿Cuál es el motivo de ello? Primero, creo que la plasmaféresis es un procedimiento técnicamente difícil, sobre todo, cuando hay grandes ampollas. En algunos casos, el paciente puede sufrir septicemia o procesos sépticos con gran rapidez. En segundo lugar, considero que la gammaglobulina por vía intravenosa tiene la misma eficacia que la plasmaféresis. Se pueden neutralizar los títulos elevados de anticuerpos circulantes mediante ciclos repetidos de inmunoglobulina por vía intravenosa, un tratamiento mucho más sencillo. Se que es caro, pero también lo es la plasmaféresis.

En cuanto a la ciclosporina debo decir que puede resultar muy decepcionante en algunos casos graves y que hay diferencias considerables en la respuesta. Por ejemplo, para el pénfigo vulgar considero que es un fármaco poco útil. Lo mismo ocurre con el penfigoide, sobre todo en los pacientes de edad avanzada, ya que corren el riesgo de padecer hipertensión y una insuficiencia renal moderada. En el caso de pacientes más jóvenes, resulta útil en algunos tipos de penfigoide, sobre todo el penfigoide mucoso, pero no todos los enfermos mejoran. En resumen, creo que la ciclosporina es decepcionante en las enfermedades ampollosas autoinmunitarias.

Pregunta: ¿Cree que en el futuro fármacos como el tacrólimo, con su acción inmunorreguladora y sin los efectos secundarios de los corticosteroides, pueden tener utilidad en las recidivas del pénfigo por IgA?

Dr Black: No lo sé, pero creo que merece la pena considerar esta idea en una afección que se caracteriza por remisiones y recidivas.

Pregunta: Ha mencionado que el ELISA es muy sensible y más específico para el diagnóstico del pénfigo que la inmunofluorescencia y después ha manifestado que es un entusiasta de esta última. ¿Cuál será el futuro de la fluorescencia cuando conozcamos los antígenos de cada una de las enfermedades?

Dr. Black: Creo que puede ser muy útil. Sin duda, las técnicas de ELISA son mucho más sensibles y específicas para el tipo de proteínas recombinantes. Pienso que seremos capaces de desarrollar análisis de ELISA específicos de todos estos antígenos. Contamos con la fluorescencia intercelular y con la fluorescencia de la

membrana basal y creo que su potencial seguirá siendo enorme en los próximos 10 ó 20 años; además, es una técnica bastante barata.

Pregunta: Para diagnosticar el pénfigo paraneoplásico con inmunofluorescencia indirecta, ¿siempre hay que usar vejiga de rata? En caso de resultados negativos, ¿se usa esófago de mono como sustrato?

Dr. Black: Hay que utilizar vejiga de rata para diferenciar el pénfigo paraneoplásico de otros tipos de pénfigo o de otras enfermedades autoinmunitarias. Es absolutamente esencial hacerlo con vejiga de rata. Si se usa piel o esófago, se pueden obtener resultados parecidos a los de otros tipos de pénfigo.

AVANCES EN DERMATOLOGÍA PEDIÁTRICA Y TRICOLOGÍA

RUDOLF HAPPLE
Marburg. Germany

Chairman:
Juan Ferrando

Chairwoman:
Aurora Guerra Tapia

PRESENTACIÓN

Pasaremos ahora a una interesantísima conferencia que pronunciará el profesor Happle. Entre sus numerosos méritos está haber enunciado la teoría de los mosaicismos genéticos, que tienen una importante repercusión en la patología dermatológica, sobre todo la pediátrica.

AVANCES EN DERMATOLOGÍA PEDIÁTRICA
Y TRICOLOGÍA

PROF. HAPPLE

CONCEPTOS Y CONSECUENCIAS CLÍNICAS DEL MOSAICISMO CUTÁNEO

Señoras y señores, gracias por la invitación para hablar de mis temas favoritos. El primero de ellos será el mosaicismo e intentaré presentarles algunas diapositivas nuevas, así como expresarles ideas también nuevas en relación con este tema. Hace ya 100 años, Alfred Blaschko publicó sus ideas sobre el mosaicismo y ahora consideraremos los distintos mecanismos que originan el mosaicismo siguiendo sus teorías. Aquí pueden ver un caso de incontinencia pigmentaria. Esta región está formada por una línea celular con inactivación del cromosoma X portador de la mutación, mientras que el cromosoma X normal está inactivado en esta región. Ello significa un mosaicismo del cromosoma X funcional en la espalda de una niña afectada de incontinencia pigmentaria. Podemos ver realmente las líneas de Blaschko, visualizando los mecanismos de activación del cromosoma X. Lo mismo ocurre con la condrodisplasia punteada relacionada con dicho cromosoma.

Otro rasgo muy conocido es la hipoplasia dérmica focal, de nuevo relacionada con el cromosoma X. Esta afección, al igual que la condroplasia punteada dominante relacionada con el cromosoma X, afecta casi exclusivamente a las mujeres. Aquí pueden ver la herniación del tejido adiposo causada por la hipoplasia de la piel, siguiendo un patrón lineal, y aquí se observa de nuevo el patrón en fuente de las líneas de Blaschko. Esta enfermedad también afecta a la cara y a veces se ven estas líneas en la nariz.

A continuación, les presento el síndrome MIDAS. ¿Qué significa síndrome MIDAS? Es un acrónimo para microftalmía, aplasia dérmica y esclerocórnea. Al contrario de la hipoplasia dérmica focal, que no se ha localizado en ninguna zona del cromosoma X, el síndrome se ha localizado en xp22,3 del brazo corto de dicho cromosoma. En todos los pacientes con síndrome MIDAS se encuentra una deleción en esta región. La aplasia dérmica puede ser unilateral o bilateral. Nunca hay herniación del tejido adiposo, como en la hipoplasia dérmica focal. Estos son dos rasgos completamente diferentes que no deben ser confundidos por los dermatólogos. Aquí les muestro a una madre y una hija con síndrome MIDAS. La madre se ha que-

dado ciega por este síndrome, y en esta región pueden ver una zona lineal de aplasia dérmica.

Otro rasgo menos conocido ligado al cromosoma X es el síndrome IFAP, descrito en 1909. IFAP significa ictiosis folicular con atriquia y fotofobia. Pueden ver pequeñas lesiones espinosas foliculares, típicas de esta enfermedad. Durante mucho tiempo se consideró que esta enfermedad era un rasgo recesivo ligado al cromosoma X que no afectaba a las mujeres. Sin embargo, echemos un vistazo a la hermana del paciente. Esta chica tiene alopecia en parches, que podría deberse a la inactivación del cromosoma X. Además, en el antebrazo presenta una zona lineal de atrofia dérmica con hiperqueratosis folicular. Este es el patrón lineal, el mosaicismo funcional del gen del síndrome IFAC. El mosaicismo del cromosoma X funcional explicaría por qué las mujeres sólo presentan una afectación leve.

Un rasgo muy conocido es la displasia ectodérmica hipohidrótica recesiva ligada al cromosoma X, o síndrome de Christ-Siemens-Touraine, con los típicos dientes y la hipotricosis. Casi todos estos niños padecen eccema atópico. Sin embargo, en las niñas, la diferencia entre recesivo y dominante no es tan nítida como consecuencia de la inactivación del cromosoma X. En ellas se puede ver un patrón lineal de hipohidrosis de Blaschko o hidrosis normal merced a los mecanismos de inactivación del cromosoma X, lo que explicaría por qué una niña con este gen puede tener hipotricosis en parches o lineal.

Consideraremos a continuación un mosaico en el que no se visualiza la línea de Blaschko, que corresponde a la hemidisplasia congénita con nevus ictiosiforme y defectos en las extremidades. Dicho defecto significa que falta un brazo del mismo lado. Hemos descubierto que el gen de este síndrome reside en el brazo largo del cromosoma X, en xq 28, que continuamente experimenta mutaciones. Hoy día, sabemos que este síndrome infantil obedece a un déficit enzimático; este gen que codifica la enzima es importante en el metabolismo del colesterol. Como saben, todas las formas de ictiosis están relacionadas en cierto grado con el metabolismo lipídico, lo que ocurre también con el síndrome CHILD. Este déficit enzimático se traduce en una notable lateralización. Ello significa que un clon de células inductoras controla una mitad del cuerpo, incluidos el encéfalo, el pulmón, el riñón y los huesos de un lado. Este clon celular es el responsable de la lateralización.

En la contradisplasia punteada dominante ligada al cromosoma X se ha encontrado otro efecto enzimático en el metabolismo del colesterol. El patrón de inactivación de dicho cromosoma es más leve en la condodisplasia y más grave en el síndrome CHILD. Pero, desde el punto de vista metabólico, estas enfermedades están relacionadas entre sí.

Como saben, existen mutaciones autosómicas letales, de las que les daré dos ejemplos. El primero de ellos es muy conocido pues se trata del síndrome de Delleman. Delleman es un oftalmólogo holandés que describió este síndrome consistente en quiste orbitario, coloboma de los párpados, apéndices cutáneos periorbitarios y lesiones aplásicas focales de la piel. Este síndrome aparece siempre de manera esporádica. Como el gen subyacente actúa como factor letal cuando se encuentra en todo el cigoto, este tejido anormal puede sobrevivir. Se trata de una mutación letal

que sobrevive por mosaicismo. Otro grupo de mutaciones letales que sobreviven por mosaicismo corresponde a la denominada hipomelanosis de Ito, caracterizada habitualmente por un patrón peculiar en espiral, lineal o en salpicadura. En esta diapositiva pueden ver a una niña que sobrevivió a una mutación letal y que mostraba esta extraña hipopigmentación en parches y, además, hiperpigmentación. Estarán de acuerdo conmigo en que estas no son las líneas de Blaschko. Estos otros pacientes de estas diapositivas sobrevivieron a la mutación autosómica letal y ello explica por qué casi todos estos casos son esporádicos. Al final de mi conferencia les mostraré un ejemplo de mosaicismo hereditario de mutaciones letales autosómicas. Pero antes quiero que conozcan un nuevo nombre para un nuevo nevus. Colin Munro de Escocia, ha descrito este nevus. ¿En qué consiste el nevus de Munro? Este nevus sigue la línea de Blaschko y se acompaña de acné en el brazo izquierdo de este chico. No se trata de un acné vulgar, sino de un acné relacionado con el síndrome de Apert. Apert fue un pediatra francés, radicado en París, y el síndrome que lleva su nombre es un rasgo autosómico dominante con un acné intenso que afecta a los antebrazos y se acompaña de graves deformidades óseas. Se ha encontrado una mutación en el cromosoma 10. Colin Munro tenía este síndrome en mente cuando vio a este paciente. Con un pequeño bisturí raspó la piel y envió el contenido de los comedones al Dr. Wilke, un especialista en genética molecular, que detectó esta mutación del síndrome de Apert. Ello significa que había una prueba molecular de que se trataba de una manifestación en mosaico del síndrome de Apert en una persona por lo demás sana, por lo que propuso denominarlo nevus de Munro.

A continuación, me gustaría hablar algo de una de mis enfermedades favoritas: las formas segmentarias de los trastornos autosómicos dominantes de la piel. Un embrión puede estar afectado por completo, ser heterocigoto para la mutación y durante la embriogénesis experimentar una pérdida de heterocigosidad. Como saben, hay numerosos casos de neurofibromatosis segmentaria en la que la piel restante es normal. No olviden que esta mutación puede estar presente en las gónadas, en forma de un mosaicismo gonadal, y que se trata de una mutación no letal que puede transmitirse a la generación siguiente. Les presento a una niña de 11 años que tenía, a ambos lados del cuerpo, manchas color café con leche diseminadas, compatibles con un diagnóstico de neurofibromatosis 1. Pero, además, la niña se caracterizaba por una afectación segmentaria de una intensa hiperpigmentación. Otro ejemplo correspondería a la aparición unilateral de múltiples angiofibronas, denominados erróneamente adenoma hepatium. En los múltiples tumores glómicos, que representan un rasgo autosómico dominante, la pérdida de la heterocigosidad se traduce en una afectación segmentaria de tipo 2. Se trata de un fenómeno muy frecuente. Otro ejemplo sería la leomiomatosis cutánea. Hemos encontrado 7 casos en la bibliografía de manifestaciones segmentarias superpuestas a una leomiomatosis diseminada ordinaria, y seis de los siete pacientes se caracterizaban por antecedentes familiares de lesiones no segmentarias. Otro ejemplo es la enfermedad de Darier segmentaria de tipo 2. En Venezuela se descubrió a una paciente con enfermedad de Darier y con una intensa afectación segmentaria sistematizada. Ahora les presento a una niña de cinco años que desde los cinco meses de vida padecía la enfermedad de Hailey-Hailey en una zona segmentaria, pero no en zonas normales. Sin embargo, la madre y

la abuela de la niña tenían la enfermedad de Hailey-Hailey ordinaria. Ahora les muestro otro ejemplo, que corresponde a la poroqueratosis diseminada superficial actínica. Esta paciente tenía lesiones diseminadas y además una disposición lineal en la pierna derecha. Existe superposición de ambos procesos porque la poroqueratosis superficial es una enfermedad autosómica dominante de la piel. Hemos encontrado 14 casos en la bibliografía en los últimos 50 años, y en 9 de ellos los familiares presentaban lesiones no segmentarias, lo que significa, que en efecto, la poroqueratosis lineal se puede considerar simplemente como una afectación segmentaria de tipo 2 superpuesta a un fenotipo ordinario. Pero hay que ser cuidadoso. Me estoy refiriendo a la dermatología pediátrica y en los niños podrán ver poroqueratosis lineal, pero no poroqueratosis diseminada. Hay que esperar 30 ó 40 años hasta que aparezca la poroqueratosis actínica. Quizá, en un turista alemán que venga a España aparecerá antes como consecuencia de la acción del sol.

Les presento otro caso, de un paciente afectado de múltiples hamartomas foliculares basaloides y diseminados, un tumor semejante al carcinoma basocelular, pero diferente de él. Se trata de una lesión benigna, que puede corresponder a una afectación segmentaria de tipo 2.

Ahora pasaremos al problema de las manchas gemelas. Las manchas gemelas se deben a la pérdida de heterocigosidad y es un fenómeno muy conocido en botánica. Aquí pueden ver una hoja del tomate que tiene manchas gemelas. Este es un ejemplo de las manchas gemelas alélicas en el locus del gen responsable del color verde del tomate. Se produce un cruzamiento somático para originar dos células homocigotas distintas. Esta es una célula doblemente heterocigota, y merced al mecanismo de la recombinación somática o cruzamiento poscigótico, se desarrollan dos células homocigóticas. Aquí pueden ver la flor del dragón, una flor heterocigótica, que durante la embriogénesis puede experimentar un cruzamiento somático que dé origen a manchas gemelas. De la misma forma, es posible inducir este fenómeno en plantas con cafeína. Sin embargo, al parecer, no es posible, afortunadamente o por desgracia, en los seres humanos. Pero aquí les muestro ejemplos de manchas gemelas en varones con nevus telangiectásico. Se observa el mismo fenómeno en el síndrome de Proteus con sobrecrecimiento del brazo y presencia de un nevus epidérmico. Los dedos de los pies también son más grandes, pero en la cara no hay hipercrecimiento, sino una hipoplasia definida. Por tanto, en el síndrome de Proteus se puede producir el fenómeno de las manchas gemelas. Sin embargo, también hay manchas gemelas no alélicas. ¿Qué significa esto? En una célula concreta, puede haber doble heterocigosidad en el sentido de que dos locus diferentes estén afectados en los cromosomas correspondientes. Y de nuevo, mediante el mecanismo de cruzamiento somático, se pueden formar dos células homocigóticas diferentes. Un posible ejemplo de ello en los seres humanos es la facomatosis pigmentovascular. La facomatosis pigmentovascular constituye un fenotipo bien conocido, pero debo referirme a otro menos conocido, que corresponde a la facomatosis pigmentoqueratósica. Creo que es muy probable que las investigaciones moleculares confirmarán que la facomatosis pigmentoqueratósica obedece a un fenómeno de manchas gemelas.

Para terminar mi exposición, me gustaría hablar de una forma extraña de mosaicismo, descubierta por los genetistas. En varios informes se han publicado casos de

nevus sebáceo como rasgo familiar con afectación de distintas generaciones. ¿Cómo es posible esto en una mutación autosómica letal? Puede ocurrir cuando aplicamos el concepto de la herencia paradominante. Esto indica que, como norma, los heterocigotos no están afectados, por lo cual el gen se puede transmitir de generación en generación de una manera perceptible. Sólo cuando al principio de la embriogénesis se pierde la heterocigosidad, entonces se produce una afectación en parches o lineal. Un ejemplo de ello es el síndrome de Sturge-Weber y otro, en mi opinión, sería el nevus telangiectásico lateral. Es una simple cuestión geográfica que el nevus telangiectásico se localice en un lugar o en otro. Si piensan en el hecho de que las manchas gemelas indican pérdida de heterocigosidad, no es una casualidad que las lesiones que pueden ser componentes de este fenómeno también experimenten el de la herencia paradominante. Muchas gracias por su atención.

DISCUSIÓN

Dr. Zambrano: Dr. Happle, creo que esta vida es un mosaico bellísimo, por lo que podemos ver aquí. Nos ha dicho que la hipomelanosis de Ito se puede encuadrar dentro de los mosaicismos genómicos de mutaciones letales. En el hospital Niño Jesús de Madrid, donde trabajo, hicimos una revisión hace dos o tres años de 21 casos de niños catalogados de hipomelanosis de Ito y que como mínimo tenían dos o más lesiones hipocrómicas que seguían la distribución en líneas de Blaschko. Según está descrito en la bibliografía, entre el 60 y el 90% de estas hipomelanosis pueden acompañarse de manifestaciones extracutáneas. Nosotros solamente las hemos observado en tres niños, lo que corresponde a un 14%.¿Siempre que encontremos lesiones hipopigmentadas que sigan más de dos líneas de Blaschko debemos hacer estudios generales para descartar estas manifestaciones extracutáneas?

Prof. Happle: Lo que dice coincide con un gran estudio estadounidense publicado en Archives of Dermatology hace unos años. Sus autores observaron que en la mayoría de los pacientes con hipomelanosis de Ito solo estaba afectada la piel. Cuando se dice que en la bibliografía el porcentaje de hipomelanosis de Ito asociado con anomalías extracutáneas es del 60-90%, estoy convencido de que se trata de un sesgo de investigación. Cuando se dice que el 10 ó 20% muestra afectación extracutánea, se equivocan de nuevo, porque la hipomelanosis de Ito no existe como entidad. Se trata solo de un signo cutáneo que anuncia mosaicismo, pero hay quizá más de 100 formas distintas de mosaicismo. Por tanto, se debe considerar el estado genético del mosaicismo para determinar los porcentajes.

Dr. Zambrano: Nosotros elegimos nuestros casos precisamente de niños que tenían manchas blancas

Prof. Happle: Usted ha mencionado el término nevus acrómico y en mi opinión el nevus acrómico es lo mismo que la hipomelanosis de Ito. ¿Está de acuerdo?

Dr. Zambrano: Sí

Dra. Ferrer: En caso de un paciente con una neurofibromatosis segmentaria, ¿hay algún rasco clínico que prediga que sus hijos vayan a padecer la forma sistematizada de la neurofibromatosis?

Prof. Happle: En la bibliografía hay varios casos clínicos caracterizados por afectación segmentaria en la generación de los padres y una afectación diseminada simétrica y difusa en la generación posterior. Tengo la impresión de que cuando la afectación segmentaria está presente en la cabeza, por ejemplo, entonces el riesgo de mosaicismo gonadal y de NF1 es mínimo, pero cuando están afectados el tronco, los flancos, las ingles o una pierna, las probabilidades son mayores. En resumen, diría que en la neurofibromatosis segmentaria el riesgo es mayor que en la población general, pero no demasiado elevado.

Dra. Estrats: ¿Por qué hay coincidencia entre las facomatosis pigmentovasculares y las pigmentoqueratósicas cuando las estirpes celulares son tan distintas?

Prof. Happle: En las manchas gemelas no alélicas, los genetistas de las plantas y de *Drosophila* sostienen que debe haber en la vecindad de un cromosoma concreto dos locus génicos diferentes responsables de estas manchas. Ya se dijo esto en los años 30 en el caso de *Drosofila.*

Dr. Fonseca: Algunos genetistas creen que la genética tendrá un auge enorme en la dermatología. ¿Cuál es su opinión?

Prof. Happle: Creo que estaremos de acuerdo en que está aumentando la importancia del mosaicismo funcional. En un futuro, cada vez estará más claro que el mosaicismo funcional también se produce con genes autosómicos. Tal vez, se observe mosaicismo autosómico funcional en la piel humana, pero no conozco ningún ejemplo. ¿Conoce usted alguno?

Dr. Fonseca: Por ejemplo, se piensa que en algunos tipos de vitíligo podría haber un mosaicismo funcional. Lo mismo ocurriría en algunas formas de pitiriasis rubra e incluso en algunos procesos infecciosos de localización muy peculiar.

Prof. Happle: Estoy de acuerdo. Por ejemplo, en el piebaldismo hay hipopigmentación.

Dra. García Bravo: Me ha interesado mucho lo que ha dicho sobre las afectaciones segmentarias de enfermedades autosómicas dominantes, que se explican por la pérdida de heterocigosidad. Nos ha hablado de la neurofibromatosis segmentaria y de algunas formas localizadas de esclerosis tuberosa. Pienso que hay otras enfermedades genéticas en lo que esto puede ocurrir, por ejemplo, en algunas formas de epidermólisis ampollosa pretibial o incluso en la *aplasia cutis congénita.*

Prof. Happle: En el caso de la *aplasia cutis congénita*, no estoy seguro de que haya una pérdida de heterocigosidad. También ha mencionado la epidermólisis ampollosa y debo subrayar que existe también otro mecanismo. Cuando veamos una zona en parches o una zona lineal de piel no afectada tenemos que pensar en la posibilidad de pérdida de homocigosidad en el trastorno recesivo.

Pregunta: ¿Puede tener un paciente hijos con esclerosis tuberosa si como única manifestación presenta angiofibromas múltiples en la cara?

Prof. Happle: Si se trata de una afectación bilateral, se puede producir una tuberosclerosis leve y, más tarde, se pueden desarrollar o no otras manifestaciones. Hay mutaciones que dan como resultado una afectación leve y otras una afectación grave. Dada la diferente expresividad del gen puede que un paciente simplemente tenga angiofibromas y ninguna otra manifestación de tuberosclerosis, sin suponer que se trata de un mosaicismo.

PRESENTACIÓN

A continuación, el profesor Rudolf Happle nos hablará de la alopecia areata y de sus posibilidades terapéuticas.

CONOCIMIENTOS ACTUALES Y ASPECTOS FUTUROS DE LA ALOPECIA AREATA

DR. HAPPLE

Dividiré mi conferencia sobre la alopecia areata en dos partes. En la primera me referiré a las características clínicas y a la inmunoterapia, mientras que en la segunda hablaré no de mi trabajo, sino del de mis colaboradores. Comenzando por las manifestaciones clínicas, ustedes saben que el pelo puede crecer de color blanco y en todo el mundo está presente el mito de que el estrés psicológico, las conmociones o los mensajes relacionados con la muerte ponen blanco el cabello, y esto no es verdad. En mi opinión la alopecia areata no tiene que ver con el estrés psicológico. Cuando el pelo vuelve a crecer espontáneamente, lo hace en patrones concéntricos y piensen en la posibilidad de un factor que se disemina en anillos concéntricos en una lesión de alopecia areata. Por otro lado, las uñas son más finas que en la psoriasis y tienen una consistencia de papel de lija. Otro signo muy típico, pero no patognomónico, es una lúnula con manchas rojas. En ocasiones excepcionales se ven también estas manchas en la psoriasis, pero son muy características de la alopecia areata. Por tanto, cuando tratemos a un paciente con alopecia areata y queramos establecer el pronóstico siempre tendremos que observar las uñas. Si hay afectación ungueal, el pronóstico será peor.

Se trata, sin duda, de una enfermedad autoinmunitaria, con infiltrados de linfocitos peribulbares e hinchazón de los ganglios linfáticos regionales. Estoy absolutamente convencido de que el tratamiento con corticosteroides por vía general es completamente inútil, incluido el tratamiento en pulsos. La respuesta a la ciclosporina A es científicamente interesante, pero no es útil desde un punto de vista práctico porque el tratamiento continuo con este medicamento es imposible por razones evidentes. Existe una asociación entre la alopecia areata y la inmunodeficiencia porque sabemos que los niños afectados de trisomía 21 padecen inmunodeficiencia. Otro argumento es la existencia de infiltrado peribulbar de células T. También hay acumulación intrabulbar y peribulbar de células de Langerhans. Existe también una expresión anormal del antígeno de MHC en el folículo piloso y, naturalmente, también hay que señalar la respuesta a la inmunoterapia por vía tópica. No obstante, al contrario de otras enfermedades autoinmunitarias, el folículo piloso nunca está destruido. Les muestro ahora una diapositiva de inmunotinción de las células de Langerhans en un cuero cabelludo normal, en el que no se ven células de este tipo. Las células de Langerhans están implicadas en las reacciones inmunitarias mediadas por las células T y ello explica por qué se encuentran células de Langerhans en esta re-

gión. En los pacientes con alopecia areata es frecuente observar el fenómeno de Renbök, que es lo contrario del fenómeno de Köbner. Se ha comprobado que en pacientes con psoriasis y alopecia areata comienza a salir el pelo en las placas de psoriasis, y lo mismo ocurriría con la dermatitis seborreica.

Ahora consideraremos el problema del tratamiento. En mi opinión, sólo hay tres tratamientos eficaces. El primero sería la administración de corticosteroides por vía general, pero no es posible. Los esteroides por vía tópica constituyen un tratamiento de tipo placebo, ya que no tiene efecto en términos prácticos, aunque se los administramos a muchos pacientes. El tratamiento con PUVA es eficaz. Sin embargo, cuando el proceso alcanza un estadio la luz UV no consigue que siga creciendo el pelo, aunque no se puede decir que este tratamiento no sea útil. En nuestra opinión, el mejor tratamiento es la inmunoterapia por vía tópica y nosotros usamos difenol ciclopropanona o difenciprona o dibutiléster del ácido escuárico. En principio, la tasa de respuestas, los resultados y los efectos secundarios son los mismos con ambos medicamentos. En los tres primeros meses el paciente puede responder de forma diferente a la medicación, por lo cual hay que cambiar de dosis. Con respecto al tratamiento de la alopecia areata, debo decir con modestia que Europa va unos 15 años por delante de los Estados Unidos. No sé el motivo, pero es así. El tratamiento continuo consigue un recrecimiento prologando, por supuesto no en todos los pacientes. Sólo les estoy mostrando los buenos resultados. El 50% de los enfermos con alopecia areata no responden satisfactoriamente, ya que el crecimiento de pelo es insuficiente o nulo. Sin embargo, es posible un tratamiento prolongado durante 10 años o más. Sabemos que las zonas más extensas mejoran menos y que la duración de la alopecia areata antes de iniciar el tratamiento puede ser importante. Ya he mencionado la trascendencia de la presencia o ausencia de alteraciones ungueales. Otro factor es la edad de comienzo, pues los niños responden menos que los adultos. Un hecho interesante es el fenómeno del enrocamiento, un término del ajedrez. El rey y la torre cambian de posición, lo que significa que al administrar el tratamiento sale el pelo en otras zonas diferentes de las que se aplicó. Hoy día, en el año 2000, les diré que en el 1% de los pacientes con alopecia areata se produce este fenómeno, aunque no sabemos la causa. Si llegásemos a conocerla sabríamos explicar cómo actúa el tratamiento.

Esta diapositiva que les muestro les debe recordar que no existe tratamiento para los niños. Este es un mensaje amargo. Estamos tratando en Marburg a niños mayores de 10 años. Hasta hace tres años, el límite de edad era de 15 años, y ahora lo hemos reducido a diez. Sin embargo, no tratamos a niños pequeños y no lo hacemos simplemente por razones médico-legales. Por ejemplo, en el Reino Unido se trata a niños de tres años, pero en Alemania no podemos. Por ejemplo, en nuestro país está de moda dar cinc, e incluso muchos dermatólogos creen en el cinc o en la antralina. Pero cuando se realiza un estudio controlado, no se aprecian verdaderos efectos del tratamiento. En cuanto a los efectos secundarios de la inmunoterapia por vía tópica hay que informar al paciente de la posibilidad de que se hinchen los ganglios linfáticos regionales. Esto es normal en la reacción de hipersensibilidad de tipo tardío. Sin embargo, un efecto realmente adverso es la propagación del eccema en forma de lesiones de tipo eritema multiforme. Este podría ser un motivo para interrumpir el

tratamiento y por ello estamos empleando dos alérgenos de contacto distintos. En Alemania, el tratamiento está reservado fundamentalmente a los centros que tratan a un gran número de pacientes. Cuando el enfermo duerme de lado, el eccema se puede propagar de la cabeza al brazo, pero si se usan pijamas de manga larga el problema puede evitarse. Con la inmunoterapia por vía tópica parece que se produce una ligera depresión del sistema inmunitario. Pero el efecto secundario que más nos preocupa es la hiper o hipopigmentación en combinación con la denominada discromía en confeti. El riesgo de este efecto secundario es especialmente elevado en pacientes con una piel oscura, por lo cual estos enfermos deben recibir información sobre el riesgo de trastornos pigmentarios. Estos son los efectos adversos y, naturalmente, el paciente debe firmar un consentimiento informado y es preferible consultar a un comité de ética antes de aplicar el tratamiento. En nuestro país, la mayoría de los comités de ética lo aprueban teniendo en cuenta que no existe otro tratamiento eficaz para la alopecia areata.

En cuanto a la alopecia areata en los animales, se han elaborado modelos animales de caballos, perros, ratones y ratas. La alopecia areata de los ratones es muy parecida a la de los seres humanos. Hay presencia perifolicular e intrafolicular de células CD8 +, incluso con más intensidad en la alopecia areata del ratón no tratada. Una vez que se trataron los folículos de los ratones, las células CD8 + desaparecieron. Se ha dicho que hasta ahora se había infravalorado la importancia patogénica de las células CD8 + en los seres humanos. Para ser sincero, hace 15 ó 20 años estaba muy impresionado por la presencia de células CD4 +, pero las células CD8 + no son simplemente células supresoras. Son células citotóxicas y aparentemente tienen un papel decisivo en la alopecia areata de los ratones. Es probable que ocurra lo mismo en la alopecia areata humana. Se ha obtenido otro modelo interesante trasplantando injerto de piel de un ratón alopécico a pequeños ratones que no padecían alopecia areata y se ha conseguido inducir la enfermedad en estos últimos. En un interesante estudio se ha obtenido un anticuerpo contra el antígeno de la membrana de los linfocitos denominado CD4 V10 en la alopecia areata. Aquí pueden ver el gen y la estructura del CD4 V10 en comparación con el CD4 44 S normal, y observarán el mínimo cambio de la estructura. También hay que decir que el anticuerpo neutralizante CD4V10 puede inhibir las reacciones de hipersensibilidad de tipo tardío. Esto es interesante porque, quizá, la alopecia areata también puede ser inhibida por un anticuerpo anti-CD4 V10. En este modelo de ratones, al administrar este anticuerpo a aquellos que presentaban alopecia areata el pelo volvió a crecer. Al analizar la biopsia en estos mismos ratones tratados con el anticuerpo pueden ver que no hay células CD8, ni tampoco MHC. El anticuerpo anti-CD4 V10 disminuye la expresión de las células CD4 t CD8 y de MHC1. Sabemos que la expresión de estas células es importante para la migración e infiltración de los linfocitos en las lesiones dérmicas, por lo que pensamos que este anticuerpo inhibe la emigración de células CD8 + de los vasos sanguíneos en dirección a los folículos pilosos. Como es lógico, este tratamiento no se podrá aplicar inmediatamente a los seres humanos, pero hay esperanzas de que el futuro conozcamos mejor la alopecia areata y encontremos tratamientos más específicos porque la inmunoterapia por vía tópica es una modalidad bastante inespecífica.

Para terminar mi conferencia les mostraré diapositivas de un trabajo todavía no publicado. Se trata de un estudio de alopecia areata en ratones, tratados por vía tópica con tacrólimo FK 506. Este fármaco se está investigando en los seres humanos y ha tenido éxito en los ratones. Aquí pueden ver el mismo ratón algunas semanas después del tratamiento con tacrólimo y observarán que el pelo ha vuelto a crecer. Por ahora, no sabemos si se conseguirán los mismos resultados en los seres humanos. Sin embargo, es interesante comprobar que el tacrólimo funciona en la alopecia areata de los ratones.

DISCUSIÓN

Dra. Sánchez Pedreño: Tras agradecer al profesor Happle su magnífica exposición quería preguntarle si, desde un punto de vista clínico, se puede definir el perfil de los pacientes que inicialmente responden a la inmunoterapia pero que posteriormente se vuelven resistentes.

Dr. Happle: Lo primero que debo decirle es que tanto en España como en Alemania los especialistas de medicina interna suelen emprender grandes investigaciones para buscar la causa de la alopecia areata. Nosotros simplemente analizamos los parámetros sanguíneos para controlar los posibles efectos secundarios. Cuando las uñas están afectadas, se trata de un signo desfavorable. Como es obvio, la alopecia areata universal responde mucho peor que la forma en parches. Sin embargo, teniendo en cuenta que estamos hablando de un tratamiento todavía no aprobado solemos tratar a los pacientes más graves y, para ser sincero, no contamos con buenos parámetros para predecir si el paciente continuará mejorando. A menudo comprobamos que, al principio, los pacientes responden favorablemente y que luego se vuelve a caer todo el pelo. También debo decirle que con el tratamiento prolongado es normal que se formen pequeñas zonas sin pelo.

Dra. Ortega: En su amplia experiencia, ¿ha observado el fenómeno de enrocamiento en la uña?

Dr. Happle: Estaría inclinado a decirle que no hay efectos a distancia de la inmunoterapia por vía tópica en las uñas. Sin embargo, tengo algunas dudas porque nunca lo he controlado. Simplemente, creo que no puede haber ningún efecto porque en la mayoría de los pacientes se produce crecimiento de pelo homolateral después del tratamiento unilateral. Esto demuestra con claridad que el efecto fundamental es un efecto tópico. No obstante, no se puede excluir del todo un efecto general. Por motivos prácticos, creo que no es posible tratar las uñas aplicando el alergeno de contacto en el cuero cabelludo. También estamos tratando las cejas y, desde hace un año en cooperación con nuestros oftalmólogos, las pestañas. Siempre he sido reacio a tratar los párpados con un alergeno de contacto, pero nuestros resultados parecen favorables. Sin embargo, desaconsejaría a los dermatólogos que tratasen las uñas o los párpados con alergenos de contacto. Además, creo que el tratamiento no se debe administrar de una manera esporádica.

Pregunta: ¿A qué atribuye la desaparición de la expresión de MHC1 en el bulbo folicular en los ratones o en los pacientes tratados con inmunoterapia por vía tópica?

Dr. Happle: Comenzaré diciendo que no hay antígenos de MHC en la región del bulbo ni en la región infrabulbar del folículo piloso. Pienso que los resultados indican que la expresión anormal de estos antígenos de MCH en las estructuras inferiores del folículo piloso constituye un fenómeno secundario al ataque de las células CD8.

Pregunta: Si la expresión de MHC es un fenómeno secundario, esto plantea todavía más dudas con respecto a cuál es el fenómeno primario.

Dr. Happle: Esta es la cuestión esencial. No sabemos todavía cuáles son los antígenos atacados por las células CD8 y CD4, ni tampoco conocemos el antígeno en el folículo piloso. Todavía nos encontramos en la Edad Media de la investigación de la alopecia areata y espero que se identifique el antígeno igual que ha ocurrido con los antígenos del melanoma.

Pregunta: ¿El aumento de la expresión de TGC puede regular la apoptosis en el folículo?

Dr. Happle: Creo que es posible, pero entonces debemos desarrollar un anticuerpo que podamos emplear en estos ratones para obtener un tratamiento experimental que se pueda aplicar a esta especie y luego a los seres humanos. Por lo que se refiere a la alopecia areata, se está empezando a comprender que es mejor investigar con estos ratones que con seres humanos. Creo que los experimentos con animales se pueden hacer con más facilidad en los países católicos que en los países protestantes.

Pregunta: ¿Por qué atribuye tanta importancia a las células CD8 y no a las CD4?

Dr. Happle: En este modelo de alopecia areata en ratones las células CD8 + representan el componente preponderante del infiltrado perifolicular e intrafolicular. Este es el motivo de que me muestre tan interesado por las células CD8 +, pero, sin duda, las células CD4 + son también importantes.

Dra. García: ¿Considera práctico hacer biopsias de uñas en algunos pacientes?

Dr. Happle: Lo primero que me gustaría decirle es que, por desgracia, no comprendo el mecanismo de la alopecia areata, pero espero que antes de morir otros responderán a las numerosas cuestiones planteadas. Siempre he dudado de la conveniencia de realizar biopsias ungueales por el temor de destruir algunas estructuras. Otros las han hecho y han encontrado infiltrados linfocíticos ¿ha hecho usted biopsias de uñas?

Dra. García: Las hemos hecho en algunos casos, pero mi pregunta es si la biopsia de uñas puede aportar alguna información nueva.

Dr. Happle: No lo creo porque al examinar la situación clínica se puede ver si la uña está afectada o no. Creo que el examen histopatológico de las uñas tiene solo importancia teórica.

Robert Baran: Solo un minuto para decir que en las uñas de lija idiopáticas podemos descartar un liquen plano o una psoriasis.

Dr. Happle: Tienes razón, Robert. Está claro que una biopsia ungueal puede ayudar a diferenciar entre el liquen plano y la alopecia areata; quizá en mi próxima vida haga biopsias de las uñas.

Pregunta: Un problema práctico importante es el de los niños con alopecia areata grave. Nosotros hemos observado que a veces la biotina es útil, incluso el peróxido de benzoílo. ¿Cuál es su opinión?

Dr. Happle: En los niños muy pequeños, con bastante frecuencia prescribo un tratamiento de tipo placebo. ¿Utilizan el peróxido de benzoílo por vía tópica? Deben realizar un estudio para comprobar si consiguen recrecimiento unilateral, pero no se lo recomiendo porque se darán cuenta de que no hay efecto unilateral. En Alemania, se prescribe antralina se da con gran frecuencia. Nunca se puede inducir un efecto unilateral con tratamiento unilateral con antralina, por lo que prefiero el peróxido de benzoílo, ya que sus efectos secundarios son menores que los de la antralina. Otro ejemplo sería el del tratamiento tópico con corticosteroides. En mi opinión, hay que elegir la hidrocortisona más ligera para tratar la alopecia areata porque con un corticosteroide potente sólo se pueden producir efectos secundarios y no el recrecimiento del pelo. Por supuesto que receto hidrocortisona y también cinc, porque ahora en Alemania todo el mundo cree en el cinc. En Estados Unidos se administra minoxidil porque allí creen en este medicamento. En mi opinión, el minoxidil no tiene ningún efecto en la alopecia areata.

Dra. Hernández: ¿Qué porcentaje de pacientes responden a la inmunoterapia? ¿qué porcentaje recidiva? ¿cuál es la duración media de la respuesta?

Dr. Happle: La tasa de respuestas depende del grupo de pacientes tratados. Al principio, cuando tratábamos sólo la alopecia total o casi total, los resultados eran peores. Cuando se trata la pérdida de cabello por zonas hay que excluir la posibilidad de un recrecimiento espontáneo; entonces, la tasa de respuestas es mucho mayor del 50%. Por otro lado, debo decir que al menos la mitad de los pacientes con afectación grave no responden de manera satisfactoria. Desde un punto de vista teórico, serían aquellos enfermos que deben suspender el tratamiento, pero en la práctica estas personas son las que más desean proseguir con la medicación.

Pregunta: En relación con la difenciprona, ¿aplica algún tratamiento después de la repoblación o lo interrumpe?

Dr. Happle: Nosotros informamos a casi todos lo pacientes de que, en principio, el tratamiento se debe mantener mientras persista el mecanismo de la alopecia areata. Cuando el pelo vuelve a crecer completamente, procuramos alargar los intervalos a dos o tres semanas. En algunos pacientes es posible suspender el tratamiento, pero interpretamos esto como una remisión espontánea, ya no creemos que la inmunoterapia por vía tópica llegue a curar al enfermo.

Pregunta: ¿Tiene experiencia en tratar con difenciprona a pacientes con alopecia areata de la barba?

Dr. Happle: Nunca he aplicado difenciprona en la barba. En la población autóctona de Alemania simplemente recomiendo que se la afeiten. No obstante, como ustedes saben, en nuestro país hay población musulmana y cuando decimos a un musulmán que tiene que afeitarse la barba, la reacción es espantosa. Quizá en la población musulmana de Alemania o en la población de Arabia Saudí quepa la posibilidad también de tratar la barba. Considero que, al igual que la barba, la aplicación en los párpados es peligrosa. En conclusión, no recomendaría tratar la región de la barba.

Pregunta: ¿Puede considerarse el estrés como un factor desencadenante?

Dr. Happle: La alopecia areata en una mujer joven o en un niño puede tener consecuencias emocionales catastróficas. No hay indicios de que el estrés psicológico

influya en el crecimiento del pelo, pero la gente, los medios de comunicación y los psicólogos creen que el estrés psicológico puede inducir la alopecia areata y, más aún, piensan que el tratamiento psicológico, el tratamiento psicosomático e incluso el psicoanálisis consiguen el recrecimiento del pelo. Es evidente que el pelo puede crecer con tratamiento psicológico, pero esto sólo demuestra que dicho tratamiento no inhibe el recrecimiento espontáneo. Ningún estudio ha demostrado el más mínimo efecto del tratamiento psicológico, pero puede ser importante prestar apoyo psicológico para enfrentarse con esta enfermedad tan repulsiva. Un buen psicólogo puede ser útil, pero pienso que un dermatólogo nunca debe enviar al paciente a un psicólogo ni a un psiquiatra con la finalidad de que vuelva a crecer el pelo

AVANCES EN CIRUGÍA DERMATOLÓGICA

TIMOTHY ROSIO

Chairman:
Salvio Serrano
José C. Moreno Giménez

PRESENTACIÓN

Para mí es una satisfacción presentar al Doctor Timothy Rosio, que es profesor de dermatología y cirujano. El profesor Rosio enseña dermatología y cirugía plástica dermatológica facial. Es un experto en láser y en cirugía reparadora facial. La primera de sus exposiciones abordará fundamentalmente la cirugía del labio.

AVANCES EN CIRUGÍA DERMATOLÓGICA I

DR. ROSIO

CIRUGÍA PERIBUCAL Y DE LOS LABIOS

En primer lugar, muchísimas gracias por la invitación a Sevilla y a esta conferencia con ponentes tan distinguidos. La reconstrucción de los labios es algo que me interesa mucho, así como la de otras partes de la cara. Hablaré de los distintos métodos para reconstruir el labio y de mi modalidad preferida. El labio posee una estructura en tres capas: la piel, los tejidos subcutáneos y el músculo, y la capa submucosa. Si consideramos la estructura subyacente e imaginamos los labios y la zona peribucal como una rueda, veremos los radios, que corresponden a los músculos elevadores, los depresores y el risorio, y en la parte central, el músculo orbicular en el círculo interno, con el bermellón completando el cuadro. El desequilibrio en cualquiera de esas direcciones distorsiona la cara y la función. El aporte sanguíneo procede sobre todo de la arteria carótida externa, que da origen a las arterias labiales inferior y superior, que se continúan hasta la arteria angular. Por lo que se refiere a las estructuras nerviosas, en esta región se encuentran el nervio infraorbitario y descendiendo ligeramente medial, el nervio mentoniano. Las intervenciones quirúrgicas se realizan con anestesia local, administrando una pequeña cantidad en los ángulos de la boca. De esta forma se bloquean ambos nervios con gran eficacia, rapidez y escasas molestias. Empleo este método en los niños, a partir de los 4 ó 5 años de edad. La inervación motora obviamente procede del 7º par, extendiéndose por debajo de la carótida. En cirugía, es particularmente importante respetar el área que se encuentra por encima de la mandíbula, controlando los depresores, pues son muy superficiales.

Resulta esencial cubrir la piel del labio y de las estructuras subyacentes para alinear el interior de la boca, proporcionar sensibilidad y conseguir una función de tipo esfínter, que requiere un diámetro suficiente de la boca para la abertura, así como un surco labial. Algunas reconstrucciones consiguen que la superficie parezca más normal, pero sin un surco labial, la masticación y el habla resultan muy difíciles. Cuando consideramos la estética resulta útil separar el labio y sus zonas circundantes en subunidades. Podemos observar una unidad o subunidad lateral, o una subunidad medial y las uniones establecidas por los pliegues mesolabiales y nasolabiales, y

también por el surco mentoniano. Se deben tener en cuenta el borde del labio y las líneas relajadas de tensión cutánea.

Hay varias estrategias para clasificar los defectos y escoger los colgajos u otros tipos de reconstrucciones que sean más eficaces desde el punto de vista estético. Podemos considerar la localización, el tamaño, el área afectada, la forma del defecto y sus proporciones con respecto al resto de unidad o subunidad anatómica. Hay que considerar también las capas de tejido implicadas y el tipo de asimetría o de distorsiones de las estructuras. En algunos casos, que luego les mostraré, la hipertrofia puede mejorar con intervención quirúrgica o liposucción. Mi preferencia particular para el tejido de donante en la reconstrucción labial es la piel del labio adyacente antes que la piel del labio contrario, es decir, piel de la mejilla adyacente antes que colgajos más distantes. El fundamento es que hay que equiparar la textura y el color, así como el grosor, con objeto de recolocar la piel. En último término, si uno se siente muy presionado, se puede colocar un injerto.

Al clasificar nuestras reparaciones, podemos considerar una serie de categorías: las que implican predominantemente al labio, las que se relacionan con el tipo de colgajo (solo cutáneo o una combinación de varias capas, o simplemente mucoso) y las que se refieren al movimiento y al aporte vascular. Algunas de las reconstrucciones de mayor tamaño dependen del aporte vascular específico, con el que se debe estar familiarizado; en algunos casos hay que hacer por adelantado un estudio Doppler para estar seguros de no suprimir el aporte sanguíneo. Si el defecto se encuentra una zona más central, es muy práctica una plastia en A-T con la base situada a lo largo del bermellón, además relativamente fácil de realizar. Sin embargo, cuando el defecto empieza a afectar al bermellón, hay que considerar un segundo colgajo, ya que en caso contrario se produciría un desequilibrio. En particular en los varones, es importante no dañar los folículos pilosos, pues ello causaría alteraciones de la barba. Si se socava demasiado superficialmente, se puede dañar el plexo dérmico y producir una necrosis de estos colgajos cutáneos. En general, el avance de estos tejidos resulta más difícil porque el borde libre del labio tiende a retraerse; habitualmente, provoco la eversión del labio con sutura o ganchos cutáneos y con un dedo en el interior del surco labiogingival. Se pueden colocar suturas en el interior de la boca que se acaban disolviendo y liberan la tensión del borde libre, lo que impide en cierta medida la retracción. Hay que intentar evitar los ángulos oblicuos u horizontales. También se pueden combinar los colgajos en plastia en A-T con otros, como, por ejemplo, un colgajo de avance creciente perialar, es decir, un colgajo en media luna. Aquí les muestro el caso de un paciente que había perdido una parte importante del labio. Para muchos resulta atractivo intentar conservar el tejido anormal y avanzar justo hasta la porción que les señalo, pero no se lo recomiendo. Aparte de que es probable que se desarrolle un segundo cáncer en esta zona, la irregularidad de la tracción puede provocar una asimetría.

Para los colgajos de avance mucoso les aconsejo socavar más de lo que consideren necesario hasta llegar cerca del surco labiogingival. En algunos casos se puede hacer también una frenulotomía, cortando el frenillo labial para proporcionar mayor extensión. Se puede emplear un colgajo local para zonas pequeñas y centrales en algunos casos, pero en caso de zonas más grandes o localizadas excéntricamente se

debe sustituir toda la unidad. También les recomiendo crear una mayor eversión y colocar su sutura en una zona más profunda con el fin de recrear una línea o un pliegue blanco, ya que es más estético.

Los defectos en la subunidad lateral son más problemáticos a medida que crecen. Como es natural, no podemos cerrar esta unidad con una plastia en A-T desde un punto de vista estético y funcional. En este caso opto por realizar un colgajo de avance creciente perialar. Debemos recolocar el tejido lateralmente y un poco inferior, pero con no demasiada tensión inferior para no tirar del borde libre del labio. La línea debe ser lo suficientemente larga para alcanzar la distancia completa, lo que es muy útil en este tipo de cierres. En especial en los pacientes de edad avanzada es importante advertir, cuando se hacen incisiones grandes, que la falta de apoyo puede producir un ectropión. Sin embargo, no es la longitud de la línea sino su ubicación lo que resulta crucial para que el procedimiento sea discreto. Un tercer aspecto que compartirán conmigo es que esta piel que les muestro es mucho más gruesa que la piel del lado superior. Es necesario adelgazar esta zona para obtener un cierre estético, ya que de lo contrario se formarían bultos y engrosamientos. Por otro lado, la colocación del colgajo alrededor de esta curva debe ser particularmente profunda. Hay que crear una línea de incisión un poco más profunda de lo previsto y colocar una sutura dérmica, para que durante el proceso de cicatrización esto no se levante. Con el colgajo de avance creciente perialar la línea de incisión se asemeja a la línea de los pliegues naturales, y la piel donante es relativamente móvil. Una limitación relativa, que no es grave, es que se puede producir cierta asimetría del surco nasolabial.

En ocasiones se observa neovascularización y enrojecimiento, que se pueden tratar con laserterapia superficial. En un principio se podría emplear una plastia en A-T convencional aunque lo más indicado sería un colgajo de avance cutáneo de tipo perialar. Una vez más, es la ubicación de la línea de incisión la que contribuye al aspecto estético del resultado final.

En el caso que les muestro de un paciente con un defecto en el lado de la nariz resulta oportuno un colgajo creciente amplio, más de lo que estaría previsto en un principio, con extensa socavación de la parte lateral de la mejilla y empleo de suturas de anclaje en la parte lateral de la nariz. Para defectos más grandes se debe sustituir toda la subunidad. La mujer que les muestro había sido tratada por algunos médicos de atención primaria, algo, que por desgracia, es cada vez más frecuente en los Estados Unidos. Había recibido corticosteroides, que evidentemente podían curar su dermatitis, pero realmente se trataba de un carcinoma basocelular que había destruido toda la zona. En estos casos utilizo cuatro colgajos: un colgajo nasolabial largo de base inferior, un colgajo de transposición perialar, un colgajo en rombo de base supralateral y un colgajo de avance mucoso. Hay que señalar que se puede conseguir un buen resultado estético y funcional, pero existe una tendencia a tirar del labio y hacerlo un poco más fino, tanto en su dimensión superior e inferior como anteroposterior. A continuación, les muestro una lesión vascular del labio superior, que sobresale hacia abajo. En este caso debemos seguir los mismos principios que les he mencionado antes. Era necesario extirpar parte del músculo orbicular. Como consecuencia de la hipertrofia de esta zona, había demasiada piel y quizá también dema-

siada mucosa. Arreglamos lateralmente el tejido y conseguimos un color y un contorno más normales con una buena simetría.

Trabajamos mucho con lesiones vasculares, y este es un caso de una mancha de nacimiento de color vino Oporto. Muchos de estos pacientes presentan una hipertrofia importante que hace protuberancia y puede interferir no sólo en la integración social, sino también en el lenguaje y la alimentación. En estos casos nuestra incisión se hace en la línea interior del bermellón de transición y en la mucosa para que no se vea ninguna cicatriz. La plastia en M, incluso cuando es pequeña, es muy útil en estos casos y a menudo se intenta cuando existe simplemente un gran defecto cutáneo que se desea cerrar. Muchas veces se produce más asimetría que al extirpar parte de músculo orbicular y reconstruir. La ventaja de la plastia en M es que se puede lograr el cierre sin atravesar el surco mentoniano. Sin embargo, cuando el tejido recibe poco aporte sanguíneo, puede optarse por la trasposición del labio, del inferior al superior o viceversa. En estos casos se puede medir la subunidad lateral contraria empleando una lámina o un molde de papel porque a veces existen distorsiones importantes. Midiendo el lado contrario se puede hacer una incisión justo debajo de la arteria, de gran espesor, de un colgajo con forma pentagonal. La ventaja de este tipo de colgajo es que se conservan intactas las distintas capas musculares con el fin de mantener la función de esfínter del labio. Incluso aunque podamos trasladar piel de la mejilla para rellenar el defecto o podamos cerrar moviendo los músculos de la mejilla, no mejorarán el lenguaje ni la alimentación y estéticamente la boca no será igual que antes. Pero este tipo de colgajo lo consigue. Si no se tiene tejido suficiente, se puede realizar también una plastia comisural. Esta es una incisión lateral con el avance de la mucosa para producir el bermellón. Esto no es tan eficaz como el colgajo de Abbe, pero contienen fibras del músculo orbicular y quizá partes de los músculos de suspensión laterales. Esta es una paciente mía con un tumor de células de Merckel que se había operado tres o cuatro veces antes de venir a mi consulta. Realmente se había destruido toda la unidad regional del labio superior. Al descubrir estos colgajos hay que tener cuidado con los nervios infraorbitarios y emplear un elevador perióstico para diseccionar lateralmente el periostio, y de este modo obtener más movilidad de las capas profundas de la piel de la mejilla. Estos colgajos son extremadamente voluminosos al principio, pero después de una reducción muy prolongada de la tumefacción durante casi un año empleamos una cánula de liposucción para reducir el tamaño de esta zona y conseguir reformarla. Lo ideal para las pequeñas reparaciones, algo menores que esta, es emplear una de tres reconstrucciones. Tales reconstrucciones nos permiten mantener el componente sensitivo y motor de los colgajos. Un ejemplo de ello es el colgajo del músculo triangular de los labios, en el que hay que diseccionar la estructura neurovascular y ubicar el colgajo. Podemos emplear también un colgajo de músculo orbicular para reconstruir tanto el labio superior como el inferior, utilizando uniones estéticas nasolabiales y labiodentales. Para ello diseccionamos cuidadosamente las estructuras neurovasculares y hacemos una incisión de la mucosa cerca del ángulo de la boca. En ocasiones se pueden producir asimetrías y cierta microstomía, que suele mejorar con fisioterapia. Como les he mencionado, es necesario conservar las estructuras neurovasculares para mantener las funciones motora y sensitiva. Cuando se emple-

an grandes colgajos para reconstrucciones, a menudo las líneas más largas pueden necesitar plastia en Z o plastia en W. Si se carece de bermellón, se puede emplear parte de lengua para sustituirlo aunque prefiero un colgajo de mucosa. En el proceso hay que tener en cuenta la estructura, la función y la estética, las tres partes del triángulo que se deben conservar en todo momento.

Muchas gracias al Dr. Rosio por su maravillosa exposición. También hay que felicitar al artista que ha hecho estos gráficos tan bellos. A mí me recuerdan a nuestras acuarelas antiguas de la Facultad de Medicina de Granada.

DISCUSIÓN

Dr. Rosio: La artista es una de mis más queridas amigas, Shirley Thomson, de Wisconsin, y algunos de ustedes que me han visitado allí han podido conocerla y han tenido la oportunidad de comprobar que es una persona tan encantadora como buena artista. Shirley empleó técnicas de pluma y tinta y algunas pinturas acrílicas para hacer estos dibujos.

Dr. Sánchez Hurtado: Aprovechando que el Dr. Rosio es también un experto en laserterapia quería hacerle una pregunta. En las queilitis actínicas crónicas normalmente se hacía la bermellectomía, la escisión del borde rojo labial, aunque últimamente se practica con menos frecuencia. ¿Prefiere esta técnica o el tratamiento quirúrgico con láser?

Dr. Rosio: Pienso en las capas no sólo en los láseres. Esto parece importante porque como dermatólogos tenemos una función trascendental frente a numerosos especialistas, como los médicos de atención primaria, que ahora están empleando el láser. Es absolutamente crucial diagnosticar antes de utilizar el láser. Creo que para las queratosis actínicas superficiales, la queilitis actínica, el láser es un instrumento más elegante para la estructura, la función y la estética.

Prof. Ocaña: ¿En los hemangiomas del labio inferior recurre exclusivamente al láser? Por otro lado, no sé si cuando hay un doble defecto del labio superior y del labio inferior con el ángulo comisural, se aprovecha el colgajo de Smith. Este es un colgajo de base cervical que permite reconstruir casi un hemilabio superior, un hemilabio inferior y el ángulo comisural.

Prof. Rosio: En mi próxima conferencia, sobre los láseres, destacaré la importancia el diagnóstico de las lesiones vasculares de los labios y la necesidad de obtener la información esencial para saber si el láser será útil o no. Comparto sus preocupaciones por la reconstrucción del labio superior: menos movilidad y más distorsión.

No estoy seguro de en qué consiste el colgajo de Smith. Es un colgajo exclusivamente cervicolateral.

Tengo muy poca experiencia con este colgajo, por lo que no puedo hacer ningún comentario específico. Sólo me gustaría señalar que avanzar la piel directamente para el labio desde el cuello resulta algo difícil.

Dr. Vázquez: En su exposición echo de menos que haya citado un colgajo que solemos utilizar con bastante frecuencia en España y que consiste en una modificación

del colgajo de Bernard Webster. Este colgajo nos permite reconstruir defectos de casi todo el labio inferior y ocultar las cicatrices en los surcos nasolabiales o en la región perimentoniana. ¿Tiene experiencia con este colgajo?

Dr. Rosio: No tengo su experiencia con el colgajo de Bernard Webster, ya que me siento cómodo con determinadas reconstrucciones que me resuelven los problemas. La ventaja de los tres colgajos miocutáneos que he mencionado es que la función muscular y la sensibilidad son, en general, superiores a las conseguidas con otros muchos colgajos que proceden de las mejillas y de las zonas nasolabiales. Con independencia de las ventajas en la línea de incisión, el mantenimiento de la función cutánea muscular es, en definitiva, el criterio de elección. Cuando traslocamos otro tejido, se puede producir una atrofia prolongada de los músculos.

Dr. Herrera: Quería manifestar en primer lugar el gran honor que supone para mí coincidir en una mesa con el Dr. Timothy Rosio, una personalidad de gran prestigio en el campo de la cirugía dermatológica del labio. Nosotros empleamos un pequeño truco que consiste en que nunca escindimos la piel por completo hasta que no cerramos el defecto. De este modo, conseguimos quitar la menor cantidad posible de la zona semialar. Por otro lado, algunas veces se produce un linfedema porque el drenaje del labio superior es muy corto. ¿Este es un problema técnico nuestro o es un problema con el que ha tropezado en ocasiones?

Dr. Rosio: Intento ahorrar muchas líneas de incisión innecesarias y este es el motivo de que en un defecto lateral superior simplemente empleemos el procedimiento de media luna o de colgajo creciente alrededor del ala para conseguir el cierre. Empiezo por una pequeña luna y termino con otra más grande para que el cierre sea más elegante. El linfedema del labio se resuelve gradualmente si se manipula cuidadosamente el tejido. El empleo de pequeños ganchos cutáneos en vez pinzas y el uso de unas buenas tijeras de socavación son convenientes, así como una técnica superficial y un uso escaso del electrocauterio. Algo que me enorgullece de los cirujanos dermatológicos con los que he trabajado es que usan mucho menos el electrocauterio que los cirujanos generales o los cirujanos plásticos. Con el electrocauterio se puede dañar el tejido que está por debajo y provocar una tumefacción más prolongada, con posible deformidad y formación de tejido cicatricial.

Pregunta: Hemos hablado del labio patológico, pero no del labio normal. Hoy día, es un tema de moda, vemos los labios abultados de nuestras artistas. Creo que estos labios tienen la desventaja de que a mayor superficie y más grosor, más riesgo de enfermedades. Pero al mismo tiempo puede ser una ventaja porque este labio grueso puede tener más piel y más mucosa para reconstruir. ¿Qué piensa de ello?

Dr. Rosio: Creo que este tipo de labio tiene sus defensores en Hollywood. Estos labios plantean algunos problemas, como reacciones ocasionales al ácido hialurónico y a los preparados de microesferas acrílicas, algo así como una respuesta granulomatosa.

Pregunta: Creo que el diagnóstico, tal como ha mencionado, es fundamental para saber lo que hay que hacer. Últimamente, estamos viendo que «cualquiera» compra un aparato y lo utiliza sin los conocimientos dermatológicos suficientes.

Dr. Rosio: Me parece muy oportuna su puntualización y hablaré de estos temas en la conferencia sobre el láser. A lo largo de toda mi experiencia, y pienso que ocu-

rrirá lo mismo en el futuro, el diagnóstico siempre ha de preceder a la utilización de la máquina.

Pregunta: En la primera parte de su exposición ha hablado de la anestesia troncular. Normalmente, nosotros apenas usamos este tipo de anestesia, ya que preferimos la infiltración anestésica para reducir la hemorragia. ¿Utiliza adrenalina para reducir el sangrado?

Dr. Rosio: Esta es una excelente pregunta. Empleo los bloqueos nerviosos por tres motivos: para reducir la ansiedad del paciente, para disminuir el volumen total de anestesia y para prolongar el período de anestesia que se puede conseguir con una inyección local. Cuando empleo el bloqueo nervioso, siempre administro una inyección local puesto que la anestesia de bloqueo nervioso varía mucho de un paciente a otro como consecuencia de la inervación individual.

Pregunta: ¿Recomienda tratamiento antibiótico?

Dr. Rosio: Para la profilaxis de las infecciones aplico sistemáticamente profilaxis antibiótica. Es posible que esta no sea necesaria en los colgajos cutáneos pequeños, como la plastia en A-T. Sin embargo, empleo tratamiento antivírico para estos colgajos peribucales porque a veces he visto casos de infección por el virus del herpes simple, con rotura brusca de los colgajos cutáneos en los labios superior e inferior, acompañada de necrosis superficial; por eso, utilizo profilaxis antivírica en estos colgajos pequeños o medianos y profilaxis antibiótica en los defectos medianos o grandes.

Pregunta: Cuando emplea el colgajo de Abbe para reconstruir el labio superior ¿no cree que es más adecuado y más cómodo para el paciente colocar el pedículo más próximo a la comisura y no en el centro del labio, lo que además mejoraría la vascularización?

Dr. Rosio: El aporte vascular para el colgajo de Abbe y otros colgajos está basado sólo en parte en la arteria. El 35 a 50% del aparato vascular procede del bermellón y de la mucosa. Por ello, es fundamental una manipulación cuidadosa del tejido traumatizado. Ubicando el colgajo en una posición más central, se consigue mayor simetría y esto es algo que no se debe infravalorar.

Muchas gracias al Dr. Timothy Rosio y esperamos seguir disfrutando con su próxima exposición.

PRESENTACIÓN

Seguimos contando con la colaboración del Dr. Timothy Rosio, un experto en muchas técnicas dermatológicas quirúrgicas y sobre todo en laserterapia. Es esta mi opinión, es una técnica que todavía tiene que dar mucho de sí, ya que está en fase de crecimiento. Por eso, estoy seguro de que disfrutaremos mucho de la exposición del Dr. Rosio.

AVANCES EN CIRUGÍA DERMATOLÓGICA II

DR. ROSIO

ÚLTIMOS AVANCES DEL TRATAMIENTO CON LÁSER

¿Cuál es la relación del hombre con la luz? Creo que debemos familiarizarnos con este concepto antes de hablar del uso del láser porque la luz forma parte del mismo. Un pintor que no estudie la luz y su interacción con la pintura estará muy limitado en sus aplicaciones. Por eso, debemos pensar en la luz en sentido más general antes que en el láser, y en cómo interactúan nuestros aparatos luminosos con la piel. Ante todo, el láser, como instrumento, es como una navaja suiza. Posee muchas aplicaciones, algunas de las cuales se desaprovechan en nuestros pacientes. Como ocurre con otros tipos de cirugía, si no se comprende lo que sucede, no solo se cometerá un error, sino que probablemente se repetirá constantemente.

La vida en este planeta es fotoquímica. A partir del nacimiento de la primera planta se ha comprobado la capacidad para aceptar un fotón y convertir la energía fotónica en energía química. Pigmentos como la clorofila y otras sustancias químicas están codificados en nuestro genoma y aunque hemos evolucionado, mantenemos nuestras raíces. Es, por tanto, la fotoquímica la que actúa en nuestra selección de los láseres y en la interacción del láser y los tejidos. Una gran absorción del agua de los tejidos se traduce en una mínima dispersión, mientras que una mínima absorción y una gran transmisión, se traduce en una amplia dispersión a través del tejido. El volumen de tejido que resulta afectado por los fotones que se desplazan a través de él y se dispersan es también variable. Dependiendo del grado de fotones, del número de estos y de la intensidad de la interacción, el volumen de tejido afecto es muy amplio, moderado o muy reducido. Así con los pocos fotones de un láser de argón (514 nm) la penetración es mínima. Ya que existe una gran absorción y cierta dispersión. Cuando la longitud de onda es de 577 nm (v. de cobre) hay muchos más fotones, cientos a miles de veces más fotones, que atraviesan el tejido. Por último, con una longitud de onda de 630 nm (diodo) se obtiene una gran cantidad de luz roja, un millón de veces más fotones que se desplazan a través del tejido. Con ello, se convencerán de las enormes diferencias en la absorción o la transmisión según las longitudes de onda concretas.

Con el láser de argón no hay absorción de cromóforos, mientras que el láser de CO_2 se caracteriza por una gran eficiencia de absorción en el agua. El argón es un cromóforo competitivo, junto con la hemoglobina. Lo primero que hay que considerar son los picos de absorción de cromóforos para luego analizar qué cromóforos competitivos interfieren en nuestro objetivo. El siguiente rasgo de sofisticación es saber qué nivel de interacción necesitamos. No vamos a contar fotones pero, obviamente, es necesario un determinado número de fotones para obtener una temperatura determinada del tejido. El número de fotones también varía con la rapidez con que se liberan.

La mayor parte de esta exposición se centrará en las interacciones de potencia térmica intermedia y, en menor grado, en las interacciones de potencia mecánica mayor. Supongan una gráfica tridimensional en la que se pueden comparar simultáneamente otros objetivos que deben tratarse: un microvaso y un vaso de tamaño mediano, con el tiempo de exposición necesario en el eje X. En el eje Y figuran los julios/cm^2. Uno de los primeros láseres que se utilizó es el láser sintonizable con colorante, que produce un sistema de ondas continuas. Tiene poca potencia pero permanece durante mucho tiempo. Es propenso a formar tejido cicatricial, pero se puede liberar gran cantidad de fotones. Con posterioridad, se introdujo el láser con colorante excitado por lámpara portátil. Este láser libera menos fotones, pero lo hace con tanta rapidez que es extremadamente eficaz para pequeños microvasos con breves tiempos de relajación térmica. Recuerden que el tiempo de relajación térmica es un parámetro que describe básicamente el tiempo que necesita un objeto calentado con láser para enfriarse en un 50%. En este sentido, los adultos, al contrario de los niños, con un gran volumen y una gran masa pueden calentarse y enfriarse más gradualmente sin quedarse hipotérmicos o hipertérmicos. No obstante, este láser no afecta a los vasos grandes, o simplemente se formen púrpuras, porque no hay suficientes fotones para coagular el 70-80% del vaso. En estos casos, debemos aplicar un láser de ondas continuas o casi continuas. El láser de Q-Switched se caracteriza por una potencia extremadamente grande y una duración extremadamente corta. Es útil para tratar estructuras más pequeñas que los microvasos, pero inadecuado para tratar vasos. Si el efecto púrpura se debe a que la carga de fotones tiene un efecto coagulante, pero también se rompen ligeramente los pequeños microvasos; por ello, las células sanguíneas penetran en los tejidos intersticiales y originan la púrpura. Cuando los vasos son grandes y profundos, los láseres con colorante excitado por lámpara portátil son insuficientes para tratar el problema.

En una ocasión atendí a un niño con un angioma periorbitario, que actualmente ha incrementado en cuatro veces su tamaño. Les dije a los neonatólogos y al pediatra que había que tratar a este niño con láser, pero estos dijeron que se trataba sólo de una pequeña lesión de la que no había que preocuparse. Mi experiencia indica que algunas de estas lesiones interfieren en la visión o en otras funciones vitales, por lo que la intervención rápida es conveniente. Uno de los problemas que pueden surgir es que se alteren las aferencias visuales del ojo y se produzca una imagen borrosa. Incluso aunque el ojo esté absolutamente intacto, pueden estar lesionadas las vías que discurren hacia el cerebro.

Uno de los más grandes avances en dermatología y en el mundo de la medicina y de las lesiones vasculares es la clasificación de Millikan, que establece dos cate-

gorías fundamentales: hemangiomas y malformaciones vasculares. Esta diferenciación es crucial y para ello hay que basarse en la historia clínica y la exploración física. Tratamos a uno de estos pacientes con inyección de esteroides cerca del globo ocular y también con láser y obtuvimos una visión absolutamente normal. Este es uno de las situaciones donde la intervención del dermatólogo es realmente eficaz. En el caso de los macrovasos o de las telangiectasias el láser con colorante excitado con lámpara portátil no resulta eficaz, ya que necesitamos liberar más fotones. En este caso se puede emplear escleroterapia o tratamiento quirúrgico.

Aquí pueden ver las lagunas vasculares y la acumulación del medio de contraste, lo que revela que se trata de una malformación vascular con inclusión de sus componentes profundos en el tejido muscular. Otra malformación vascular frecuente es el hemangioma en araña. Pudimos tratar a un niño pequeño con el láser con colorante excitado por lámpara portátil y pudimos erradicar este componente dilatado, aunque se produjo una nueva dilatación capilar como consecuencia del exceso de flujo.

Una técnica que he desarrollado y que publiqué por primera vez en el atlas de David Athelberg es la técnica perforante de láser pulsado, con la que se puede sellar el inicio de la malformación arteriovenosa. Otro problema dermatológico común, el lago venoso, es también una malformación, en el que se puede emplear otro instrumento dermatológico, la diascopia, que puede aplanar las lesiones vasculares. Si se trata una de estas malformaciones con un láser de onda continua o un láser continuo con colorante, se puede producir una hemorragia súbita.

Una vez más, reitero la necesidad de conocer la luz y de comprender las fuerzas físicas que gobiernan la interacción entre el tejido y el láser. Sin embargo, querría puntualizar que no siempre hay que actualizar la generación de láseres y que se pueden emplear con éxito los que ya tenemos. Otro aspecto que hay que tener en cuenta es la presión del público. En el caso de las venas de las piernas, la escleroterapia es un tratamiento excelente, pero los láseres son mucho más atractivos. En mi opinión, la escleroterapia sigue siendo el método de elección, si bien los láseres pueden tener utilidad en algunos casos. A este respecto, se pueden emplear sistemas de onda continua o sistemas en pulsos con liberación de gran energía para tratar los vasos de las piernas.

DISCUSIÓN

Prof. Gutiérrez Salmerón: Cuando realizo depilación láser, he observado que cuando llega la energía del láser se forma una pequeña papulita debajo de cada folículo, que cada vez se va haciendo más grande. A mi juicio, esto ocurre porque todos los pelos han entrado en una fase anágena precoz y entonces las células germinativas están más superficiales, con lo cual la respuesta es mayor. ¿Está de acuerdo conmigo?

Dr. Rosio: Necesitaría ver las pápulas que está describiendo. Cuando hago depilación con láser, observo cambios de varias categorías. Primero, hay que afeitar a los pacientes hasta dejar un vello incipiente. Esto nos proporciona un medio conductivo para

favorecer la penetración térmica hasta el folículo. Conforme se daña el pelo, parte de él se vaporiza, pero parte permanece dentro de la vaina, y este pelo desvitalizado debe someterse a una eliminación transepidérmica que normalmente acontece en unos días. Alguno de los pacientes que tratamos manifiestan una respuesta urticaria a la onda de choque mecánica del tratamiento. Otros pacientes emplean una pomada o una loción después del tratamiento y, como consecuencia de ello, puede producirse una irritación o una dermatitis. ¿Dónde observa predominantemente estas pápulas? ¿en cualquier sitio?

Prof. Gutiérrez Salmerón: En todas las zonas. La piel está completamente limpia y en las sesiones sucesivas observo un estallido del bulbo piloso, que se va haciendo mayor.

Dr. Rosio: ¿Qué sistema utiliza?

Prof. Gutiérrez Salmerón: Un láser de alejandrita.

Dr. Rosio: ¿Emplea un gel o un atomizador de enfriamiento?

Prof. Gutiérrez Salmerón: Enfriamiento con atomizador

Dr. Rosio: Necesitaría más información, pero le he resumido lo que se observa habitualmente y creo que es necesario que ajuste los parámetros. Quizá esté utilizando una energía algo mayor de la necesaria para esta sesión particular.

Prof. Gutiérrez Salmerón: Mi pregunta se refería a la posibilidad de que después de una sesión de fotodepilación induzcamos una fase anágena precoz, con lo cual las siguientes sesiones serían más eficaces.

Dr. Rosio: He visto esta reacción papulosa muy pocas veces y he empleado diversos sistemas. Es posible que quede retenido un pequeño fragmento del folículo piloso en la vaina que sea irritante y produzca temporalmente una pápula.

Dr. Valeron: En todos los protocolos se dice que hay que mantener el pelo rasurado antes de la depilación y me da la impresión de que ese pelo dificulta la penetración del láser. ¿Por qué? En mi caso, he conseguido mejores resultaros depilando a la cera unos días antes que con el rasurado.

Dr. Rosio: Lo que he querido decir es que el rasurado puede ser más fácil, pero hay que hacerlo según la velocidad de crecimiento del pelo, es decir, una semana antes. Esto ayuda a identificar el pelo y mejora la eficiencia del láser. Normalmente, la densidad del pelo, sobre todo en las piernas, la zona del bikini y en otros lugares, no es tan grande para interferir de manera significativa en la penetración del láser. Sin embargo, si el pelo es excesivamente largo se puede producir realmente una quemadura de la superficie de la piel.

Dr. Valeron: No, mi pregunta era si es mejor arrancarlo con la cera que rasurarlo como dicen todos los protocolos.

Dr. Rosio: Es mejor rasurarlo. El motivo es que cuando se utiliza la cera, se tira temporalmente del pelo pero la papila sigue allí y se regenera otro folículo. Sin duda, la aplicación reiterada de cera durante meses o años reduce el número de pelos o su densidad. Sin embargo, el porcentaje es demasiado bajo para alcanzar importancia clínica, por lo cual tiene más sentido mantener el pelo intacto. Así pues, rasure, pero no aplique cera.

Pregunta: En lo que se refiere al futuro de la laserterapia, hay que destacar la posibilidad de tratar lesiones vasculares con pulsos más largos y que lleguen a mayor profundidad. Después, hay que destacar que muchas personas buscan no sólo reju-

venecer la piel de una manera drástica sino de una forma que no sea evidente. Por ello, está hoy de moda el fotorejuvenecimiento endodérmico. En este sentido, les tengo que decir que otra de las vertientes importantes va a ser la luz pulsada intensa. ¿Qué opina de todo ello?

Dr. Rosio: Les diré que estos sistemas de rejuvenecimiento subsuperficiales son adecuados para las personas que desean un simple cambio de texturas. Sin embargo, las alteraciones más evidentes en las personas con fotolesión son el daño de los melanocitos superficiales y de los queratinocitos epidérmicos, y estos sistemas subdérmicos no mejoran la capa dañada. Por tanto, remodelan la dermis subyacente sin combatir la combinación de elastosis, atipia de los melanocitos y atipia epidérmica precoz. Estos sistemas actúan en la hiperqueratosis y reducen la pigmentación total. Una vez más, insistiré en pensar en las capas y no en rejuvenecer la piel. ¿Qué capa de la piel? ¿cuánto tiempo de recuperación? ¿qué es lo que se altera temporalmente? ¿y qué es lo que se altera permanentemente? ¿nuestro objetivo es reducir el riesgo de cáncer a lo largo de la vida o sólo queremos que la piel tenga un aspecto mejor durante un período breve?

Con algunos tipos de tatuajes muy coloreados se plantean dos problemas. Algunas clases de rojos brillantes son muy reflectoras y pese a su absorción, algunos de los azules y verdes, especialmente los compuestos organometálicos, son muy estables. Este es el motivo de que haya que esforzarse para tratar algunos tipos de tatuajes con los pigmentos brillantes, pero los compuestos de tinta china son muy satisfactorios. El láser de YAG Q-Switched es 10 veces más rápido que los otros láseres y con él se consigue un efecto prácticamente abrasivo. Por tanto, en relación con el tratamiento de las lesiones pigmentadas hay que hacerse siempre dos preguntas: ¿cuál es el pigmento? ¿dónde está? El tratamiento del pelo es una extensión natural del tratamiento del pigmento porque los cromóforos son melanina y también dependen, en potencia, de la longitud de onda. Los sistemas de eliminación del pelo de longitud de onda más corta, como el de rubí y de alejandrita, probablemente actúan en cierto grado sobre la hemoglobina, pero sobre todo sobre la melanina. También es importante conocer la eficacia de la laserterapia en el pelo no deseado, sobre todo con respecto a la cronología del crecimiento del pelo. Por ello, hay que decir a los pacientes que deben someterse a un mínimo de tres o cuatro sesiones con láser a lo largo del tiempo. A este respecto, la energía del láser YAG Q-Switched penetra con mayor profundidad que los otros láseres y su longitud de onda es la menor de todas. Recordarán de las curvas de absorción que la longitud de onda de YAG experimenta gran dispersión y que se obtiene una absorción más eficiente con longitudes de onda menores.

Sin duda, todos los sistemas son eficaces para tratar el pelo, pero es necesario un tratamiento reiterado con fotones de una densidad energética de 21 a 30 julios/cm^2 para conseguir una eliminación permanente. El siguiente paso en la laserterapia para la eliminación del pelo consistió en la liberación de más fotones. La dispersión inespecífica a través de las capas superiores del tejido necesita un pulso más largo y quizá cierto enfriamiento. Los sistemas pulsados son eficaces para liberar con rapidez los fotones, pero tienen limitaciones en cuanto al tiempo que pueden mantenerse los fotones actuando en la cavidad del láser. Por ello, la duración del pulso se li-

mita a 1,5 milisegundos, mientras que el intervalo óptimo para la relajación térmica de los pelos varía entre 10 y 50 milisegundos.

Actualmente, todo el mundo me pregunta por los adelantos en el campo de la laserterapia del pelo. Recientemente, se han investigado los ultrasonidos. No contamos todavía con un buen aparato de ultrasonidos para tratar el pelo porque la imagen espacial ultrasónica es complicada y obtenemos manchas calientes en algunas estructuras de los anejos, casi como la electrocirugía. Pero se están utilizando con gran eficacia los diodos para el tratamiento vascular, y para la eliminación del pelo, de forma que podemos decir que los diodos se encuentran entre los aparatos de láser más eficientes. La depilación con láser cada vez es más habitual, pero cabe la posibilidad de hiperpigmentación postinflamatoria, lo que indica que los melanocitos son sensibles al tratamiento con láser y a la exposición a la radiación solar.

Deberíamos hablar también de las verrugas plantares. Quizá el láser no sea el tratamiento de primera línea, pero se puede emplear en los casos que no responden al ácido salicílico y a otros métodos tópicos, sobre todo los casos de tipo mosaico. Con una extirpación muy cuidadosa con láser, la tasa de curaciones es extremadamente elevada y los pacientes se sienten muy satisfechos. Este método también es útil para el tratamiento de las verrugas genitales, que son muy frecuentes y resistentes, así como para las verrugas periungueales y subungueales. En el caso de las uñas, el virus es resistente al nitrógeno, mientras que la electrocirugía causa gran destrucción y formación de tejido cicatricial. En estos casos, el láser de CO_2 constituye una estrategia muy útil, ya que permite el nuevo crecimiento de la uña. A veces se necesita repetir el tratamiento para las verrugas, liberando tres o cuatro pulsos superpuestos de 10 o 12 julios/cm^2 y siempre hay que provocar bloqueos nerviosos del tobillo o de los dedos. Por lo que se refiere a las verrugas periungueales, inicialmente se puede producir cierta distorsión de la uña, pero a medida que esta crece, y siempre que se emplee una técnica cuidadosa, adopta su forma y su estructura normales.

Uno de los procedimientos más comercializados es el uso de los láseres para rejuvenecer la piel y tratar las arrugas. A mi juicio, este tratamiento no es sólo estético, sino también terapéutico. Años antes de que se escribiese sobre el uso de los láseres con este fin, incluso para las arrugas, yo los empleaba para el tratamiento de la piel dañada por el sol. El láser reduce, como mínimo, el riesgo de futuros cánceres de piel en un 500 a 1000%.

El láser de CO_2 también se aplica al rinofima. En estas situaciones el láser también es terapéutico porque este tejido protuberante reduce el flujo de aire. El láser consigue una textura y un color más uniformes y reduce la hemorragia y el dolor postoperatorio. A la larga, los resultados son mejores que con electrocirugía u otros métodos. Otra indicación para el empleo del láser para el tratamiento son las lesiones de los labios cuando estas no son invasoras, es decir, cuando se trata de una queilitis actínica o de una lesión epidermoide *in situ*. Las ventajas estéticas de la bermellonectomía con láser son la textura normal, el tamaño bidimensional normal y la conservación de la forma del labio anteroposterior, con un ángulo normal de los pelos subyacentes. Menciono esto aunque no es importante para las mujeres, pero sí para los varones, ya que se quejan de amargor cada vez que se aproximan los labios

o de comezón como consecuencia de los pequeños pelos que están creciendo. Incluso cuando usamos los mejores trucos, no podemos evitarlo del todo.

Conociendo las interrelaciones entre la luz, el láser y la biología de los tejidos, se pueden escoger las modalidades de una manera más adecuada, ya sean quirúrgicas o con láser. Las técnicas de reparación de la superficie han supuesto un gran adelanto en la dermatología y en la laserterapia. En este sentido, una de mis grandes pasiones ha sido lo que he denominado estrategia geotopográfica para la revisión de las cicatrices. ¿Qué significa esto? Un mapa topográfico nos dice si algo está elevado o deprimido, y un enfoque simplista sería descender las montañas y elevar los valles, ya que el geólogo piensa como debe pensar el dermatólogo, en capas y estratos. Así, se reconocen la cicatriz hipertrófica, la cicatriz de avulsión y la cicatriz de laceración oblicua. Se reconoce la cicatriz por la extirpación de tejido y la unión de dos zonas de diferente grosor. Al pensar de una manera geotopográfica, el dermatólogo interesado en el tratamiento de las cicatrices puede planear una estrategia combinada, si es necesaria. Verdaderamente, el láser solo es adecuado en este caso después de realizar un injerto. Si utilizamos primero el láser en esta cicatriz, estaremos procediendo de manera incorrecta, ya que se forma una herida mayor y se crea más tejido cicatrizal hipertrófico. Por ello, realmente sacrificamos parte de piel para crear un revestimiento interno de las fosas nasales, capa a capa y estrato a estrato, es decir, el enfoque geotopográfico.

Existe un fenómeno cuando se trata quirúrgicamente la piel que a veces no nos gusta y que corresponde a la neovascularización. Esto se ve con la escleroterapia cuando giramos un extremo de un colgajo. Y yo me he preguntado por qué no podemos estimular esta neovascularización con el fin de mejorar el aspecto de un injerto con colgajo. De esta forma no sólo fui capaz de mejorar el contorno, sino también la equiparación del color y la textura. Este caso, giré hacia abajo un colgajo, lo bifurqué, hice un pequeño triángulo y rehice el revestimiento a ambos lados del orificio nasal. Coloqué un pequeño injerto de cartílago como estructura y luego repuse la superficie con láser de CO_2, obteniendo una buena textura y respetando todas las capas

¿Cuáles son los adelantos más importantes en los láseres para el dermatólogo? He intentado hablar de algunos de ellos, pero creo que uno de los aspectos más importantes es el tratamiento de las úlceras de las piernas y de las heridas, así como los regímenes de reepitelización y los cuidados posteriores. La cicatrización de las heridas pasa por tres fases, que se deben aplicar a los láseres: fase precoz, fase tardía y fase posterior a la contracción de la herida, también denominadas inflamatoria, de granulación y de formación de la matriz. El tratamiento de láser con colorantes y lámpara portátil es útil en las cicatrices hipertróficas muy superficiales y puede mejorar o remodelar ligeramente las cicatrices y las estrías ligeramente atróficas.

Para la revisión de las cicatrices profundas y para el rejuvenecimiento de la piel, el láser de CO_2 sigue siendo muy eficaz, superior al láser de osmio:YAG. No veo motivo para emplear primero este láser y luego el de CO_2. Se ha hablado últimamente de la ablación electroquirúrgica produciendo un plasma de gran energía en la interfase del tejido. La ablación electroquirúrgica con plasma de elevada energía es barata y fácil de utilizar, y además se adapta mejor a las pequeñas áreas de reposi-

ción de la superficie. Su profundidad de ablación se encuentra entre el láser de CO_2 y el láser de olmio:YAG. Sin embargo, quiero advertirles de que la desviación estándar del aparato y la profundidad de la penetración, es moderadamente elevada. En otras palabras, existe una variación en la profundidad de la penetración. Por ello, lo recomendaría más para revisiones de cicatrices primarias focales o tratamientos secundarios de reposición de la superficie.

Algunos de ustedes han oído hablar del sistema de enfriamiento que utiliza un pulso difuso de YAG o varios pulsos junto con un atomizador de enfriamiento. Con el sistema de enfriamiento se impide que el aumento de temperatura producido por el láser de YAG alcance el máximo, de suerte que se consigue la desnaturalización del tejido pero sin daño térmico profundo ni cicatrización. Los tratamientos reiterados alteran gradualmente la textura de la piel y con las longitudes de onda visibles disminuimos realmente parte del daño solar acumulativo que muchos de nuestros pacientes han experimentado.

Ya estamos empleando un láser que puede desplazar células individuales y las distintas organelas, con lo que es posible cuantificar la potencia que se aplica a los usos mitóticos. Esto puede extenderse a la fecundación *in vitro* y a la producción de hibridomas.

Los láseres pueden modificar las pautas de síntesis proteica en la cicatrización de las heridas y es posible emplear una tomografía óptica coherente para visualizar la piel igual que una biopsia *in vivo.* Por tanto, hay muchas perspectivas para el láser relacionadas con la robótica y el uso de equipos inteligentes y cabe imaginar aplicaciones y sistemas de retroalimentación que nos permitan determinar la profundidad y el tamaño de los vasos o de las lesiones pigmentadas antes de tratarlas. Podemos, en consecuencia, aplicar aquello de que «se hizo la luz y Dios vio que era buena». Creo que esto nunca ha sido más cierto que hoy día. Recordemos también otro pasaje bíblico; Moisés tal vez separó las aguas del mar Rojo, pero quizá, de niño, empezó con cosas más sencillas como la leche y luego poco a poco con objetos más complicados. Esto nos estimulará a todos nosotros a hacer lo mismo y a dar, a través de estas comunicaciones, un nuevo impulso a la dermatología.

AVANCES EN ENFERMEDADES DE TRANSMISIÓN SEXUAL

PETER K. KOHL
Department of Dermatology and Venereology.
Neukölkn. Academic Hospital, Free University of Berlin.
Germany

Chairman:
Luis Olmos
Juan José Vilata

PRESENTACIÓN

En primer lugar, deseo agradecer al profesor Camacho la celebración de estas jornadas, que ya van por la sexta edición. Les diré que el profesor Kohl, que pertenece la Universidad Libre de Berlín, goza de un extraordinario prestigio en el campo de las enfermedades de transmisión sexual. Estos temas, aunque conocidos, necesitan actualizarse constantemente, aplicando una serie de protocolos básicos para el trabajo habitual. El Dr. Kohl ha estudiado todas estas enfermedades y, como consecuencia de ello, posee una visión muy sintética de todos estos trastornos. Muchas gracias, profesor Khol, y muchas gracias a ustedes.

AVANCES EN ENFERMEDADES
DE TRANSMISIÓN SEXUAL I

PROF. KOHL

NORMAS ACTUALES Y NUEVOS AVANCES EN LAS ETS BACTERIANAS

Buenos días. Estoy seguro de que todos los que están aquí se dedican a la venereología y les agradezco mucho su asistencia después de la cena de gala de anoche en el hotel Alfonso XIII. Me gustaría agradecer al profesor Camacho el haberme invitado a este VI curso de avances en dermatovenereología. En la primera parte de mi conferencia abordaré las enfermedades bacterianas de transmisión sexual, es decir, la uretritis, la infección por *Chlamydia trachomatis* y la gonorrea, y luego las enfermedades que ocasionan úlceras genitales, sobre todo la sífilis precoz. También hablaré de la vaginosis bacteriana, que no es una verdadera enfermedad de transmisión sexual, pero que produce secreción vaginal.

¿Cuál es la epidemiología de la infección por *Chlamydia trachomatis*? Estos datos proceden en su mayor parte del Reino Unido, Austria y Holanda, y de hecho les estoy hablando como presidente de la Sociedad de Investigación de las Enfermedades de Transmisión Sexual y de la División Europea de la Unión Internacional de Infecciones de Transmisión Sexual. Estamos preparado normas europeas para el diagnóstico y el tratamiento de las infecciones de transmisión sexual. Este es el motivo de que les muestre un primer borrador de estas normas, que aparecerán a lo largo de este año. Cerca del 3-5% de las mujeres con actividad sexual están infectadas por *Chlamydia trachomatis*. La epidemia de *Chlamydia trachomatis* se mantiene por infecciones asintomáticas no identificadas y, por tanto, no tratadas. Las clamidiasis representa un 40% de todos los casos de uretritis no gonocócica. El cuerpo elemental de *Chlamydia trachomatis* penetra en la célula y, después de 72 horas, el microbio se libera de nuevo para infectar nuevas células. Los factores de riesgo para adquirir una infección por *Chlamydia trachomatis* son: edad inferior a

25 años, relaciones sexuales con parejas nuevas o con más de una pareja en el último año y mujeres que no utilizan anticoncepción de barrera, sino píldoras anticonceptivas. En la mayoría de los casos, un 80%, las infecciones son asintomáticas. Las mujeres pueden quejarse de dolor después del coito o de hemorragia intermenstrual, así como de dolor en la porción inferior del abdomen, de cervicitis mucopurolenta o de hemorragia de contacto, pero solo un 20% presenta este tipo de molestias. También en los varones casi la mitad de los casos son completamente asintomáticos. Y este es, probablemente, el mayor problema. La otra mitad presenta secreción uretral aunque a menudo sin disuria. *Chlamydia* también puede infectar las conjuntivas, con aparición del fenómeno típico del aspecto en adoquín de la conjuntiva. Las complicaciones de las infecciones por *Chlamydia trachomatis* son: infección ascendente con la consiguiente enfermedad inflamatoria pélvica, y perihepatitis, también denominada síndrome de Fitz-Hugh-Curtis, que es la principal consecuencia de la clamidiasis no tratada, con posible infecundidad y embarazo ectópico. Estas pacientes pueden presentar dolor pélvico crónico por la adherencia causada por infección crónica y, naturalmente, la infección puede transmitirse al recién nacido ocasionando conjuntivitis y neumonía neonatal. Es menos frecuente la orquitis, así como la conjuntivitis del adulto, pero se pueden ver pacientes con síndrome de Reiter o artritis reactiva adquiridos sexualmente. Siempre que se estudie a un paciente con síndrome de Reiter, hay que pensar en la posibilidad de una infección uretral o cervical por *Chlamydia trachomatis*. En estos casos se ven cuerpos de inclusión teñidos con anticuerpos monoclonales inmunofluorescentes.

¿Cuál es la mejor forma de diagnosticar la infección por *Chlamydia trachomatis*? Durante muchos años, el cultivo celular ha sido el método diagnóstico principal porque su especificidad es del 100%, aunque, como sabemos, la sensibilidad es muy inferior al 100%, ya que se necesitan subcultivos repetidos. Sin embargo, para los casos médico-legales el cultivo celular sigue siendo importante. Por desgracia, es caro y poco adecuado, sobre todo para un gran número de muestras. Hoy día se practica la inmunofluorescencia directa y en esta diapositiva pueden ver los cuerpos elementales teñidos con un anticuerpo monoclonal. En manos expertas, la inmunofluorescencia directa tiene una sensibilidad de hasta el 95%. El fabricante recomienda la presencia de cinco cuerpos elementales para decir que una muestra es positiva, aunque, por desgracia, para un gran número de muestras la inmunofluorescencia tampoco es apropiada. Otros métodos diagnósticos son el inmunoanálisis enzimático, cuya especificidad es bastante elevada. Su sensibilidad puede ser tan baja como el 60-70% y ahora está quedando relegada por las técnicas de amplificación del ácido nucleico, cuyas sensibilidad y especificidad se aproximan al 100%. Las dos pruebas más importantes son la reacción en cadena de la polimerasa y la reacción en cadena de la ligasa, ambas comercializadas, si bien, por desgracia, necesitan mucho personal, espacio y material. La gran ventaja de las técnicas de amplificación del ácido nucleico es que aparte de las muestras de cérvix o de uretra se puede emplear también orina. Por tanto, en los pacientes con síntomas recomendamos la inmunofluorescencia directa, pero si hay que hacer detección de grandes poblaciones se debe aplicar la PCR de la orina.

¿Qué tratamiento se recomienda en la actualidad para la infección por *Chlamydia trachomatis*? El tratamiento habitual, que todos conocen, es un ciclo de 7 días de doxiciclina, 1.200 mg dos veces al día, mientras que el tratamiento alternativo es 1 g de azitromicina por vía oral en una sola dosis. Aunque este antibiótico es más caro que la doxiciclina, ha mejorado enormemente el tratamiento de las infecciones por *Chlamydia trachomatis*. Existen también otros tratamientos, que requieren ciclos de 7 a 14 días, por lo cual el buen cumplimiento del paciente es imprescindible. Se puede administrar eritromicina, 2 g al día durante 7 días o 1 g al día durante 14 días, y también ofloxacino, 200 mg dos veces al día durante 7 días, así como tetraciclina durante 7 días. Todos estos son tratamientos eficaces, pero en pacientes que ofrecen poca confianza empleamos azitromicina. ¿Cuál es el tratamiento en el embarazo? Como no se pueden usar tetraciclina, doxiciclina ni ofloxacino, es necesario administrar eritromicina o incluso amoxicilina. La eritromicina se administra como se ha mencionado antes, en tanto que se dan 500 mg tres veces al día de amoxicilina. Este tratamiento requiere seguimiento, que es bastante fácil en el caso de *Chlamydia trachomatis*, ya que no hay que revisar al paciente, salvo que se sospechen persistencia de los síntomas o reinfección. Solo en el caso de la eritromicina, un tratamiento alternativo, hay que comprobar la curación después de tres semanas, lo que no ocurre con la doxiciclina ni la azitromicina.

Ahora les hablaré un poco del Dr. Albert Neisser, quien a los 27 años, cuando trabajaba en el Departamento de Dermatología de Breslow, Polonia, publicó un artículo en una revista de ciencias médicas. Esto ocurrió en julio de 1879 y en él describía unos micrococos peculiares que había observado con el microscopio. Esta es la historia esquemática del descubrimiento de *Neisseria gonorrhoeae*. Es probable que la mayoría de ustedes no sepa que el gonococo tiene unos pelos en su superficie para unirse a las superficies epiteliales. Hay otras proteínas en la superficie de esta bacteria que la convierten en sumamente invasora. En este caso también las más importantes son las infecciones asintomáticas. Todos sabemos que *Neisseria gonorrhoeae* puede causar uretritis, cervicitis, proctitis, faringitis y conjuntivitis. Puede infectar las glándulas periuretrales, los dedos de los pies y las palmas de las manos, y se forman lesiones necróticas papulosas, que a menudo se pasan por alto. Como consecuencia de la fiebre y de la hinchazón articular, el paciente puede consultar a un especialista en medicina interna o incluso a un especialista en reumatología. Dependiendo de la actividad sexual, hay que recoger muestras rectales, de la uretra y de la zona bucofaríngea. En el 90% de los casos de afectación rectal o bucofaríngea la infección es asintomática. En el caso de las mujeres, hay que tomar muestras del cérvix, después de limpiarlo. También se deben obtener muestras rectales y bucofaríngeas cuando las pacientes presenten síntomas en estas zonas y si la pareja sexual padece gonorrea. El cultivo sigue siendo importante y con el microscopio se ven los diplococos intracelulares. La tinción de Gram es diagnóstica en los varones sintomáticos, ya que se puede visualizar directamente *Neisseria gonorrhoeae*. En los pacientes con pocos o nulos síntomas, recomiendo realizar un cultivo. Por desgracia, la microscopia directa no es útil para las muestras faríngeas y rectales a causa de la presencia de la microflora residente, que dificulta el examen. En la gonorrea, el cultivo sigue siendo el método de elección y resulta barato en comparación con el

ELISA o los métodos de amplificación. Hay que usar agar de Muëller-Hinton, o algunos métodos comercializados que contienen antibióticos para reducir la sobreinfección del cultivo. El cultivo continúa siendo el único método que permite realizar pruebas de sensibilidad a los antibióticos. Se dispone también de pruebas de detección de antígenos, de ELISA o de pruebas de aglutinación del látex, pero todas tienen menos sensibilidad que el cultivo y son más caras.

¿Cuáles son las indicaciones del tratamiento? Si las pruebas o el cultivo son positivos, el tratamiento está claramente indicado, pero también se puede tratar basándose en los datos epidemiológicos. Esto significa que si su paciente ha tenido una pareja sexual reciente con infección gonocócica confirmada, hay que administrar tratamiento. El tratamiento recomendado para las infecciones anogenitales no complicadas de los adultos consiste en 500 mg de ciprofloxacino en una sola dosis, o 2 g de ampicilina más 1 g de probenecid por vía oral en una sola dosis, pero solo cuando conozcan los datos de resistencia de su región. Esto es importante porque no se puede usar ampicilina si hay más del 5% de *Neisseria gonorrhoeae* resistentes en su país o región. En mi región, la resistencia a la penicilina llega hasta el 20%, y en estos casos el ciprofloxacino constituye el fármaco de elección. Se sabe de la existencia de cepas procedentes de Asia resistentes al ciprofloxacino; en estos casos se pueden emplear otros medicamentos, que habitualmente no se administran como tratamiento de primera línea. Dicho tratamiento consiste en ceftriaxona, cefotaxima o espectinomicina. La espectinomicina es el tratamiento más caro y todos ellos son tratamientos intramusculares, en contraste con el tratamiento oral del régimen habitual. La ceftriaxona, la cefotaxima y la espectinomicina son muy activas contra cepas resistentes a la penicilina y las quinolonas. También se han descrito cepas resistentes a la espectinomicina procedentes de Asia. Para la infección faríngea, se aplican más o menos las mismas pautas, pero no se deben emplear ampicilina ni espectinomicina, sino ceftriaxona, ciprofloxacino u ofloxacino. Después del tratamiento, se recomienda comprobar la curación, al contrario de la infección por *Chlamydia*, al menos 72 horas después de finalizarlo. A menudo, los pacientes vuelven al médico por persistencia de los síntomas y molestias continuas de secreción uretral y disuria. Entonces, el médico suele afirmar que se trata de un fracaso del tratamiento, pero esto no es así, sino de una reinfección provocada por una pareja no tratada. Por eso, es muy importante estudiar y tratar también a las parejas, lo cual supone, en el caso de los pacientes con infecciones uretrales sintomáticas, examinar a las parejas de las dos semanas anteriores, y en el caso de los enfermos con infecciones asintomáticas estudiar a las parejas de los tres meses anteriores. No sé si esto es posible, pero al menos debe intentarse.

¿Qué podemos decir de la gonorrea durante el embarazo o el período de lactancia? Hay que saber que están contraindicadas las quinolonas y las tetraciclinas, como ocurre con el tratamiento de la infección por *Chlamydia trachomatis*, pero se pueden emplear ceftriaxona, cefotaxima y ampicilina en zonas con menos del 5% de resistencia a las penicilinas. Las infecciones simultáneas por *Neisseria gonorrhoeae* y *Chlamydia trachomatis* son frecuentes, hasta el 20% en los varones y hasta el 4% en las mujeres. Este es el motivo de que deban identificarse ambas infecciones, pero no al mismo tiempo. Lo habitual es detectar primero la gonorrea y luego la infec-

ción por clamidias a causa del mayor período de incubación. El ofloxacino es un antibiótico eficaz contra ambas infecciones. La azitromicina es eficaz contra *Neisseria gonorrhoeae,* pero no recomiendo emplearla sola para la gonorrea, ya que este microorganismo puede hacerse resistente a este antibiótico. Como es obvio, hay que descartar la coincidencia de varias infecciones de transmisión sexual, como gonorrea, infección por *Chlamydia trachomatis,* infección por *Trichomonas vaginalis,* infección por *Candida albicans,* etc.

Ahora les hablaré de la sífilis precoz. La sífilis precoz se compone de la sífilis primaria, la sífilis secundaria o la sífilis latente precoz de menos de dos años de duración. La sífilis primaria puede manifestarse en una zona anogenital o extragenital y todas las úlceras anogenitales se deben considerar como sifilíticas salvo que se demuestre lo contrario. Normalmente, se ve una úlcera indolora e indurada, con una base limpia que segrega suero, en la zona perianal; no obstante, son posibles otras características atípicas, como úlceras múltiples o dolorosas. La úlcera puede ser purulenta, destructiva o extragenital. Como les he dicho antes, no sólo los antecedentes, sino también la presentación clínica de las enfermedades de transmisión sexual son en su mayor parte atípicos. Los enfermos presentan linfadenitis regional. La sífilis secundaria se caracteriza por una erupción polimorfa generalizada que a menudo afecta a las palmas de las manos y las plantas de los pies; por ello, siempre hay que descartar una sífilis ante cualquier exantema no pruriginoso. Los condilomas planos forman parte de la sífilis secundaria, así como las lesiones mucocutáneas y la linfadenopatía generalizada. Asimismo, la alopecia en parches también puede formar parte de la sífilis secundaria. Sífilis latente precoz quiere decir que las pruebas serológicas son positivas para la sífilis pero no hay indicios clínicos de infección por *Treponema* en los dos primeros años de la infección. En estos casos, sólo las pruebas no treponémicas pueden negativizarse después de muchos años. Este es el motivo de que haya que realizar pruebas serológicas no treponémicas y treponémicas. En la sífilis precoz se puede demostrar directamente la presencia de *Treponema pallidum* en la lesión con microscopia de campo oscuro o anticuerpos por inmunofluorescencia directa. Nosotros hacemos VDRL y TPPA al mismo tiempo. La prueba de anticuerpos FDA puede ser la primera en dar resultados positivos, y es reactiva en el 70-90% de los casos. No obstante, con frecuencia coinciden un chancro sifilítico y una prueba serológica negativa. Esta es la causa de que la microscopia de campo oscuro siga siendo importante.

Como es natural, se pueden producir falsos negativos en las pruebas no treponémicas, sobre todo en fases tardías de la sífilis secundaria. En la sífilis precoz, es decir, en los primeros dos años de sífilis, la punción lumbar no es necesaria a menos que haya signos clínicos de afectación neurológica o se desconozca la duración de la infección latente. Esto ocurre bastante a menudo. A mi departamento llegan con frecuencia pacientes procedentes del departamento de neurología con serología positiva para *Treponema*. En estos casos hay que hacer una punción lumbar para excluir una sífilis nerviosa.

El tratamiento de primera línea de la sífilis precoz continúa siendo la penicilina procaína. Se pueden emplear 600.000 o 1.000.000 de unidades al día durante 10-14 días. En los enfermos alérgicos a la penicilina, hay que administrar doxiciclina, te-

traciclina o eritromicina, también durante 14 días. Si el paciente rechaza la administración intramuscular se puede emplear tratamiento oral, 2 g de amoxicilina al día más probenecid durante 14 días. Sin embargo, el tratamiento intramuscular es mejor porque es más fácil controlar al enfermo. Si se sospecha que el paciente no va a observar bien el tratamiento, se usará penicilina benzatina, 2,4 millones de unidades por vía intramuscular dos veces a la semana. Si hay afectación neurológica u oftálmica o no se puede excluir una neurosífilis hay que administrar 24 millones de unidades de bencilpenicilina al día por vía IV durante 14 días. Esto significa una infusión cada 4 horas, por lo cual se debe hospitalizar al paciente. Otra alternativa es la penicilina procaína por vía intramuscular más probenecid, o bien doxiciclina en los casos alérgicos, durante 21 días. ¿Qué sucede en el embarazo? Si no se trata a una mujer con una sífilis precoz, el 70% o incluso el 100% de todos sus hijos se infectarán y hasta el 66% de los niños nacerán muertos. En estos casos el tratamiento de primera línea consiste en 800.000 o 1.000.000 de unidades de penicilina procaína al día durante 14 días por vía intramuscular. Si la paciente es alérgica a la penicilina no se debe usar doxiciclina, sino eritromicina, con examen después del parto y tratamiento del lactante. El tratamiento puede provocar reacciones, como la de Jarisch-Herxheimer, que produce fiebre y mialgias. Esta reacción se puede evitar administrando 50 mg de prednisolona con la primera inyección de penicilina. Con la inyección intramuscular, la paciente puede sufrir una reacción a la procaína, como psicosis por procaína. ¿Qué sucede con las parejas sexuales? Un gran estudio realizado en el Reino Unido ha revelado que si se estudia hasta al 60% de todas las parejas sexuales y de los pacientes y a las mujeres embarazadas con sífilis precoz, estas parejas también padecerán la infección. ¿Cómo se vigila a estos pacientes? Hay que estudiarlos una vez en los tres primeros meses después del tratamiento para realizar una prueba serológica a los seis meses y luego al año.

Un incremento de dos veces del título no es indicativo de reinfección. Por ello, es importante remitir el suero al mismo laboratorio. Sólo un aumento de cuatro veces indica reinfección. Como les he mencionado, las pruebas específicas pueden mantenerse positivas durante mucho tiempo y sólo las pruebas no treponémicas denotan una infección reciente o una reinfección. Muchas gracias por su atención.

DISCUSIÓN

Dr Fernández: En primer lugar querría felicitar al ponente por su estructurada revisión de estas enfermedades. Me gustaría hacer una consideración sobre el tratamiento de la uretritis en el ámbito de la atención primaria. En este contexto no se discrimina la uretritis no gonocócica de la gonocócica, sino que se aplica directamente el tratamiento doble. Debo decir que, por lo menos, en el sur de España, estamos muy preocupados porque los residentes se forman sin ver un chancro, ya que se trata de una afección muy rara. Sin embargo, es posible que la emigración procedente del Magreb aumente la incidencia de esta enfermedad en nuestro medio. ¿Ha observado lo mismo en su país?

Prof. Kohl: En Berlín, donde trabajo, existe una considerable emigración procedente del este de Europa, por lo que vemos muchos casos, sobre todo de Ucrania y Rusia. Estas pacientes trabajan en Berlín como prostitutas de manera ilegal y son las que diseminan la sífilis. A propósito de la infección mixta, debo decir que es necesario examinar a todos los pacientes para descartar gonorrea, clamidiasis, micoplasmosis, tricomoniasis, candidiasis y sífilis. Esta es la exploración habitual y dependiendo del resultado, se debe administrar el tratamiento oportuno. No un tratamiento común, pues la sífilis debe tratarse con penicilina, la gonorrea con ofloxacino y la clamidiasis con doxiciclina o eritromicina.

Dr. Sánchez Carazo: Me extraña que un grupo de trabajo europeo prefiera el tratamiento con penicilina procaína para la sífilis, ya que, en mi opinión, es más difícil de cumplir, a diferencia de la penicilina benzatina. La otra cuestión se refiere a los pacientes que son donantes habituales de sangre y que alguna vez en su vida dan resultados positivos en la serología, si bien la detección siempre es negativa. Los hematólogos dicen que estos casos son falsos positivos y que lo único que se debe hacer es vigilarlos. ¿Tiene alguna experiencia al respecto?

Dr. Kohl: Al usar penicilina procaína se controla más al paciente, lo cual es importante para muchos enfermos porque deben ir todos los días al consultorio para ponerse su inyección intramuscular. Como la penicilina benzatina se administra sólo una vez a la semana, es posible que el enfermo no vuelva para la segunda inyección. Sucede lo mismo con el tratamiento oral, que no recomiendo porque no estamos nada seguros de que el paciente siga las instrucciones. Con respecto a los donantes de sangre, a menudo ocurre que se detecta que algunos de ellos tienen serología positiva. Un título treponémico muy bajo puede ser indicativo de infección inespecífica o de reacción serológica inespecífica. En estos casos, recomiendo controlar al paciente. Pero si el título de TPPH o de TPHA específico del treponema es mayor de 1:640 por ejemplo, y no hay antecedentes de tratamiento anterior ni de signos clínicos, haría una punción lumbar para excluir neurosífilis. Ocurre lo mismo con los pacientes VIH-positivos, donde la serología de la sífilis es muy poco fiable..

Dr. Capdevila: Me gustaría preguntarle al Dr. Kohl si en Alemania las uretritis gonocócicas afectan casi exclusivamente a homosexuales como consecuencia de los cambios de hábitos sexuales y de las localizaciones faríngeas de la enfermedad. Por lo que se refiere a la serología positiva de por vida en pacientes tratados correctamente, normalmente los títulos son de una dilución muy baja y muchas veces corresponden a una cicatriz serológica. ¿Este 50% de varones asintomáticos con uretritis por clamidias y este 10% de uretritis gonocócicas no se acompañan nunca de ningún síntoma?

Dr. Kohl: La uretritis gonocócica en los varones homosexuales está aumentando de nuevo después del cambio de comportamiento que se produjo en los primeros momentos de la infección por VIH. Cada vez es más frecuente practicar el sexo sin seguridad, lo que se refleja no sólo en la uretritis gonocócica sino también en la faringitis gonocócica. Por otro lado, el 10% de todos los pacientes con uretritis gonocócica están completamente asintomáticos. Otro 40% tiene muy pocos síntomas y según la personalidad del paciente este puede dar poca importancia a estos síntomas, lo cual favorece la transmisión de la infección.

Pregunta: ¿Qué puede decirnos de *Chlamydia trachomatis* en la esterilidad masculina? ¿Por qué no considera la azitromicina en el tratamiento de la gonococia?

Dr. Kohl: Chlamydia trachomatis puede causar esterilidad si se produce una epididimitis clamidiásica. Este es un hecho muy raro (menos del 1% de los casos), pero si se produce una epididimitis se puede obstruir el escroto. Con respecto a la azitromicina, las normas europeas y de los CDC indican que la azitromicina no es el tratamiento para todas las enfermedades de transmisión sexual. Creo que en poco tiempo aparecerán resistencias a este antibiótico.

Prof. Olmos: ¿Qué piensa de las uretritis persistentes?

Dr. Kohl: Para muchos de nosotros la uretritis persistente o recurrente sigue siendo un problema no resuelto. Creo que lo más importante es no tratar al enfermo sin detectar un microbio. Muchos médicos, presionados por el enfermo, tienden a administrar antibióticos. El paciente refiere ciertas molestias y no se aísla ningún tipo de microbio a pesar de darle antibióticos. Creo que lo correcto es examinar la próstata y analizar el exudado para ver si hay algún microorganismo. Estoy en contra del tratamiento antibiótico continuo y lo que recomiendo es tranquilizar al paciente señalándole la inespecificidad de sus molestias, pero admito que resulta muy difícil saber lo que hay que hacer en estos casos.

AVANCES EN ENFERMEDADES
DE TRANSMISIÓN SEXUAL II

DR. KOHL

LAS ETS VÍRICAS. ¡UN RETO PARA LOS DERMATOVENEREÓLOGOS!

Para iniciar la segunda parte de la conferencia sobre infecciones de transmisión sexual diré que la venereología es una parte muy importante de la dermatología, no sólo con respecto a las enfermedades bacterianas, sino también a las víricas. Esta presentación no sería posible sin la colaboración de Antonio Pichardo y Pepe Mazuecos, quienes rehicieron mis diapositivas. Tuve un pequeño accidente con ellas antes de salir de Alemania y, en unas horas, los dos me ayudaron a rehacer las diapositivas, por lo cual les quiero dar las gracias.

Las enfermedades de transmisión sexual de origen vírico son incurables. Efectivamente, incurables, ya sean el herpes genital, las verrugas anogenitales o la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana. En mi práctica diaria, las verrugas anogenitales constituyen el problema más común, mientras que en el caso del herpes genital tenemos que distinguir entre la primoinfección sintomática y la infección recurrente. El primer episodio de infección sintomática se caracteriza por formación de vesículas o ulceración de los genitales externos, pero también se pueden afectar el cérvix o el recto. En este primer episodio, los pacientes refieren un dolor intenso, disuria y también secreción uretral y vaginal con linfadenopatía regional. Puede haber fiebre, mialgias e incluso retención urinaria y síntomas meningeos. Pero como sucede con cualquier otra enfermedad de transmisión sexual, a menudo la infección es atípica o asintomática. Son frecuentes las recidivas del herpes genital, sobre todo de la infección por VHS2.

Por lo que se refiere al diagnóstico, la inmunofluorescencia directa tiene una sensibilidad del 80% y se puede aplicar sólo en las lesiones precoces. El cultivo del virus es el método de elección, pero tiene el inconveniente de su elevado coste y de que no se realiza de forma sistemática. No hay ninguna prueba serológica específica para el herpes genital y, por otro lado, las respuestas inmunitarias específicas tardan 8 a 12 semanas en aparecer después de la primera infección. La serología del herpes puede tener algún valor en casos de ulceración genital recurrente o de causa desconocida.

En el primer episodio de herpes genital, cuando a veces sólo hay lesiones eczematosas, es importante iniciar el tratamiento en los cinco días siguientes a dicho episodio, cuando el virus se sigue replicando o cuando continúan formándose nuevas lesiones. Es importante iniciar tratamiento antivírico, ya que los antivíricos reducen la intensidad y la duración del episodio. No obstante, hay que advertir al paciente de que el tratamiento no altera la evolución natural de la enfermedad. Los antivíricos por vía tópica son menos eficaces que los fármacos por vía oral y no hay datos que apoyen el uso del tratamiento combinado. El tratamiento intravenoso del primer episodio de herpes genital sólo está indicado si la deglución es imposible o los vómitos impiden

la medicación por vía oral. Sin embargo, hay pacientes cuyo primer episodio se acompaña de síntomas tan intensos que es necesario hospitalizarlos para administrar tratamiento intravenoso. Aparte de la analgesia, que es obligatoria, todos los tratamientos se aplican durante cinco días. Entre los fármacos hay que destacar el aciclovir, que se administra cinco veces al día, el famciclovir, que se administra tres veces al día, y el valaciclovir, que se administra dos veces al día; cuanto menor sea la dosis más caro es el tratamiento. Sin embargo, creo que son fármacos muy útiles. En el caso de los pacientes VIH-positivos no contamos con ensayos controlados sobre la duración del tratamiento antivírico, pero la mayoría de los médicos duplican el tiempo, es decir, lo administran durante 10 días. Por lo que se refiere al herpes genital recurrente, no estoy de acuerdo con la hipocondría que se percibe en muchos países, como Estados Unidos, en relación con esta enfermedad. Se debe tranquilizar al paciente diciéndole que es una enfermedad de evolución limitada y que se acompaña de síntomas generalmente leves, de pocos días de duración, cinco o siete. Además, los síntomas pueden cambiar con el tiempo y ser menos intensos. El mayor problema lo plantean los enfermos con recidivas frecuentes, una vez o incluso dos veces al mes. En estos casos quizá lo único que esté indicado sean los baños para evitar las sobreinfecciones, y es posible que no se necesite tratamiento antivírico. Este tratamiento reduce la duración de la recidiva en uno o dos días. Por lo demás, el tratamiento es el mismo que para el primer episodio de infección herpética.

En mi opinión, un gran adelanto es el tratamiento antivírico supresor, que recomiendo si hay más de seis recidivas al año. Un enfermo que tenga recidivas cada dos meses o incluso con más frecuencia debe recibir 200 mg de aciclovir 4 veces al día como tratamiento continuo, o 250 mg de famciclovir dos veces al día. Es muy importante disminuir el número de recidivas en estos enfermos porque con esta frecuencia de recaídas siguen propagando la infección y la vida sexual se convierte en un infierno. Durante la fase prodrómica, donde aparecen las primeras molestias y las vesículas, el riesgo de transmisión es máximo, igual que cuando las lesiones son absolutamente evidentes. Pero también existe la eliminación vírica subclínica. Incluso aunque no se vean lesiones puede producirse esta eliminación, pero es más común con las recidivas frecuentes. Si un paciente tiene recidivas cada tres semanas, recomendaría tratamiento de supresión y uso de preservativos durante el coito. El riesgo de transmisión es mayor para los varones que para las mujeres, aunque también se ven lesiones en el cérvix que pueden infectar a los hombres. Como se ha descrito en la bibliografía, cuanto más prolongada sea la infección vírica, más raras son las recurrencias. Muchos pacientes con herpes genital presentan una infección duradera y sufren pocas recidivas. Por otro lado, la eliminación vírica subclímica es más probable con VHS2 que con VHS1.

En cuanto a la infección por herpes genital durante el embarazo hay que decir que durante el primer y el segundo trimestre se puede emplear aciclovir en las dosis habituales para el tratamiento del primer episodio infeccioso. Hay informes que indican que la administración continua de aciclovir en las cuatro últimas semanas de la gestación previene las recidivas. Si hay vesículas en este período, el tratamiento continuo con aciclovir puede ser una alternativa. Si el primer episodio de herpes genital acontece en el tercer episodio, se debe considerar la cesárea, sobre todo si los

síntomas sobrevienen en las seis semanas anteriores al parto. El riesgo de siembra vírica al principio del parto es muy elevado, pero si el parto vaginal es inevitable, está indicado el tratamiento con aciclovir de la madre y del niño en el período puerperal. En el transcurso de la gestación las infecciones recurrentes son mucho más breves que el primer episodio. No creo que los cultivos secuenciales contribuyan a diagnosticar el herpes durante este período. Por tanto, sólo está indicada la cesárea si se ven lesiones genitales al principio del parto. En este sentido, debo decir como dermatólogo que si detecto lesiones floridas al principio del parto aconsejo al ginecólogo o al tocólogo que haga una cesárea.

Pasando a las verrugas anogenitales debe señalarse que existen más de 90 genotipos, incluso más de 100, del virus del papiloma humano. La transmisión es también por contacto sexual o perinatal. No hay transmisión a través de los fómites ni de otros objetos. La mayoría de las verrugas anogenitales son benignas y pertenecen a los tipos 6 y 11 del VPH. Los tipos 16, 18, 33 ó 35 se asocian con cáncer y displasia del aparato genital. Sólo el 1% de las infecciones por VPH producen verrugas, mientras que el otro 99% es asintomático. Los pacientes tienen relativamente pocas molestias físicas, pero la repercusión psicológica es muy importante al igual que ocurre en el herpes. Las verrugas suelen aparecer en zonas de traumatismos durante el coito, pero también se localizan en otros lugares. En los varones homosexuales se pueden encontrar lesiones perianales. También se ven lesiones ocultas en la vagina, el cérvix, el meato endouretral y el conducto anal. El aspecto clínico de las verrugas es muy variable, ya que se pueden ver condilomas acuminados y condilomas planos. Las verrugas planas son blandas y no se queratinizan, mientras que las grandes, normalmente acuminadas, son firmes. Su base puede ser amplia o pedunculada, y sobre todo en las personas pigmentadas se pueden confundir con una queratosis seborreica, con una enfermedad de Bowen o incluso con un nevus. El examen es fácil puesto que se hace a simple vista. Rara vez la biopsia es necesaria y siempre hay que examinar atentamente la zona anogenital externa. Se debe usar un espéculo vaginal para tratar también los condilomas intravaginales. No debemos enviar a las pacientes al ginecólogo, porque creo que el dermatólogo tiene el cometido de efectuar la exploración intravaginal en las enfermedades de transmisión sexual y también debe ser el responsable de su tratamiento. A menudo la proctoscopia está indicada, no sólo si hay antecedentes de coito anal, sino porque es fácil de realizar y con gran frecuencia revela condilomas intraanales ocultos. Como sucede con todas las enfermedades de transmisión sexual, hay que investigar la posible presencia de otras infecciones de este tipo. La prueba con ácido acético al 5% requiere cinco minutos y no es muy específica. Sin embargo, en mi opinión, se deben realizar más biopsias de la zona genital de estos enfermos.

El tratamiento, como todos ustedes saben, plantea grandes problemas. Todos los tratamientos se asocian con una tasa de recidivas importante y entre ellos hay que citar el podofilino, la podofilotoxina, el ácido tricloracético, el 5-fluoruracilo, los interferones (aunque son demasiado caros), la ablación física, la crioterapia, la electrocirugía, el láser de CO_2 y la fisioterapia. El tratamiento depende de la forma, el número y la distribución de las lesiones. Los condilomas en mucosas responden bien al tratamiento químico con podofilino, podofilotoxina y ácido tricloracético, mientras

que las lesiones queratinizadas, los condilomas típicos, responden mejor al tratamiento ablativo. Si hay pocas verrugas, una o dos, las extirpamos inmediatamente. La gran ventaja del tratamiento local es que el paciente puede aplicárselo en su casa. También se pueden aplicar reguladores de la respuesta inmunitaria, en cremas al 5%, que inducen una respuesta de citocinas que disminuye las recidivas. Este tratamiento es idóneo para todas las verrugas genitales externas, pero no para las intrauretrales ni para los condilomas intraanales y cervicales. Se aplica tres veces a la semana y después de 6 a 10 horas se elimina el producto de la zona. La tasa de respuestas es similar a la de otros tratamientos, 50 a 90%, pero la ventaja de los modificadores de la respuesta inmunitaria es que disminuyen la tasa de recidivas de los condilomas. Las parejas sexuales constituyen un problema en el caso de los pacientes con condilomas. En nuestra opinión, hay que estudiarlos y descartar la presencia de verrugas genitales. En estos casos recomiendo usar ácido acético para detectar lesiones subclínicas. La exploración de las parejas también es útil para descubrir otras infecciones de transmisión sexual y creo que debe estar a cargo de un dermatovenereólogo. Hay que vigilar la respuesta al tratamiento y, si es necesario, modificarlo ante la aparición continua de nuevas lesiones. Debemos explicar a nuestros enfermos que podemos tratar sólo lesiones visibles, pero que las lesiones subclínicas son propensas a mantener la infección. Los condilomas acuminados en la gestación son importantes porque no se deben usar podofilotoxina ni fluoruracilo. Con anestesia local, las lesiones se pueden eliminar con facilidad, lo que reduce la exposición neonatal al virus. Como ya saben, la infección se puede transmitir al niño ocasionando condilomas faríngeos. La papilomatosis faríngea está causada por una infección contraída al nacer a través del canal del parto. La cesárea sólo está indicada en muy pocos casos, únicamente si el orificio vaginal está completamente obstruido por la presencia de condilomas.

Finalmente, hablaré de las manifestaciones dermatovenereológicas de la infección por VIH, porque en muchos casos es el dermatovenereólogo quien diagnostica primero esta infección. En el transcurso de la infección por VIH casi todos los pacientes manifiestan una amplia variedad de alteraciones cutáneas y mucosas. Hay algunas enfermedades cutáneas de origen infeccioso o de origen tumoral que ocurren con más frecuencia en los pacientes VIH-positivos que en los enfermos sin esta infección. No es infrecuente que un paciente acuda a la consulta con este tipo de lesiones y que tras hacer la prueba correspondiente se compruebe que es VIH-positivo. Hablando de estas manifestaciones dermatológicas, las primeras corresponden a las alteraciones cutáneas que son casi patognomónicas de la enfermedad por VIH, es decir, el sarcoma de Kaposi, la leucoplasia vellosa oral y el exantema agudo por VIH. En segundo lugar, hay anomalías cutáneas que apuntan con claridad a una infección por VIH, como el herpes zoster en personas jóvenes o de edad madura, el molusco contagioso o las infecciones necrosantes de la zona genital por el virus del herpes simple. En tercer lugar, hay alteraciones cutáneas indicativas de infección por VIH solo o en combinación con otras manifestaciones de esta infección, como eccema seborreico, xerodermia, prurito generalizado, infección por dermatofitos, foliculitis, verrugas atípicas, agudización repentina o inexplicada de la psoriasis o gonorrea y sífilis repetidas. Se debe hacer un análisis serológico a todo paciente joven que presente por primera vez dermatitis seborreica. Por último, hay otras in-

fecciones dermatológicas que no son más frecuentes en los pacientes VIH-positivos que en los enfermos por infección con VIH.

En cuanto a las infecciones víricas, hay que citar la infección por el virus del herpes simple, la infección por el virus de la varicela zoster, las infecciones por CMV, la infección por el virus de la varicela, la infección por el virus de Epstein-Barr, el molusco contagioso y también las verrugas anogenitales extensas. También pueden ser el primer signo de infección por VIH las infecciones fúngicas en un varón joven, como la candidiasis bucal, la infección por levaduras, la pitiriasis versicolor, el eccema seborreico, la criptococosis y la histoplasmosis. También hay que citar la micobacteriosis, la piodermia inexplicada y la angiomatosis bacilar. Por lo que se refiere a los tumores, es necesario destacar los tumores epiteliales malignos, el melanoma maligno, el linfoma maligno y el sarcoma de Kaposi. Hablando de todas estas enfermedades y de su relación con la infección por VIH es necesario destacar la importancia de las manifestaciones atípicas de estos procesos como signos indicativos de este tipo de infección.

Para terminar, me gustaría invitarles el próximo año al Congreso Internacional de Infecciones de Transmisión Sexual que se celebrará del 24 al 27 de junio en Berlín, para que conozcan los avances más recientes en este tipo de enfermedades.

Muchas gracias por su atención.

DISCUSIÓN

Prof. Calap: Con respecto a las pruebas del VIH, ¿existe un consenso entre los médicos o son las leyes alemanas las que prohíben hacer la serología del sida?

Prof. Kohl: Son las leyes. Como saben, en Alemania, nuestros políticos están muy preocupados por la protección de los enfermos. Por ello, está prohibido que el médico efectúe pruebas serológicas de la infección por VIH sin el consentimiento del paciente. No ocurre lo mismo con la serología de la sífilis. Esto demuestra el cambio de pensamiento a lo largo del tiempo.

Prof. Aznar: Con respecto al diagnóstico de las infecciones herpéticas, muchos expertos opinan que, con independencia del precio del cultivo, en el primer episodio de herpes genital serían convenientes el aislamiento y la tipificación. También me gustaría que hablara algo más de la presentación atípica del herpes genital. Siempre se habla de la úlcera y de la vesícula, pero en las formas recurrentes atípicas se ha descubierto que el herpes genital es algo más que las vesículas y las úlceras.

Prof. Kohl: Estoy totalmente de acuerdo, el cultivo vírico es el método diagnóstico de elección para el virus del herpes simple. Recomiendo realizar un cultivo cuando hay vesículas. En el primer episodio de herpes se necesita material celular para hacer el cultivo y sé que aquí en Sevilla, por ejemplo, los dermatólogos y los microbiólogos trabajan en estrecha colaboración.

Prof. Pichardo: ¿Qué opina del tratamiento para el condiloma acuminado de los niños?

Prof. Kohl: Muchos de nosotros vemos niños con verrugas anogenitales y las publicaciones estadounidenses indican que un gran porcentaje de estas verrugas se deben a abuso sexual. Estos datos son, probablemente, de hace más de diez años,

pero con el tiempo el porcentaje de verrugas anogenitales atribuibles al abuso sexual ha disminuido continuamente. Hoy día sabemos, por métodos de PCR, que el VHP puede sobrevivir en superficies bastante inertes. Quizá la tasa de adquisición de verrugas genitales en los niños sea sólo del 20-30%. Mucho más importante es el examen de los niños en busca de verrugas extragenitales en los dedos y los pies.

Pregunta: ¿Qué puede decirnos de las vacunas del herpes genital? Sabemos que, por ejemplo, el laboratorio SmithKline está realizando ensayos en fase III.

Prof. Kohl: Desde hace muchos años se está investigando sobre las vacunas contra VHS y VHP. De hecho, se han estudiado distintas proteínas, pero en mi opinión estamos todavía muy lejos de la aplicación sistemática de las vacunas y estas continúan siendo solamente un instrumento de investigación.

Pregunta: ¿Durante cuanto tiempo no se deben tener relaciones sexuales después de la curación clínica de un condiloma acuminado? ¿Se pueden adquirir los condilomas acuminados y las verrugas vaginales por fómites, en saunas, por medio de toallas o a través de verrugas vulgares u otro tipo de verrugas?

Prof. Kohl: No hay estudios de control sobre este tema. Recomiendo a mis pacientes usar preservativos al menos en los tres meses siguientes. De todos modos, con ello no se garantiza que no se pueda producir una reinfección.

Pregunta: ¿Qué experiencia tiene con respecto a las complicaciones graves de la enfermedad herpética?

Prof. Kohl: Lo único que puedo decirle es que si un paciente tiene síntomas meningíticos lo enviamos a los neurólogos para que hagan una punción lumbar y para que administren tratamiento con aciclovir por vía intravenosa. De todos modos, este es un acontecimiento muy raro.

Pregunta: ¿Qué haría usted si identifica con ácido acético unas manchas blancas en los genitales? ¿las trataría o no?

Prof. Kohl: Depende del contexto en que se haga la prueba. No se debe emplear ácido acético como método de detección sistemática porque no es suficientemente específico. Pero si se trata de un paciente con recidivas frecuentes de infección por VPH, se puede realizar esta prueba, hacer una biopsia y tratarlo.

Pregunta: ¿Tiene experiencia con 500 mg de valaciclovir al día en el herpes recidivante?

Prof. Kohl: Por desgracia, no tengo experiencia con el valaciclovir como tratamiento supresor. Los datos más recientes indican que se puede emplear una sola dosis, pero por lo que yo sé no se ha realizado ningún estudio comparativo y controlado por ejemplo con famciclovir, que ha resultado igual de eficaz que el aciclovir. Por desgracia, el aciclovir, el más antiguo de estos tres medicamentos, debe administrarse cuatro veces al día, lo que puede resultar incómodo. Por tanto, creo que el futuro pertenece al valaciclovir, ya que solo hace falta administrarlo una vez al día.

Pregunta: Si usa el láser de CO_2 para el tratamiento de los condilomas acuminado, ¿qué medidas preventivas adopta para impedir la transmisión de las partículas del virus con la vaporización?

Prof. Kohl: Al usar el láser de CO_2 es necesario emplear un limpiador al vacío para aspirar toda la espuma y el humo que contamina el material genético del VPH. En el caso del paciente y del médico, creo que solo es necesaria una mascarilla.

AVANCES EN ONICOLOGÍA

ROBERT BARAN
Nail Disease Centre. Cannes (France).

Chairman:
José María Giménez Camarasa
Pablo Unamuno

PRESENTACIÓN

Prof. Jiménez Camarasa

En primer lugar quiero expresar mi agradecimiento al Dr. Camacho por su esfuerzo para que se celebren estas jornadas, cada vez más difíciles de organizar. Creo que la dermatología española tiene una deuda con el profesor Camacho, por lo que es de justicia señalarlo. Por lo que se refiere al conferenciante, ¿cómo se puede presentar a una persona tan conocida? Sin embargo, como tal vez algunos de ustedes no lo conozcan les diré que uno de los lugares posiblemente más elegantes y bellos del mundo sea la Costa Azul. Hay tres cosas importantes en la Costa Azul: el Principado de Mónaco, el Festival de Cine de Cannes y Robert Baran, uno de los científicos más prestigiosos del mundo, sobre todo en el campo de la onicología.

AVANCES EN ONICOLOGÍA I

PROF. BARAN

TRASTORNOS UNGUEALES CONGÉNITOS Y HEREDITARIOS. COSMETOLOGÍA DE LAS UÑAS

Señoras y señores, profesor Camacho, queridos amigos, para mí es siempre un placer estar en España, un país donde tengo tantos amigos. Empezaremos la exposición por las anomalías congénitas de las uñas. La uña puede faltar, puede ser grande, puede ser estrecha y puede estar implantada de una forma incorrecta. En el caso de que falte una uña hay que pedir una radiografía porque con gran frecuencia falta también la falange distal. Aquí les presento a un paciente con micrognacia en el que pueden ver las dimensiones de una uña en comparación con los demás y en esta otra diapositiva les presento a un paciente con síndrome de Proteus. La polidactilia rudimentaria parece ser la forma más leve de duplicación de los dedos. En este sentido, hay que decir que existe una relación entre la polidactilia y la uña ectópica. En estos casos, la microcirugía mejora el defecto cuando está localizado en la uña. A veces se observan anomalías de la implantación de las uñas o la presencia de una uña adicional en un lugar anormal. Como las matrices de las uñas ectópicas se encuentran en lugares anormales y siguen direcciones también anormales, estas uñas parecen diferentes del cuerpo de la uña. La uña ectópica suele ser congénita, pero se han descrito 3 casos de comienzo tardío. Las uñas ectópicas se suelen localizar en la falange distal, especialmente de los dedos 4º y 5º. Hay dos tipos principales de uñas ectópicas, según se acompañen o no de alteraciones óseas. En el tipo común de uña ectópica se ven uñas aisladas en casos esporádicos, localizadas ventralmente y con una forma anormal, generalmente pequeñas, rara vez anulares, que sobresalen de la piel y que pueden tener una dirección paralela vertical.

Aquí les presento el caso de una uña anular que se ha publicado recientemente en el *British Journal* y que se parece a un cilindro. En el tipo I de uña ectópica el dedo tiene un aspecto afilado y hay predilección por los dedos cubitales, así como ausencia de flexión activa de las articulaciones. El tipo II es interesante porque se acompaña de múltiples lesiones que sobresalen de la piel o de características anulares. El tipo III u onicoheterotopia se asocia con malformaciones múltiples como en el caso del síndrome de Pierre Robin. Hablando de las causas de la uña ectópica, se ha dicho que existe una aberración en el brazo largo del cromosoma 6. Puede que haya persistencia de una matriz ungueal rudimentaria después de la regresión de la polidactilia. En el síndrome de Iso-Kikuchi hay un defecto central de la uña. Iso era un cirujano plástico japonés y Kikuchi un dermatólogo interesado por la lepra. En el síndrome de Iso-Kikuchi, u onicodisplasia congénita del dedo índice, se observan micrognacia, polioniquia, anoniquia, onicogriposis y alineación incorrecta de las uñas. En ocasiones, puede estar afectado el tercer dedo y a veces dos uñas. En esta diapositiva verán un lecho ungueal normal, pero también un defecto central que ha eliminado una parte de la matriz. Este defecto central separa la uña en dos porciones y también observarán que el índice carece de uña. En estos casos, al crecer las uñas se produce una hemionicogriposis.

A continuación estudiaremos la epidermólisis ampollosa, de la que ya habló ayer el profesor Black en una exposición maravillosa. Como la piel y la epidermis del lecho ungueal son muy frágiles, se producen distrofias ungueales, sobre todo después de traumatismos repetidos. En la epidermólisis ampollosa se pueden ver erosiones de las falanges distales y la aparición progresiva de tejido granulomatoso. Todos se acaba destruyendo, incluida la matriz de la uña. Les muestro ahora un caso de epidermólisis ampollosa distrófica con mano en manopla, un proceso terrible. En la epidermólisis ampollosa progresiva de la unión las lesiones ungueales oscilan entre 5 y 15 y las ampollas aparecen mucho tiempo después, de forma que las lesiones ungueales preceden a las lesiones cutáneas.

El síndrome ungueorrotuliano es bastante raro en medicina, no solo en dermatología. En este síndrome los pulgares están afectados, pero el 5º dedo suele ser normal. En la uña se puede ver una lúnula triangular, un signo bastante indicativo de síndrome ungueorrotuliano. Este niño pequeño carecía de rótula, pero presentaba cuernos ilíacos, un signo absolutamente patognomónico de esta enfermedad. La paquioniquia congénita es una enfermedad muy conocida en la que se observan engrosamiento de las uñas, queratosis, queratodermia palmoplantar e hiperhidrosis. El problema fundamental reside en las uñas, en el lecho ungueal, lo que significa que si queremos curar este tipo de displasia hay que tratar el lecho ungueal. ¿Cuál es el tratamiento en estos casos? Hace años los dermatólogos empleaban la electrocirugía. Después, se empezó a administrar fenol al 88% en el lecho ungueal, con el que se obtuvieron buenos resultados. Luego se han introducido los retinoides y el láser. Algunos cirujanos seccionan incluso la mitad de la falange distal porque la situación es difícil de sobrellevar.

La queratodermia ampollosa se caracteriza por alopecia, leucoplasia y leucoqueratosis. Estas son las características fundamentales de la enfermedad, pero con gran frecuencia el paciente sólo presenta una o dos de ellas. Esto que les muestro ahora

se ha descrito hace años y corresponde a tumores de la incontinencia pigmentaria. Lo más interesante es que se trata de verdaderos queratoacantomas, que pueden desaparecer, sobre todo al final del embarazo. Estos tumores tienen exactamente la misma histología del queratoacantoma, y la enfermedad es muy difícil de tratar, ya que, como saben, no se pueden dar retinoides a las mujeres embarazadas.

En cuanto al tratamiento cosmético de las uñas, cabe citar los recubrimientos de evaporación y los recubrimientos de polimerización. Los primeros consisten en esmalte de uñas con una cubierta basal y una cubierta superior. El segundo tipo, los recubrimientos de polimerización, están hechos de uñas artificiales esculpidas y uñas artificiales preformadas. El esmalte para las uñas está compuesto de sólidos en una tercera parte y de disolventes en dos terceras partes. El esmalte contiene nitrocelulosa, resinas, plastificantes, disolventes y diluyentes, sustancias fixotrópicas, sustancias colorantes y microesferas metálicas. La nitrocelulosa da más o menos brillo, pero este no es excelente y cuando la nitrocelulosa se seca, se encoge, lo que se ha mejorado con las resinas. Las resinas mejoran el brillo, la adherencia y la flexibilidad de la película y constituyen realmente el núcleo del producto. Por desgracia, suelen asociarse con dermatitis de contacto. Los plastificantes, como el dibutileftalato, el alcanfor o el aceite de ricino reducen al mínimo el acortamiento, reblandecen y plastifican la nitrocelulosa.

Los disolventes transforman los sólidos en líquidos y controlan la aplicación y el tiempo de desecación. El mejor disolvente era el tolueno, pero se ha prohibido en algunos estados de EE.UU. El tolueno es un disolvente orgánico para mantener líquido el esmalte ungueal que controla el flujo del esmalte. Sin embargo, en California está clasificado como un producto cancerígeno y teratógeno. No sabemos si esto es realmente cierto, sobre todo para la pequeña cantidad de tolueno que hay en la laca de las uñas, pero las empresas más importantes lo han eliminado. Las sustancias fixotrópicas impiden el depósito de sólidos y mejoran el flujo. Para mejorar el flujo también se emplean microesferas metálicas, cuyo inconveniente es que pueden ocasionar dermatitis de contacto originada por el níquel. La capa de la base mejora la adherencia o unión del esmalte a la uña. En esta capa hay más resinas que en el esmalte ungueal normal. El esmalte actúa como una protección mecánica que impide la evaporación de la superficie del cuerpo ungueal, lo cual resulta conveniente porque si la uña está demasiado seca se acaba rompiendo.

Los productos cosméticos pueden producir reacciones, primero en el lugar de aplicación y luego en otras partes. El cuerpo de la uña se puede teñir con tonos más oscuros de rojo y marrón. La benzofenona 2 confiere una coloración amarilla-verde al cuerpo de la uña. La clorhexina, empleada para la dermatitis seborreica, toma diferentes colores dependiendo de los metales empleados por el paciente. Debo decirles que existe una relación entre el color del cuerpo de la uña, la presencia de hierro y el uso de laca para las uñas. En la laca hay óxido de hierro que puede producir discromía. La laca también puede ocasionar otro efecto secundario, la leuconiquia superficial. Se ha dicho que esto también puede deberse a la aplicación de capas recientes sin eliminar las anteriores. Este efecto se puede evitar siguiendo un programa de cuidado de las uñas de 7 días, en el que se conserva la laca durante 5 días, se quita durante 2 días y luego se empieza de nuevo. Los productos cosméti-

cos pueden producir otras reacciones, como dermatitis de contacto a distancia, de los párpados, de la porción lateral del cuello, la barbilla y los labios. Los disolventes y los diluyentes pueden provocar falsas reacciones, por lo que hay que esperar al menos 10 o 15 minutos antes de realizar la prueba del parche. Las resinas secas son un alergeno débil, aunque no estoy completamente seguro de ello. Otros efectos adversos consisten en paroniquia y destrucción real de la uña, lo cual es muy desagradable porque se puede tardar dos años en conseguir una uña normal. Sin embargo, el problema principal es la posibilidad de parestesias permanentes si el polímero se aplica a pacientes que presentan pequeños defectos en la piel o a personas que se muerden las uñas. El sistema penetra en las fibras de Ranvier y las destruye, dejando parestesias permanentes.

Con respecto al sistema gelatinoso hay que decir que actúa primero eliminando las pequeñas moléculas de aceite que bloquean las adherencias. Nunca hay que tocar la piel con el ácido metacrílico. Por eso, este sistema necesita luz UV o visible y está constituido fundamentalmente por oligómeros de acrilato. Puede considerarse como una variante de las uñas esculpidas. Las uñas artificiales preformadas están basadas en cianoacrilatos y son útiles sólo si existe suficiente uña para la unión. Hay que mantener estas uñas sólo durante 48 horas, sin sobrepasar este tiempo. En caso contrario, se pueden producir hemorragias subungueales o hiperqueratosis subungueal. Se pueden emplear fundas para cubrir el cuerpo de la uña o para reforzar uñas finas y débiles. El monómero que se utiliza para fabricar las fundas es el cianoacrilato, y los catalizadores aceleran la polimerización. También se necesita una uña lo suficientemente larga para poner una buena funda.

DISCUSIÓN

Prof. Terencio: He estudiado las alteraciones ungueales, sobre todo en la lepra, y he encontrado unos 40 casos de fibrosis con afectación del 5º dedo. También he observado muchas distrofias en la lepra. ¿Tiene experiencia sobre las alteraciones ungueales en el ainhum?

Prof. Baran: Sólo he visto un paciente con ainhum, de raza negra. Pero sé que se ha publicado un artículo en *Lancet* en el que se afirmaba que existe un defecto en los vasos arteriales de algunos pacientes que podría favorecer esta displasia.

Dr. Soto: La patología de la uña es un tema muy ingrato. Durante toda mi vida profesional he tenido siempre grandes problemas para el diagnóstico y, sobre todo, para la terminología de estas alteraciones. Desde luego, la terminología no siempre nos da una orientación. Salvo las ulceraciones que acompañan a las epidermólisis ampollosas, el resto es un maremagno tan complicado que muchas veces hay que acudir al ordenador para conseguir orientarnos. Quiero agradecer finalmente al Dr. Baran no solamente su disertación, sino también el libro que ha publicado, un manual de enfermedades de las uñas y de su tratamiento, que en mi opinión debemos tener en cualquier gabinete dermatológico. Finalmente, prefiero no hacer ninguna pregunta porque pienso que a mi edad las dudas hay que mantenerlas en el alma.

Prof. Baran: Muchas gracias. Creo que ha llegado el momento de escribir un libro en español y lo haremos con el profesor Camacho.

Pregunta: Quisiera preguntar al Dr. Baran por qué en su libro no menciona un problema que veo con gran frecuencia y que es el de los pacientes que acuden por un eccema seborreico o una descamación pruriginosa recalcitrante del cuero cabelludo y que además presentan codos blanquecinos y ásperos y una uña muy gruesa del dedo gordo del pie, mientras que la uña del quinto dedo es prácticamente ridícula.

Prof. Baran: Gracias por su pregunta. Tengo varias respuestas; la primera de ellas es que probablemente lo olvidé y la segunda es que mi editor limitó el número de imágenes que debía contener el libro. No obstante, en la siguiente edición incluiré estos casos.

Pregunta: Su libro dice que las uñas ásperas pueden estar relacionadas con alteraciones dermatológicas como el liquen plano, la alopecia areata y la psoriasis, aunque estas alteraciones no hayan tenido tiempo de haberse manifestado. ¿Cree que este estado oculto de psoriasis puede acompañar a otras anomalías ungueales? ¿Admite la posibilidad de que buena parte de las onicopatías micóticas se deban a una psoriasis subyacente?

Prof. Baran: A menudo hemos visto pacientes con traquioniquia que años después padecían alopecia areata, liquen plano o psoriasis. La traquioniquia es un defecto resultante de una anomalía en la matriz proximal. Por ejemplo, si un paciente presenta pterigión hay que tratarlo inmediatamente porque de lo contrario empeorará, se producirá una onicoatrofia y la uña desaparecerá por completo. La modificación de la forma también depende de la matriz, y también les diré que, con frecuencia, las infecciones fúngicas modifican también la forma de las uñas.

Pregunta: En mi región, que cuenta con 1.000.000 de habitantes y unos 6.000 nacimientos al año, se han diagnosticado o figuran en el registro de defectos congénitos 14 alteraciones ungueales en un plazo aproximado de 8 años. ¿Cree usted que esta cifra refleja la realidad o que debemos hacer un esfuerzo para detectar más alteraciones?

Prof. Baran: Ante todo, hay que investigar mejor, pero lo que les he presentado no son sólo casos míos. Por ello, la exposición no refleja directamente la verdadera frecuencia de los problemas.

Pregunta: ¿Con qué frecuencia hay alteraciones renales en el síndrome ungueorrotuliano? y en caso de haberlas ¿cuál es el pronóstico?

Prof. Baran: Se ha dicho que el 50% de los enfermos presenta afectación renal, pero no estoy seguro de que esto sea verdad. Para verificar la afectación renal hay que hacer análisis de orina y una biopsia renal, que es absolutamente patognomónica. No creo que esto sea absolutamente necesario porque pienso que las estadísticas son quizá pesimistas y se debe esperar al análisis de orina para proseguir el estudio. En caso de que haya afectación renal a veces es necesario un trasplante porque la situación es peligrosa para el paciente.

Pregunta: ¿Puede haber un síndrome con déficit de azufre y leucopenia, y afectación del pelo y de las uñas?

Prof. Baran: Ya se han publicado trabajos sobre la tricodistrofia por azufre. Es una enfermedad que siempre se acompaña de problemas del pelo, por lo que en estos

casos hay que investigar siempre el pelo y luego las uñas, ya que en ocasiones se encuentran anomalías ungueales.

Pregunta: ¿Existe una relación real entre las uñas ectópicas y otros apéndices supernumerarios, como las orejas de implantación baja u otras manifestaciones renales?

Prof. Baran: Creo que las principales asociaciones de las uñas ectópicas son neurológicas, y sólo conozco el síndrome de Robin.

Pregunta: ¿Qué opina de los endurecedores de uñas?

Prof. Baran: Si se desea utilizar un endurecedor de uñas, hay que aplicarlo en el borde libre de la uña, después de haber protegido la zona circundante, ya que en caso contrario se puede producir una reacción catastrófica consistente en hemorragia del lecho ungueal, hiperqueratosis y dolor que requiere la aplicación de morfina e inyecciones intravenosas de esteroides. No pueden imaginar lo peligroso que puede resultar el formaldehído, que es el mejor endurecedor de todos. Como alternativa se puede emplear aluminio, y a veces es suficiente llevar un par de guantes, guantes de algodón debajo de guantes de goma para cualquier trabajo en condiciones húmedas porque la característica principal de la fragilidad de las uñas es lo que he denominado «uña en papel secante». Cuando se utiliza un papel secante y se introduce en agua, inmediatamente la absorbe el papel secante. Esta es la primera característica de la fragilidad de las uñas. La segunda característica es la desaparición inmediata del agua. Por tanto, este proceso de humedad y luego de sequedad rápida destruye las distintas capas de la queratina de la uña, y la única forma de evitarlo es que los pacientes se laven las manos sólo tres veces al día y que inmediatamente después se pongan una crema para evitar la evaporación rápida. Se pueden emplear las lociones y leches que se aplican a la cara y hay que lavarse las manos, pero no con agua y jabón.

PRESENTACIÓN

Pasamos ahora a la siguiente presentación del profesor Baran, que trata de los tumores ungueales.

AVANCES EN ONICOLOGÍA II

PROF. BARAN

TUMORES UNGUEALES

En esta exposición intentaré ayudarles a diagnosticar los tumores de la uña de una forma correcta. Este tumor que les presento es un fibroma y esto otro es una verruga. A veces la etiología no está clara y entonces hay que explorar también los dedos de los pies; en el caso de este paciente se comprobó la existencia de una melanoniquia longitudinal producida aparentemente por la fricción de los dedos contra los zapatos. Como tenía dudas, hice una biopsia, que reveló la presencia de un carcinoma epidermoide.

La deformación de las uñas suele denotar benignidad, mientras que la destrucción de la uña sugiere un tumor maligno. Excepto algunas raras enfermedades, como el onicomatricoma, no hay ningún tumor específico de la uña, pero las neoplasias pueden tener un aspecto clínico, una evolución, un comportamiento biológico y unas características histológicas diferentes de tumores similares en otras partes del cuerpo. Les presento una diapositiva de una uña negra, que podía tener muchas causas. Había exostosis y paroniquia lateral de carácter doloroso. El diagnóstico correspondía a una enfermedad de Bowen. Las uñas pueden ser objeto de traumatismos repetidos y la alteración de su aspecto físico suele ser atribuido por el paciente a una lesión que a la larga puede no ser insignificante. En los casos dudosos, siempre pido una radiografía, elimino la mitad del cuerpo de la uña e investigo. A veces, el paciente presenta una modificación de la superficie del cuerpo de la uña. Sabemos que la compresión de la matriz en esta zona puede provocar una depresión longitudinal, una serie de surcos transversales irregulares o una separación de la uña. Esto se puede asociar con fibroqueratomas, verdaderos fibromas, quistes mixoides y tumores de células gigantes. Cuando hay separación de la uña con enrojecimiento puede tratarse de un tumor glómico, aunque esto no siempre es así, ya que a veces el tumor es un melanoma.

En ocasiones la manifestación inicial es una onicólisis y en estos casos hay que realizar una biopsia, eliminando siempre los dos tercios distales del cuerpo de la uña. Si la onicólisis se acompaña de elevación de la lámina, se trata de un tumor maligno, como un melanoma melanótico. Otra veces la onicólisis se acompaña de dolor, lo cual puede ser un signo de un tumor glómico. En las diapositivas siguientes les presento casos de osteoma osteoide, encondroma o quiste de implantación. A veces, los enfermos acuden a la consulta porque les desagrada el color de sus uñas. Aquí les muestro un caso de un paciente que estaba especialmente preocupa-

do por el color y no por la desaparición del cuerpo de la uña. Se trataba de una enfermedad de Bowen y se ha demostrado que esta enfermedad se suele acompañar de melanoniquia longitudinal, probablemente porque la enfermedad de Bowen activa los melanocitos en el lecho ungueal. Pero no todos los casos obedecen a la enfermedad de Bowen. Por ejemplo se han descrito melanoniquia asociada con carcinoma *vasocelular,* una auténtica rareza. Cuando el color es rojo se puede pensar en un tumor glómico, pero no todas las manchas rojas indican un tumor de este tipo. Como ejemplo, les muestro a este paciente que se quejaba de dolor con enrojecimiento que no correspondía a un tumor glómico sino a una *exostosis.* Siempre es necesario hacer una biopsia y una radiografía. Otras veces el color es amarillento y entonces hablamos de xantoniquia longitudinal, ya que la uña es amarilla desde la porción proximal a la distal.

En ocasiones, la presentación es tan infrecuente que resulta muy difícil hacer el diagnóstico, como en el caso de la enfermedad de Bowen que se presenta como un fibroqueratoma. Estos tumores solamente se pueden diagnosticar cuando se sospecha su existencia o cuando se ha realizado una biopsia. Les presento ahora el caso de una mujer de 30 años cuyo dedo le desagradaba tanto que tenía que esconderlo. Una vez le pregunté por qué lo escondía y entonces me lo enseñó. Tras hacer una radiografía, de resultados normales, le dije que la única forma de saber qué ocurría era operando. Al extraer el cuerpo de la uña salió pus y el diagnóstico fue de quiste de implantación en el hueso. Al extraerlo, la uña se normalizó. Otro caso es el de esta paciente de 26 años que presentaba melanoniquia longitudinal de crecimiento progresivo. Como su padre era amigo mío, acepté operarla y vi en las imágenes previas a la intervención una parte amarillenta, por lo que me dije que se trataba de un onicomatricoma. Es probable que este tumor hubiese activado los melanocitos y ocultado la xantoniquia, una característica común de esta neoplasia. En caso de quiste mixoide a veces se observa una destrucción parcial o incluso la desaparición de la uña.

Afortunadamente, los dermatólogos contamos ahora para el diagnóstico con la RM. La RM ha revolucionado la dermatología y probablemente otras disciplinas de la medicina. Las secuencias ponderadas en T2 permiten evaluar el aspecto morfológico de la lesión y su extensión anatómica. Cada tumor tiene su propia señal y la intensidad de la señal emitida por el tumor hace posible el diagnóstico. La señal obtenida en las distintas secuencias es característica y permite diferenciar la mayoría de los tumores que se detectan habitualmente en la región de la uña. Pero en algunos casos si se desea estudiar la vascularización del tumor hay que inyectar gadolinio, que destaca los contornos de la lesión. Este método es muy útil porque hay muchos casos en los que es imposible averiguar dónde se encuentra el tumor. En ocasiones, cuando se ha operado un tumor glómico, el paciente vuelve después de dos o tres meses y dice que le sigue doliendo. En esta situación no se sabe muy bien si hay restos de tumor, si es un nuevo tumor glómico o si el tumor anterior ha vuelto a crecer. Es necesario saber que cuando el tumor glómico vuelve a crecer no se ve la pared, ya que la pared sólo es visible en un tumor glómico no operado. Cuando se ha operado a un paciente y éste vuelve otra vez por una recidiva, lo que se desea es proceder por fin a la intervención correcta, ya que la operación adecuada tiene que seguir

el vehículo en la articulación, y éste no se ve siempre. Algunos autores operan sólo el pedículo y observan una disminución progresiva del quiste mixoide porque el quiste ya no está nutrido por la articulación. Con la RM se ha encontrado un nuevo tipo de afección que corresponde al pseudoquiste mixoide plano. Un tipo de estos pseudoquistes se caracteriza por una degeneración del pliegue ungueal proximal y ausencia de pedículo. Es el único tipo donde las inyecciones escleróticas que se utilizan a veces para las venas pueden ser eficaces, porque no existe pedículo hacia la articulación.

Les presento otro caso en el que al extraer el cuerpo de la uña se ven digitaciones longitudinales que penetran en las uñas. Este tumor puede invadir todo el cuerpo ungueal y producir hemorragias proximales. Este sería el aspecto típico de un onicomatricoma, que en la RM se ve como una uña con forma de Y.

En esta diapositiva pueden ver un caso que al principio diagnostiqué como lipoma, pero que se trataba verdaderamente de un neurofibroma. En estos casos hay que abrir transversalmente la matriz y longitudinalmente el lecho ungueal. En esta otra diapositiva les presento a una paciente que presentaba pequeñas lesiones verrugosas y que además padecía prurito vaginal y vulvar, lo que hablaba a favor del diagnóstico de infección por VHP. Se hizo una biopsia que reveló la presencia de enfermedad de Bowen. Esta otra diapositiva corresponde a una pediatra que se quejaba de dolor. Tenía un bulto doloroso en el pliegue proximal de la uña con un pequeño surco. Después de la intervención quirúrgica, al cabo de dos o tres meses, se diagnosticó un molluscum contagioso, contraído al tocar niños con esta enfermedad. Este otro caso que les presento era algo increíble. Se había producido una lisis del 90% de la uña y sólo había una porción que se adhería al tejido subungueal. Esta lesión le dolía desde hacía 10 años, por lo cual mi diagnóstico inicial fue de tumor glómico. Al intervenir se descubrió una sustancia parecida al caviar, pero al enviar las diapositivas a Luís Requena, un buen amigo mío interesado por los tumores vasculares, se identificó un angioleiomioma. Como les he dicho, esto es increíble pues se trata de un tumor excepcional que presenta casi el mismo aspecto que un tumor glómico.

Para terminar diré que la combinación de la presentación clínica y de los datos de la RM establece el diagnóstico. La clave para un diagnóstico precoz es pensar en la posibilidad de un tumor ante cualquier afección que no se cure o que se reproduzca en la región de la uña. Muchas gracias por todo.

DISCUSIÓN

Dr. Tomé: En primer lugar, quería dar las gracias al profesor Baran por compartir con nosotros su valiosa experiencia en los tumores ungueales. Querría preguntarle en primer lugar por los métodos no invasores para diagnosticar los tumores cutáneos, ya que aparte de la resonancia magnética de alta resolución he leído otros trabajos sobre tomografía óptica, ecografía de alta resolución y melanogramas. Pero, ¿no cree que estamos dejando un poco de lado un método no invasor excelente como es la inspección clínica?

Prof. Baran: Las técnicas no invasoras empiezan por la radiografía, que no es costosa. Si tiene ligeras dudas sobre el diagnóstico, empiece por una radiografía, pero para ello es necesario un buen radiólogo. Con respecto a la ecografía, debo decir que he dejado de utilizarla por sus decepcionantes resultados. Con respecto a las demás técnicas, pienso que la RM y la dermatoscopia son los métodos más interesantes.

Pregunta: ¿Qué recomienda en la melanoniquia estriada de la infancia?

Prof. Baran: Mi postura ha cambiado en estos últimos años. Antes habría optado por una biopsia, no sólo porque el proceso puede ser peligroso sino porque también necesitamos saber qué es lo que hay en la matriz de estos niños. Como ahora disponemos de datos que indican que antes de la pubertad no se producen melanomas, podemos adoptar una actitud expectante. Pero tengo que decirles que Ramón Maldonado ha observado recientemente en Méjico una melanoniquia longitudinal que se había extendido a todo el cuerpo de la uña y que en la biopsia correspondía a un verdadero melanoma. Este caso puede representar realmente la excepción en la población de raza blanca.

Pregunta: Efectivamente, las opiniones han cambiado, pero nosotros hemos visto pacientes que tenían debajo de la melanoniquia verdaderos nevus melanocíticos. Es decir, que si bien los autores franceses recomiendan vigilar la evolución, estas lesiones pueden ser peligrosas en el futuro.

Prof. Baran: Sí, pero usted tiene tiempo. Es difícil operar a un niño por el riesgo de distrofia de la uña. Después de la pubertad se puede operar mejor el tumor, por lo que creo que se puede esperar.

Pregunta: ¿Qué se debe hacer en los adultos?

Prof. Baran: En los adultos, lo primero es descubrir la causa. Hay muchas enfermedades que son benignas, especialmente la mordedura de las uñas. La mordedura de las uñas puede producir una melanoniquia longitudinal, igual que el roce de los zapatos. Pero hay que ser cuidadoso, acuérdense de la diapositiva que mostraba un caso que, en mi opinión, era una melanoniquia por fricción y que luego resultó no serlo. Si la melanoniquia lateral tiene más de 3 mm de anchura se puede provocar una distrofia permanente.

Pregunta: ¿Qué opina de la verruga vulgar, es decir, la verruga vírica? ¿Puede indicarnos alguna estrategia que nos oriente en nuestra práctica diaria?

Prof. Baran: No es un secreto. No inyecto, punciono varias veces la verruga con anestesia local y con ello obtengo excelentes resultados.

Dr. Ortega: ¿Cuál es su experiencia en el tratamiento de los queratomas que se producen tras una radiodermitis crónica?

Prof. Baran: En mi opinión, se puede emplear crioterapia o electrocirugía. Cualquier técnica es buena si se tiene experiencia; pero si la radiodermatitis es muy extensa, hay que hacer un injerto.

Pregunta: Para hacer la biopsia ungueal ¿siempre levanta la lámina de la uña?

Prof. Baran: No siempre, pero es más fácil, sobre todo si uno no es un experto en biopsias. Si se trata del lecho de la uña, realmente no hay ningún problema, mientras que en el caso de la matriz les he hablado de tres milímetros. Si realmente se quiere biopsiar a través del cuerpo de la uña, hay que escoger “punch” de dos tamaños distintos, uno de 6 mm para eliminar el cuerpo ungueal y otro de 4 mm para extraer la porción de lecho ungueal que se quiere examinar.

Pregunta: ¿Cuáles son las causas de la paroniquia crónica y cuál es su tratamiento?

Prof. Baran: Las causas de la paroniquia crónica son múltiples. Se ha demostrado que la mayoría de los casos de paroniquia crónica se deben a dermatitis de contacto. Esto quiere decir que si, por ejemplo, es jefe de cocina de un hotel de tres estrellas y toca cosas diferentes puede ser alérgico a la carne o a las proteínas. Si pone un pequeño trozo de carne en la pared proximal de la uña y espera media hora se producirá inmediatamente una reacción positiva. Se trata de una dermatitis de contacto inmediata. Los distintos países tienen diferentes alergenos. Por ejemplo, en Italia el alergeno más común es el tomate, mientras que en el sur de Francia es el ajo, pero puedo tolerarlo. Se ha dicho que *Candida* es la causa de la paroniquia crónica. Pero *Candida* es un invasor secundario, ya que la verdadera paroniquia por *Candida* es excepcional. También se producen casos de paroniquia crónica por cuerpos extraños. Esto ocurre, por ejemplo, con los peluqueros que padecen paroniquia por el pelo que penetra por debajo del pliegue proximal de las uñas. En otros casos, la paroniquia se debe a una verdadera infección fúngica. Muchas gracias.

Con esto terminamos dando las gracias a los miembros de la mesa y al profesor Baran por su presencia.

CLAUSURA

PROF. CAMACHO

Como veis, clausuramos esta reunión sin autoridades, pero qué más autoridades necesitamos que las científicas. Hace años, cuando organicé el primer curso de avances vino el consejero de sanidad, en el segundo curso, yo era el vicerrector y vino el rector porque era amigo mío. En el tercero, vino el decano y en el cuarto, el director de departamento. En el quinto ya no vino nadie porque realmente no necesitamos a nadie para que inaugure y clausure estas jornadas.

En realidad lo que he hecho es invitar a siete amigos, aunque a uno de ellos no lo conocía y precisamente era el que abría la reunión. Hoy, en vez de comenzar con el Dr. Weedon y el profesor Sánchez Yuz que, como saben, ha obtenido la cátedra muy recientemente, terminamos con el profesor Unamuno, que es una futura esperanza inmediata. Querría dar las gracias a Beatriz, Ana y al resto del equipo de Aula Médica por el esfuerzo realizado. Como el coste económico de este curso era muy elevado y era imposible que un solo laboratorio pudiese asumirlo, este año nos pusimos en contacto con varios laboratorios y debo decir que ha habido una gran colaboración. No nos podemos olvidar de nadie, pero quisiera dar las gracias al Sr. Cordón, representante de Schering en España, a Esmeralda de Frutos de Schering Plough, a Jesús, al señor Caboque de Pierre Fabré, a 3M España, Boots Healthcare, Dermofarm, ISDIN, Roche, Medea, Merck Sharp and Dohme, Novartis, OTC, Roche, SmithKline Beecham, Viñas, Yamamuchi... a todos ellos muchas gracias porque sin su ayuda hubiera sido imposible realizar este nuevo curso de avances. También quería agradecer el trabajo del personal de proyección y de las azafatas, sobre todo a Paz por su sosiego. También a Asun y al personal del hospital, la señorita Susi, quien se ha encargado de cualquier problema que pudiera surgir. También debo mencionar al director del hospital, Sebastián González y a su mano derecha, Juan Pedro, que también han estado con nosotros.

Si una reunión de este tipo tiene éxito es porque los ponentes son buenos. En este sentido, hay que volver a recordar y a agradecer las magníficas aportaciones de Robert Baran, Martin Black, David Weedon, Rudolf Happle, Peter Khol. Timothy Rosio y Darrel Rigel. También quiero destacar a los 14 presidentes de mesa, en este caso 13, porque el profesor Iglesias tuvo que sustituir al profesor Mascaró. Pero sería injusto si acabara aquí sin mencionar a dos personas absolutamente indispensables y que han aguantado mi mal humor durante muchos años. Una de ellas es mi secretaria Rosa y la otra es mi pareja, por aguantar estoicamente todas las horas que dedico a mi trabajo.

Gracias a todos por venir, gracias.