

¿QUÉ HAY DE NUEVO?

Novedades 2000 en clínica dermatológica*

CARLOS FERRÁNDIZ

Hospital Universitario Germans Trias i Pujol. Badalona.
Universidad Autónoma de Barcelona.

En el presente artículo se revisan, de forma superficial, las novedades más importantes sobre aspectos clínicos de la dermatología acontecidos a lo largo del año 2000. En él se recogen los nuevos cuadros clínicos descritos, así como aspectos cambiantes de enfermedades ya conocidas y estructuradas que pueden tener una aplicación práctica para el dermatólogo con dedicación preponderante a la clínica dermatológica. Los lectores son remitidos a la lectura de los artículos originales que aparecen en la bibliografía para profundizar en cada uno de los aspectos que se comentan.

DISPLASIA CONGÉNITA AISLADA DE LAS UÑAS

Es un cuadro descrito recientemente en una amplia familia del sur de Alemania que abarcaba miembros de cinco generaciones y que se caracteriza por una herencia con patrón de transmisión autosómica dominante con penetrancia completa y expresividad variable (1). La enfermedad afecta exclusivamente a las uñas y no se asocia a defectos en estructuras ectodérmicas, ni óseas ni de otros órganos.

Afecta a todas las uñas de las manos y los pies, si bien las alteraciones son más pronunciadas en los dedos gordos de los pies y las manos. El mismo grupo que la describió ha localizado el gen responsable en el cromosoma 17 (17p13), una zona distinta a la que codifica las queratinas (2).

Los signos clínicos más constantes son el adelgazamiento y una marcada estriación de la lámina con lúnulas ausentes o hipoplásicas. Una alteración menos frecuente pero característica y que aparece sólo en algunos dedos es la presencia de surcos longitudinales que se extienden desde una prominencia convexa

cercana al pliegue ungueal proximal y que a menudo acaba en una muesca. También frecuentes son el ensanchamiento distal de la lámina que crece sobre los bordes laterales y la existencia de platoniquia y coiloniquia.

Microscópicamente hay una queratinización anormal que afecta al epitelio de la matriz con pronunciada hipergranulosis, y del lecho ungueal con formación de gemaciones que protuyen en la dermis.

El diagnóstico diferencial hay que establecerlo con el grupo de las más de 150 displasias ectodérmicas que normalmente se asocian a alteraciones en la piel, el pelo, los dientes, las glándulas sudoríparas y otros órganos, con las asociadas a alteraciones óseas como el síndrome uña-rótula y principalmente con las alteraciones congénitas con afección exclusiva de uñas, principalmente con la distrofia marcada de las 20 uñas, que normalmente se asocia a mala oclusión dental pero con un cuadro clínico bastante semejante. Es posible que estos dos últimos procesos representen distintas mutaciones del mismo gen. Sólo estudios de ligamiento genético lo resolverá.

SÍNDROME RECURRENTE ASOCIADO A ANOMALÍAS DEL RECEPTOR DEL FACTOR DE NECROSIS TUMORAL (TNF)

Se trata de una enfermedad inflamatoria caracterizada por episodios recurrentes prolongados de fiebre e inflamación en diversos órganos causada por mutaciones en el gen que codifica el receptor del TNF, enfermedad que probablemente había sido descrita antes con otros nombres y cuyas lesiones cutáneas no habían sido nunca caracterizadas (3).

La enfermedad se inicia tan pronto como a las 3 semanas o tan tarde como los 28 años y se caracteriza por brotes periódicos recurrentes de fiebre de 1-3 semanas de duración y que en la mayoría de casos se acompaña de dolor abdominal, mialgia localizada y migratoria y lesiones cutáneas, siendo menos frecuentes otros síntomas.

Correspondencia: CARLOS FERRÁNDIZ. Servicio de Dermatología. Hospital Universitario Germans Trias i Pujol de Badalona. Ctra. del Canyet, s/n. 08916 Badalona (Barcelona).

* Ponencia presentada en el XXIX Congreso Nacional de Dermatología y Venereología. Barcelona, 23 de junio de 2001.

Las lesiones cutáneas, que la mayoría de las veces consisten en máculas y placas, a menudo anulares o serpiginosas, tienen como dato más peculiar su carácter migratorio hacia la parte distal de las extremidades, aparecen coincidiendo con la fiebre y desaparecen al desaparecer ésta. A menudo se acompañan de mialgias también migratorias que afectan a distintos grupos musculares. Con menos frecuencia aparecen otros tipos de lesiones cutáneas.

El sustrato patológico es el mismo sea cual fuere el tipo de lesión biopsiada y sus características son inespecíficas ya que muestra un infiltrado linfomonocitario perivascular e intersticial superficial y profundo, de fenotipo T. El diagnóstico diferencial incluye otros procesos con fiebre periódica recurrente, principalmente la fiebre mediterránea familiar, el síndrome de la hiperinmunoglobulinemia D, la enfermedad inflamatoria multisistémica de la infancia y el síndrome de fiebre periódica con aftas, faringitis y adenitis.

SÍNDROME DEL HAMARTOMA FOLICULAR BASALOIDE GENERALIZADO

Se trata de una nueva genodermatosis descrita por Wheeler y cols.(4) en seis generaciones de Carolina del Norte que se transmite con carácter autosómico dominante y que se caracteriza por su inicio en la temprana infancia con la aparición de numerosas lesiones miliares semejantes a comedones y pápulas del color de la piel o hiperpigmentadas que se distribuyen por la cara, cuello, cuero cabelludo, orejas, tronco superior y brazos, asociados a la presencia de pozuelos palmoplantares, hipotricosis difusa e hipohidrosis. Es importante recordar la ausencia de una serie de signos que nos ayudarán a diferenciarlo de otros síndromes como son la ausencia de atrofodermia, basaliomas, tricopepteliomas, miastenia gravis y alopecia areata.

Las lesiones corresponden microscópicamente a diferentes alteraciones centradas siempre alrededor del folículo, siendo las más frecuentes los hamartomas foliculares basaloides.

Las lesiones, variables en número, aumentan durante la infancia y la adolescencia, persisten durante años y luego algunas desaparecen. El diagnóstico diferencial incluye fundamentalmente el síndrome de Rombo, el síndrome de Bazex-Dupré y el síndrome de Brwon-Crouse.

GRANULOMA ANULAR EN PLACAS ERITEMATOSAS

El granuloma anular es una enfermedad que puede presentarse de muy distintas formas, siendo la más característica aquella formada por la agrupación de pápulas lisas en una configuración anular.

Se ha descrito una nueva variedad en seis pacientes consistente en la aparición de placas de distintos tamaños, superficiales, no infiltradas y sin apenas alteraciones epidérmicas, principalmente en áreas rizoméricas de las extremidades y tronco y cuya histología es la de una infiltración mononuclear intersticial difusa entremezclada con células mononucleares con presencia, muy ocasional, de células gigantes (5).

Debe distinguirse de un cuadro bastante similar microscópicamente que es debido a fármacos pero en el que además de estos hallazgos hay alteración de la unión dermoepidérmica.

NUEVA CLASIFICACIÓN DE LAS EPIDERMÓLISIS

En 1989, en la primera reunión de consenso sobre el diagnóstico y clasificación de las epidermolisis ampollosas hereditarias, se llegó al acuerdo de clasificarlas en tres grandes grupos en función del lugar de formación de la ampolla definido ultraestructuralmente. Estos tres grupos albergaban diferentes subtipos basados en el modo de transmisión hereditaria y el fenotipo clínico. De este modo se contemplaban hasta 23 fenotipos distintos.

Diez años después (1999) se produjo la segunda reunión de consenso cuyos decisiones han aparecido recientemente publicadas. En ella se han incorporado los datos relativos a las bases moleculares de la enfermedad, así como los datos clínicos y de laboratorio recogidos de más de 3.000 pacientes del registro nacional de la enfermedad en EE. UU. En base a ello se ha propugnado una nueva clasificación que refleja mejor nuestros conocimientos actuales sobre este grupo de enfermedades (6).

El principal requisito que se exigió a esta clasificación es que fuese manejable por el médico en práctica clínica, por los genetistas y por los investigadores, de modo que todos hablasen el «mismo idioma».

Las principales características que definen el marco general de la nueva clasificación son:

1. Se siguen manteniendo los tres grandes grupos (simple o epidermolítica, juncional y distrófica o dermolítica), pero con la idea de simplificar y clarificar, en cada grupo se incluyen sólo los subtipos más frecuentes y mejor caracterizados.
2. Como en estos últimos años se han ido identificando y caracterizando las mutaciones de los genes que codifican las proteínas estructurales que resultan alteradas, se han listado estas proteínas afectas en cada uno de los tipos de epidermolisis.
3. No se han considerado dos condiciones como son: el carácter localizado frente a generalizado y el modo de transmisión hereditaria debido a que:

- El carácter localizado o generalizado de la enfermedad es bastante arbitrario y la actividad y extensión cambian a lo largo de la vida y en distintos períodos del año.
 - El modo de transmisión en ausencia de antecedentes familiares informativos es muy difícil de establecer a no ser que se utilicen estudios moleculares muy sofisticados y al alcance de pocos laboratorios. Además algunos tipos de epidermólisis pueden ser transmitidos de forma dominante y recesiva y además se han probado nuevos modos de transmisión.
4. Se han eliminado algunos subtipos y ciertos términos (por ejemplo, *mitis*, *gravis*, progresiva, etc.) de la antigua clasificación porque revisiones muy afinadas de los pacientes han demostrado que no son verdaderos subtipos y por otro se han utilizado de forma muy confusa algunos términos como, por ejemplo, el síndrome de Bart.

En el artículo original se puede conseguir la clasificación adoptada, así como unas tablas muy útiles en las que se recogen las diferencias clínicas comparativas de los distintos subtipos, así como los hallazgos ultraestructurales, inmunohistoquímicos y resultados de los análisis mutacionales de cada uno de los tipos mayores.

De esta reunión de consenso también salió el listado de otras genodermatosis con mecanismos moleculares semejantes a las epidermólisis y que deben ser diferenciadas de ellas (por ejemplo, paquioniquia congénita, *peelin skin syndrome*, hiperqueratosis epidermolítica, etc.).

La reunión acabó con el dictado de las recomendaciones para la aproximación al diagnóstico y clasificación de los pacientes con epidermólisis que es aconsejable leer y tener a mano cuando nos enfrentemos a un paciente con esta enfermedad.

NUEVO SISTEMA DE ESTADIFICACIÓN PARA EL MELANOMA (AJCC)

Se basa en la revisión a lo largo de las últimas dos décadas de las características clínicas e histopatológicas que predicen el riesgo de metástasis y tasas de supervivencia, recogiendo los datos de más de 40.000 pacientes de diversos centros mundiales con especial dedicación al melanoma.

El nuevo sistema de estadificación refleja mejor los factores pronósticos independientes que se usan en estudios clínicos y en los resultados de las diferentes modalidades terapéuticas (7).

Los cambios principales en relación al sistema TNM de estadificación son:

- En la clasificación T se utiliza el Breslow y la presencia de ulceración, pero no el nivel de invasión de Clark.

- La clasificación N viene definida por el número de ganglios metastásicos más que por sus dimensiones macroscópicas, la diferenciación entre micro y macrometástasis y la presencia de satelitosis y ulceración en el melanoma primario.
- La clasificación M considera la localización de la metástasis a distancia y la presencia de concentraciones elevadas de LDH
- En relación a los estadios, la presencia de ulceración en el melanoma primario implica subir un nivel en la clasificación
- La presencia de satelitosis o metástasis en tránsito se considera siempre estadio III.
- Por último se dictan los criterios y metodología a seguir para la definición de la estadificación clínica y e histopatológica.

OTRAS NOVEDADES

Merece la pena destacar el trabajo realizado por Crespo y cols. (8) sobre la patogenicidad y ecología del género *Malassezia* a partir de la revisión taxonómica y descripción de nuevas especies realizada en 1996. En su excelente trabajo ponen de manifiesto que *M. globosa* en su fase miceliar es el reponsable de la pitiriasis versicolor.

También importante nos parece el estudio de Daudén y cols (9) aparecido en los *Archives of Dermatology* en el que estudia el posible papel patogénico del CMV en las lesiones cutaneomucosas de una serie muy amplia de pacientes con SIDA. Llegan a la conclusión de que probablemente su papel como virus patogénico es escaso en las lesiones cutaneomucosas donde se detecta (fundamentalmente en las úlceras perianales y genitales), si bien su hallazgo en estas lesiones debe ser indicativo de su rápida búsqueda en tejido extracutáneo, donde probablemente sí juega un papel patogénico.

Interesante es el artículo de Nguyen y cols. (10) en el que se hipotetiza que el hasta ahora llamado pénfigo paraneoplásico es sólo una manifestación de un síndrome autoinmune heterogéneo más amplio capaz de afectar diferentes órganos internos y que el mecanismo patofisiológico del mismo involucra tanto a la respuesta autoinmune humoral como celular y no se limita a los anticuerpos dirigidos contra moléculas de adhesión. Para este síndrome proponen el nombre de síndrome autoinmune multiorgánico paraneoplásico

La pustulosis amicrobiana de los pliegues asociada a enfermedad autoinmune se ha ido delimitando como una enfermedad o patrón reactivo característico. Los primeros casos de esta peculiar erupción aparecieron al inicio de la década de los noventa y poco a poco se ha ido perfilando su personalidad. Consiste

en una erupción de aparición brusca, curso crónico y recurrente, caracterizada por pústulas estériles localizadas característicamente en los grandes pliegues, cuero cabelludo y conducto auditivo externo.

Aparece en mujeres jóvenes asociada siempre a una enfermedad autoinmune, casi siempre un LES. Su diagnóstico diferencial incluye todas las pustulosis estériles del adulto. En general responde bien a la corticoterapia tópica u oral y algún caso respondió al tratamiento con cinc. Su patofisiología es desconocida (11, 12).

BIBLIOGRAFÍA

- Hamm H, Karl S, Bröker EB. Isolated congenital nail dysplasia. A new autosomal dominant condition. *Arch Dermatol* 2000;136:1239-43.
- Krebsová A, Hamm H, Karl S, Hennis HC. Assignment of the gene for a new hereditary nail disorder, isolated congenital nail dysplasia, to chromosome 17p13. *J Invest Dermatol* 2000;115:664-7.
- Toro JR, Aksentijevich I, Hull K, Dean J, Kastner D. Tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome. A novel syndrome with cutaneous manifestations. *Arch Dermatol* 2000;136:1487-94.
- Wheeler C, Carroll MA, Groben PA, Briggaman R, Prose N, Davis DA. Autosomal dominantly inherited generalized basaloid follicular hamartoma syndrome: report of a new disease in a North Carolina family. *J Am Acad Dermatol* 2000;43:189-206.
- Mutasim DF, Bridges AG. Patch granuloma annulare: clinicopathologic study of 6 patients. *J Am Acad Dermatol* 2000;41:7-21.
- Fine JD, Eady RAJ, Bauer EA, Briggaman RA, Bruckner-Tuderman L, Christiano A, et al. Revised classification system for inherited epidermolysis bullosa: report of the second international consensus meeting on diagnosis and classification of epidermolysis bullosa. *J Am Acad Dermatol* 2000;42:1051-66.
- Balch ChM, Buzaid AC, Atkins MB, Cascinelli N, Coit DG, Fleming ID, et al. A new american joint committee on cancer staging system for cutaneous melanoma. *Cancer* 2000;88:1484-90.
- Crespo V, Ojeda A, Vera A, Crespo A, Fajardo F. *Malassezia globosa* as the causative agent of pityriasis versicolor. *Br J Dermatol* 2000;14:799-803.
- Daudén E, Fernández-Buezo G, Fraga J, Cardeñoso L, García-Díez A. Mucocutaneous presence of cytomegalovirus associated with human immunodeficiency virus infection. *Arch Dermatol* 2001;137:443-8.
- Nguyen VT, Ndoye A, Bassler KD, Shultz LD, Shields MC, Ruben BS, et al. Classification, clinical manifestations and immunopathological mechanisms of the epithelial variant of paraneoplastic autoimmune multiorgan syndrome. A reappraisal of paraneoplastic pemphigus. *Arch Dermatol* 2001;137:193-206.
- Lagrange S, Chosidow O, Piette JC, Wechsler B, Godeau P, Frances C. A peculiar form, of amicrobial pustulosis of the folds associated with systemic lupus erythematosus and other auto-immune diseases. *Lupus* 1997;6:514-20.
- Beneton N, Wolkenstein P, Bagot M, Cosnes A, Wechsler J, Roujeau JC et al. Amicrobial pustulosis associated with