

Coordinador:
Andrea Cortés G.
Hospital Clínico de la U. de Chile.

Histiocytoid Sweet syndrome may indicate leukemia cutis: A novel application of fluorescence in situ hybridization.

Chavan RN, Cappel MA, Ketterling RP, Wada DA, Rochet NM, et al.

J Am Acad Dermatol 2014; 70(6):1021-1027.

Introducción: En pacientes con Síndrome de Sweet asociado a malignidad hematológica, se debe considerar una evaluación minuciosa de leucemia cutis.

Objetivo: describir las características clínico-patológicas del Síndrome de Sweet Histiocitoide y determinar la utilidad de la hibridación in situ fluorescente (FISH) cutánea para aproximarse al diagnóstico de leucemia cutis.

Métodos: Se identificaron retrospectivamente pacientes con Síndrome de Sweet Histiocitoide en la Clínica Mayo desde enero de 1992 hasta diciembre de 2010. Se evaluó el infiltrado cutáneo subyacente mediante inmunohistoquímica y FISH.

Resultados: Se reevaluaron 22 pacientes con Síndrome de Sweet asociado a malignidad hematológica. Seis pacientes tenían un infiltrado monocitoide en las biopsias cutáneas, lo

que era consistente con un Síndrome de Sweet Histiocitoide. La evaluación de estos pacientes demostró anomalías citogenéticas en biopsias previas de médula ósea. El análisis de FISH fue factible en muestras cutáneas obtenidas de 5 de los 6 pacientes y se demostraron las mismas anomalías citogenéticas que fueron identificadas en las biopsias previas de médula ósea de 4 pacientes. Por lo tanto, estos 4 pacientes podrían haber tenido una forma de leucemia cutis.

Limitaciones: Fue un estudio retrospectivo.

Conclusión: En pacientes con Síndrome de Sweet Histiocitoide, asociados a una malignidad hematológica subyacente, con un infiltrado monocitoide en la biopsia, un FISH del infiltrado cutáneo podría ser beneficioso para identificar anomalías citogenéticas que indiquen leucemia cutis (SP).

Frontal fibrosing alopecia: A multicenter review of 355 patients

Vañó-Galván S, Molina-Ruiz AM, Serrano-Falcón C, Arias-Santiago S, Rodrigues-Barata AR, et al.

J Am Acad Dermatol. 2014; 70(4):670-678.

Antecedentes: Hasta donde sabemos, no existen grandes estudios multicéntricos relativos a la Alopecia Frontal Fibrosante (FFA), que podrían dar pistas sobre su patogénesis y el mejor tratamiento, por lo que se realiza el presente estudio.

Objetivo: Se pretende describir la epidemiología, comorbilidad, presentación clínica, hallazgos diagnósticos y opciones terapéuticas en una gran serie de pacientes con FFA.

Métodos: Este estudio multicéntrico retrospectivo incluyó pacientes que recibieron el diagnóstico de la FFA. La gravedad clínica se clasificó en base a la recesión de la línea de implantación fronto temporal.

Resultados: En total, se incluyeron 355 pacientes (343 mujeres [49 premenopáusicas] y 12 hombres) con una edad media

de 61 años (rango 23-86). La menopausia temprana fue detectada en 49 pacientes (14%), mientras que 46 (13%) tuvieron una histerectomía. FFA grave se observó en 131 pacientes (37%). Los factores independientes asociados con formas graves FFA tras el análisis multivariante fueron: pérdida de las pestañas, pápulas faciales y el compromiso del vello corporal. La pérdida de cejas como la presentación clínica inicial se asoció con las formas leves. Los antiandrógenos como el finasteride y dutasteride se utilizaron en 111 pacientes (31%), con una mejoría en 52 (47%) y la estabilización en 59 (53%).

Limitaciones: El diseño retrospectivo es una limitación.

Conclusiones: La pérdida de las pestañas, pápulas faciales y el compromiso del vello corporal se asociaron con FFA grave. Los antiandrógenos fueron el tratamiento más útil (LS).

Final Trial Report of Sentinel Node Biopsy versus Nodal Observation in Melanoma

Morton DL, Thompson JF, Cochran AJ, Mozzillo N, Nieweg OE, et al.
N Engl J Med. 2014; 370(7):599-609.

Introducción: La biopsia del ganglio centinela, un procedimiento mínimamente invasivo para la estadificación del melanoma regional, fue evaluada en un ensayo clínico de fase 3.

Métodos: Se evaluaron los resultados de 2001 pacientes con melanomas cutáneos primarios, aleatorizados a someterse a: 1) Grupo de observación: Extirpación amplia y observación ganglionar, con linfadenectomía en caso de recidiva ganglionar. 2) Grupo de biopsia: Escisión amplia y biopsia del ganglio centinela, con linfadenectomía inmediata de metástasis ganglionares detectadas en la biopsia.

Resultados: 20,8% de los pacientes presentaron metástasis ganglionares. En la población general no hay diferencia en la tasa de supervivencia relacionada a melanoma, en 10 años de seguimiento. Las tasas de supervivencia libre de enfermedad a 10 años, mejoraron significativamente en el grupo sometido a BCG, en comparación con el grupo de observación, entre los pacientes con melanomas de grosor intermedio, definido como 1,20 a 3,50 mm ($71,3 \pm 1,8\%$ frente a $64,7 \pm 2,3\%$; razón de riesgo de recurrencia o metástasis, 0,76, $p = 0,01$), y los que tienen melanomas gruesos, definidos como mayores de 3,50 mm ($50,7 \pm 4,0\%$ vs $40,5 \pm 4,7\%$; razón de riesgo: 0,70, $p = 0,03$). Entre los pacientes con melanomas de grosor intermedio, la tasa de supervivencia específica para melanoma a 10 años fue de $62,1 \pm 4,8\%$ entre aquellos con metástasis en comparación con $85,1 \pm 1,5\%$ para los que

no tienen metástasis (razón de riesgo de muerte por melanoma, 3,09, $P < 0,001$). Entre los pacientes con melanomas gruesos, las tasas respectivas fueron $48,0 \pm 7,0\%$ y $64,6 \pm 4,9\%$ (razón de riesgo 1,75, $p = 0,03$). El manejo basado en la biopsia mejoró la tasa de supervivencia libre de enfermedad a distancia (razón de riesgo de metástasis a distancia, 0,62, $p = 0,02$) y la tasa de supervivencia a 10 años específico de melanoma (hazard ratio para muerte por melanoma, 0,56; $P = 0,006$) en los pacientes con melanomas de grosor intermedio y metástasis ganglionares. Se estableció un análisis de la influencia que presentaba el subgrupo latente, teniendo en cuenta el hecho de que el estado ganglionar fue inicialmente conocido sólo en el grupo de biopsia, y un beneficio significativo del tratamiento persistió.

Conclusiones: La etapificación basada en la biopsia de melanomas de grosor intermedio o alto, proporciona información pronóstica importante, e identifica los pacientes con metástasis ganglionares que pueden beneficiarse de una linfadenectomía completa inmediata. La etapificación basada en la biopsia prolonga la supervivencia libre de enfermedad en todos los pacientes. Asimismo, prolonga la supervivencia libre de enfermedad a distancia. En los pacientes con melanoma de grosor intermedio, con metástasis ganglionares mejora la supervivencia específica por melanoma (FS).

Circulating cell free DNA levels in Portuguese patients with psoriasis vulgaris according to severity and therapy

Coimbra S, Catarino C, Costa E, Oliveira H, Figueiredo A, et al.
Br J Dermatol. 2014;170(4):939-942

Antecedentes: el nivel de DNA extracelular circulante (CFD) es un indicador de inflamación como un marcador de daño tisular. En psoriasis, este DNA libre podría provenir del queratinocito o de células del sistema inmune, lo que aún no está claro.

Objetivo: comparar la relación entre CFD y severidad de psoriasis medida por PASI, con inflamación y con terapia anti psoriática.

Metodología: Se evalúan 46 pacientes con psoriasis vulgar antes (T0) y después de 12 semanas (T12) de tratamiento, dividiéndose en 3 grupos por PASI en psoriasis severa, moderada y leve, manejados, respectivamente, con UVBnb, PUVA y Corticoide Tópico y evaluando IL-6 (un marcador inflamatorio psoriático conocido) y CFD.

Resultados: a T0 los pacientes tienen niveles de CFD significativamente mayores a los controles, valores que disminuyen con la terapia. Estos cambios son significativos en los grupos de psoriasis moderada y severa, pero solo como tendencia en psoriasis leve.

Conclusión: Se concluye que pacientes psoriáticos tienen, en etapas activas, una inflamación aumentada asociada a mayores niveles de CFD, de forma proporcional a la severidad de su psoriasis. UVAnb y PUVA, que son terapias inmunosupresoras, disminuyeron efectivamente los CFD. De esta manera, se postula que los niveles de CFD podrían considerarse biomarcadores monitores de psoriasis, de su severidad y de respuesta al tratamiento (PS).

A randomized phase 2a efficacy and safety trial of the topical Janus kinase inhibitor tofacitinib in the treatment of chronic plaque psoriasis.

Ports WC, Khan S, Lan S, Lamba M, Bolduc C, et al.

Br J Dermatol. 2013; 169(1):137-145.

Introducción: Tofacitinib es un inhibidor de la JanusKinasa, de administración oral, para el tratamiento de algunas enfermedades inflamatorias incluyendo la psoriasis. No existen estudios previos de su utilización de manera tópica en psoriasis.

Objetivo: Evaluar la eficacia, seguridad sistémica, tolerancia local y propiedades farmacocinéticas del uso de dos formulaciones tópicas de tofacitinib, para psoriasis vulgar leve a moderada.

Métodos: Es un estudio clínico controlado fase 2a, randomizado, multicéntrico, doble ciego, grupos paralelos, vehículo controlado. 71 pacientes se aleatorizaron en proporción 2:1:2:1 a uso de: tofacitinib 2% ungüento 1, vehículo 1, tofacitinib 2% ungüento 2 y vehículo 2. Se administró dos veces al día durante 4 semanas, en un área de 300 cm² que contenía la placa objetivo. El ungüento 1 respecto al ungüento 2, diferían en un excipiente que otorgaba distinta potencia de penetración.

Resultados: El endpoint primario fue el porcentaje de cambio desde el basal a las 4 semanas en el índice de severidad de la placa objetivo, evidenciándose una mejoría estadísticamente

significativa para tofacitinib 2% ungüento 1 (mejoría 54,4%) respecto al vehículo 1 (mejoría 41,5%), pero no para tofacitinib 2% ungüento 2 (mejoría 24,2%) respecto al vehículo 2 (mejoría 17,2%). Se evidenció una mejoría en la descamación e induración de la placa objetivo, en el índice de severidad del prurito y en el área total de la placa al comparar tofacitinib 2% ungüento 1 respecto al vehículo 1. Se reportaron eventos adversos (EA) en el 35% de los pacientes, con similar presentación en todos los grupos. Los EA fueron leves a moderados, sin abandono del estudio por esta causa. La concentración sistémica de tofacitinib fue mínima comparada a la formulación oral y fue mayor para ungüento 1 respecto al ungüento 2.

Conclusiones: Tofacitinib 2% ungüento 1 fue bien tolerado y presentó una mejoría clínica respecto a su vehículo para el tratamiento de psoriasis vulgar. El estudio estuvo limitado por el pequeño tamaño muestral y seguimiento a corto plazo. Se requieren de nuevos estudios de tofacitinib tópico para evaluar su uso en psoriasis (JF).

Clinical impact of biopsy method on the quality of surgical management in melanoma.

Kaiser S, Vassell R, Pinckney RG, Holmes TE, James TA.

J Surg Oncol. 2014;109(8):775-779.

Antecedentes y objetivos: Aunque las guías recomiendan realizar biopsia excisional para diagnóstico de melanoma, con frecuencia se utilizan técnicas de biopsia parcial con riesgo de subestimar la profundidad de Breslow y alterar el tratamiento quirúrgico. Se revisaron los patrones de elección de la biopsia por especialidad y el posterior impacto en el manejo quirúrgico.

Material y métodos: Revisión retrospectiva del registro de Cáncer de la Universidad de Vermont. Se incluyeron todos los pacientes con un solo melanoma primario cutáneo entre el 1/02 y 6/12.

Resultados: De 853 lesiones analizadas, 606 tenían profundidad Breslow < 1 mm. Dermatólogos realizaron el 62,6% de las biopsias, favoreciendo las biopsias por shave; cirujanos favorecen biopsias por escisión (48%) y los médicos de atención primaria favorecen las biopsias por punch (44,8%) (p < 0.001).

El Breslow final fue subestimado en 107 (12,5%); sin embargo, sólo 23 de las 488 biopsias parciales (4,7%) muestran una discrepancia tan grande como para cambiar las recomendaciones quirúrgicas (p < 0,001). No hubo una relación estadísticamente significativa con la presencia de ulceración, regresión, alto nivel de Clark, o alto índice mitótico.

Conclusiones: Las técnicas de biopsia parcial se realizan comúnmente en el diagnóstico de melanoma; especialmente entre los dermatólogos, que llevan a cabo la mayoría de las biopsias. Aunque las biopsias parciales fueron menos precisas en la determinación del grosor de Breslow; rara vez alteran las recomendaciones para el manejo quirúrgico. No se lograron determinar características predictivas para identificar los pocos casos en los que una discrepancia de Breslow fue clínicamente relevante (XC).

Expanded access study of patients with advanced basal cell carcinoma treated with the Hedgehog pathway inhibitor, Vismodegib.

Chang AL, Solomon JA, Hainsworth D, Goldberg L, McKenna E, et al.

J Am Acad Dermatol. 2014;70(1):60-69.

Antecedentes: Vismodegib, un inhibidor de la vía Hedgehog, ha sido aprobado por la FDA para el manejo de CBC avanzado (irresecable o metastásico).

Objetivo: evaluar eficacia y seguridad de Vismodegib.

Metodología: Estudio abierto, prospectivo, multicéntrico. Pacientes recibieron 150 mg de Vismodegib vía oral al día hasta que el CBC volviese a progresar o debiese suspenderse por toxicidad.

Resultados: 119 pacientes recibieron Vismodegib por 5,5 meses en promedio. La tasa de respuesta objetiva (TRO), que es la sumatoria de las tasas de respuesta completa y parcial, fue de un 46,4% en CBC irresecable y 30,8% en CBC metastásico. Los efectos adversos más frecuentes fueron espasmos mus-

culares (70.6%), disgeusia (70,6%), alopecia (58%) y diarrea (25.5%). De estos, sobre el 70% estaban categorizados como de severidad leve.

Limitaciones: La principal limitación del estudio fue un bajo tiempo de tratamiento. La efectividad fue medida mediante protocolo RECIST, que incluye cicatrices dentro del tamaño tumoral, subvalorando la efectividad. De la TRO un porcentaje importante tienen respuesta parcial, la que podría convertirse en un puente al tratamiento quirúrgico del CBC irresecable.

Conclusión: Se deduce del estudio que Vismodegib es seguro y efectivo, con valores similares al estudio previo con el que se obtuvo la autorización FDA (PS).

Different patterns of skin manifestations associated with parvovirus B19 primary infections in adults.

Mage V, Lipsker D, Barbarot S, Bessis D, Chosidow O, et al.

J Am Acad Dermatol. 2014;71(1):62-69.

Introducción: El parvovirus es un virus de amplia distribución, cuya seroprevalencia aumenta con la edad. Es causante en niños de la quinta enfermedad o enfermedad de la cachetada, como así de hidrops fetal cuando se manifiesta intrauterinamente. Podría ser culpable de hasta un 35% de los rash asociados a fiebre. En adultos, se cree que un 50% de su manifestación es asintomática, y el otro 50% podría presentar un cuadro polimorfo, con fiebre, rash cutáneo, edema, artralgia y mialgia.

Objetivo: En este estudio, un grupo francés describe las manifestaciones dermatológicas de la infección por parvovirus B19 en pacientes adultos.

Método: Estudio retrospectivo que incluyó pacientes mayores de 18 años que visitaran a un dermatólogo consultando por fiebre y/o rash cutáneo. Se midió IgM anti-parvovirus B19, y en algunos casos PCR contra este virus.

Resultados: Veintinueve pacientes fueron identificados entre 1992 y 2013 (17 mujeres, 12 hombres), con una edad promedio de 38 años. Un 42% refería haber tenido contacto con niños. Cuatro casos (14%) tuvieron compromiso de mucosas. Las lesiones dermatológicas primarias eran en su mayoría eritematosas (86%) y, a menudo purpúricas (69%). El prurito fue

reportado en 48% de los casos. La erupción predominó en las piernas (93%), el tronco (55%) y los brazos (45%), con una menor frecuencia de afectación facial (20%). Se reconocieron 4 patrones, que en algunos casos se sobreponían: 1) exantema, reticulado o no reticulado, simulando un eritema infeccioso; 2) afectación en guante y calcetín, completo o incompleto; 3) patrón periflexural, purpúrico o no purpúrico; y 4) patrón de vasculitis. Adicionalmente, se encontró serología positiva para virus Epstein-Barr (EVB) en 15 de 18 muestras que se realizaron. Se encontraron otros hallazgos en un número variable de pacientes (complemento bajo, ANA positivo, trombocitopenia, linfopenia).

Conclusión: El grupo concluye que la infección por parvovirus en adultos se asocia con manifestaciones cutáneas polimorfas, con compromiso acral o flexural, y sobreposición de los patrones descritos. Las limitaciones del estudio son que la inclusión de otros parámetros biológicos puede sugerir otros diagnósticos diferenciales; la alta prevalencia actual para EVB que puede ser un factor de confusión, y la condición retrospectiva del estudio, con un número no tan amplio de pacientes (CP).

A double-blind, randomized prospective study evaluating topical clobetasol propionate 0.05% versus topical tacrolimus 0.1% in patients with vulvar lichen sclerosus.

Funaro D, Lovett A, Leroux N, Powell J.

J Am Acad Dermatol. 2014;71(1):84-91.

Introducción: el liquen escleroso vulvar es una enfermedad crónica que por lo general responde a los corticosteroides tópicos.

Objetivo: El objetivo principal de este estudio fue evaluar la eficacia de ambos tratamientos en la reducción de los signos y síntomas del liquen escleroso vulvar, como objetivo secundario se evaluaron efectos secundarios informados.

Método: Se efectúa un estudio doble ciego, randomizado comparando los 2 tratamientos tópicos de aplicación nocturna durante un período de 3 meses. Se reclutaron 58 pacientes con diagnóstico reciente de liquen escleroso vulvar o sin tratar su patología durante al menos 1 mes. Los signos clínicos evaluados fueron: pápulas o placas blancas, atrofia, erosiones, lesiones ulceradas, placas eritematosas y liquenificación en regiones específicas (anogenital, labios mayores, labios menores y el clítoris).

Resultados: Se incluyeron un total de 55 pacientes. Se asignó un total de 28 pacientes en el grupo de tacrolimus y 27

pacientes en el grupo de clobetasol. Ambos grupos mostraron una disminución de los síntomas y signos significativa; el uso de clobetasol mostró ser más eficaz en reducir los síntomas de ardor / dolor y prurito después de 1 mes de tratamiento al comparar con tacrolimus. Al final del estudio, 28 participantes (19 tacrolimus y 9 de clobetasol) todavía tenían algunos signos clínicos de liquen escleroso ($\chi^2 = 6,56$, $P = 0,015$). Sin embargo, un número significativamente mayor de pacientes en el grupo de clobetasol ($n = 15$) tenía ausencia de signos y síntomas de liquen escleroso ($\chi^2 = 10,35$, $P = 0,002$; $\chi^2 = 10,35$, $P = 0,002$). No se presentaron eventos adversos.

Limitaciones: un grupo pequeño de pacientes reclutado, y un período de seguimiento muy breve.

Conclusión: En este estudio el propionato de clobetasol 0,05% tópico fue significativamente más eficaz en el tratamiento del liquen escleroso vulvar al compararlo con tacrolimus tópico (AC).

Colaboradores: Sebastián Pineda (SP), Javier Fernández (JF), Felipe Soto (FS), Luis Salas (LS), Pablo Santa María (PSM), Cristián Pizarro (CP), Ximena Chaparro (XCH), Andrea Cortés (AC).

COMENTARIOS DEL DIRECTOR

Juan Honeyman M.

1. NOTICIAS.

b) XXVIII CURSO INTERNACIONAL “TERAPÉUTICA DERMATOLÓGICA”

Los días Jueves 21, Viernes 22 y Sábado 23 de Agosto se realizó este evento científico del Departamento de Dermatología – Hospital Clínico Universidad de Chile en el Sheraton Santiago Hotel and Convention Center.

Los directores fueron los Drs. Iván Jara y Fernando Valenzuela.

Entre los invitados extranjeros que participaron en el evento figuran el Dr. Francisco Bravo, profesor asociado de Dermatología y Dermatopatología de la Universidad Cayetano Heredia experto en lesiones melanocíticas y presidente del RADLA de Lima el 2015. La Dra. Elda Giansante docente del Servicio de Dermatología del Hospital Universitario de Caracas y coordinadora de la consulta de enfermedades del tejido conectivo. La Dra., Silvia Lourenco odontóloga experta en patología oral de la Universidad de Sao Paulo. El Dr. Marcelo Menta Profesor asistente de Dermatología de la Universidad de Sao Paulo experto en estomatología. La Dra. Viviana Parra Profesora Titular de la Universidad de Cuyo. El Dr. Ricardo Pérez-Alfonso Profesor de la Universidad Central de Venezuela y es actual Secretario General del CILAD (2013-2016). La Dra. Laura Ricca especialista de Uruguay en medicina estética, cirugía dermatológica y láser terapia.

Durante el evento se desarrollaron tres simposios satélites con los temas fotoprotección, rosácea, dermatitis seborreica, y novedades terapéuticas en urticaria crónica. En los simposios satélites participaron el Dr. Alexandro Bonifaz de México quien presentó su experiencia en dermatitis seborreica y los nuevos avances terapéuticos y el Dr. Paolo Tassinari de Venezuela quien presentó su experiencia en la urticaria crónica espontánea y nuevas opciones terapéuticas.

Los temas tratados fueron Enfermedades de las mucosas, Lesiones melanocíticas, Medicina interna y piel, Estética y dos bloques misceláneos. El primero con presentaciones sobre terapéutica de las verrugas, fototerapia, dieta y envejecimiento y casos clínicos. En el segundo bloque misceláneo se presentó el Síndrome de la cara roja, acné del adulto, perlas de tratamiento tópico y patología oral.

2. COMENTARIOS CIENTÍFICOS.

A. REVISIONES RECIENTES.

1.- Novedades en la patogenia de la Dermatitis atópica. Kabashima K. New concept of the pathogenesis of atopic dermatitis: interplay among the barrier, allergy, and pruritus as a trinity. *J Dermatol Sci.* 2013 Apr;70 (1):3-11.

2.- Papel de las caderinas endoteliales en las inflamaciones de la piel. Kuriyama H, y cols. Clinical significance of serum vascular endothelial-cadherin levels in inflammatory skin diseases. *Ann Dermatol.* 2014 Aug;26(4):536-538.

3.- Novedades en Psoriasis Pfohler C, Muller CS, Vogt T. Psoriasis vulgaris and Psoriasis pustulosa – Epidemiology, Quality of Life, Comorbidities and Treatment. *Curr Rheumatol Rev.* 2013; 9 (1):2-7.

4.- Las ventajas de las vacunas aplicadas en la piel. Levin C, Perrin H, Combadiere B. Tailored immunity by skin antigen-presenting cells. *Hum Vaccin Immunother.* 2014 Aug 5;11(1). (En prensa)

5.- Papel del factor de crecimiento epidérmico en la esclerosis sistémica. Lafyatis R. Transforming growth factor β -at the centre of systemic sclerosis. *Nat Rev Rheumatol.* 2014 Aug 19.(En prensa)

B. COMENTARIOS SOBRE PUBLICACIONES RECIENTES.

1.- Inmunología de la Psoriasis.

La piel es el órgano que nos defiende como primera línea de diversas injurias, traumatismos, cambios ambientales, etc. También contiene diversos componentes epidérmicos e inmunológicos asociados con el tejido linfático lo cual le permite realizar una respuesta cutánea eficaz a los mecanismos de injuria para restaurar la homeostasis cutánea.

La Psoriasis es una de las patologías mediadas por las células T y las células dendríticas mejor conocidas.

Las células dendríticas mieloides inflamatorias liberan las interleuquinas IL-12 e IL-23 las cuales activan los linfocitos T secretores de IL-17, células Th1 y Th22. Todas estas células producen las citoquinas IL-17, IFN- γ , TNF, e IL-22 de la lesión

psoriática. Estas citoquinas activan a los queratinocitos para amplificar la inflamación en la enfermedad.

Los estudios terapéuticos con anticitoquinas indican que el TNF- α , la IL-17 y la IL-23, son claves en la inducción de las lesiones. Los autores evalúan el papel de los genes en la inducción de estas alteraciones inmunológicas, en especial las mutaciones genéticas. Entre estas destacan el locus PSORS, los polimorfismos del nucleótido único y el transcriptoma cutáneo.

En el estudio se analizan comorbilidades y Psoriasis y se correlacionan con el transcriptoma cutáneo y las proteínas séricas.

Los autores observan que en diversos modelos de ratas la producción de las citoquinas que inducen lesiones de Psoriasis se relaciona con el transcriptoma.

Este estudio sugiere que este tipo de estudios es un interesante modelo para conocer mejor los mecanismos involucrados en otras enfermedades inflamatorias y autoinmunes.

Lowes MA1, Suárez-Fariñas M, Krueger JG. Immunology of psoriasis. Annu Rev Immunol. 2014;32: 227-255.

2.- Pronóstico del melanoma.

El índice Breslow, el promedio de mitosis, la ulceración de la lesión, la invasión linfovascular y los signos de regresión son los factores pronósticos actuales recomendables para evaluar el grado de avance del melanoma.

Este estudio es útil para la estratificación del riesgo en el manejo clínico y para reclutar pacientes a ensayos clínicos.

Maurichi A y cols. Prediction of survival in patients with thin melanoma: results from a multi-institution study. J Clin Oncol. 2014 Aug 10;32 (23):2479-2485.

3.- Tofacitinib en alopecia.

Esta droga que habitualmente se indica para tratar artritis reumatoide ha demostrado ser eficaz en el tratamiento de la alopecia areata y especialmente en la alopecia universal.

Dosis de 5 y 10 mg de Tofacitinib mejoran los pacientes en un 52,1 y en un 56,6 por ciento, respectivamente. El placebo logra un 30,8 por ciento para ambos esquemas..

Reacciones adversas comunes fueron dolor de cabeza e infecciones del tracto respiratorio superior. El tratamiento con Tofacitinib se asoció con elevaciones en los niveles de colesterol de lipoproteínas de baja densidad y reducciones en el recuento de neutrófilos. (Xeljanz R Pfizer).

Craiglow BG, King BA. Killing Two Birds with One Stone: Oral Tofacitinib Reverses Alopecia Universalis in a Patient with Plaque Psoriasis. J Invest Dermatol. 2014 Jun 18. En prensa.

4.- La exposición de rutina al sol eleva las endorfinas y puede originar una vía adictiva en el cerebro.

La luz UV es un carcinógeno establecido, sin embargo, la evidencia sugiere que el comportamiento de búsqueda de UV tiene características adictivas. Tras la exposición Ultravioleta, los queratinocitos epidérmicos sintetizan proopiomelanocortina (POMC) que es procesada a hormona estimulante de melanocitos, induciendo bronceado.

En los roedores, otro péptido derivado de POMC, la β -endorfina, es sintetizada coordinadamente en la piel, y se elevan sus niveles plasmáticos después la administración de UV en bajas dosis.

La UV también aumenta los umbrales del dolor y se produce un bloqueo opioide. El bloqueo opioide también provoca síntomas de abstinencia después de la exposición UV crónica. Este efecto fue suficiente para guiar decisiones del comportamiento operante como el evitar la abstinencia a los opiáceos (Aversión condicionada).

Estos efectos nociceptivos y conductuales inducidos por la UV están ausentes en ratones knockout de β -endorfina y en ratones que carecen de inducción de POMC mediada por p53 en los queratinocitos epidérmicos.

Aunque la adicción a la UV, es mediada por la acción hedónica de β -endorfina y los efectos antihedónicos de la abstinencia, los cuales teóricamente podrían estimular la biosíntesis de la vitamina D, la exposición crónica a la UV puede contribuir al incesante aumento de la incidencia de cáncer de piel en los seres humanos.

Fell GL y cols. Skin β -endorphin mediates addiction to UV light. Cell. 2014 Jun 19;157 (7):1527-1534.

5.- Urticaria crónica idiopática. (UCI)

La etiología de la urticaria crónica idiopática no es clara. Se ha publicado que hay algunos anticuerpos que correlacionan con esta patología. Para evaluar esta correlación, se han realizado diversos estudios entre los cuales destacan la prueba cutánea de suero autólogo (ASST) y alérgenos. Los autores también evaluaron los niveles séricos de inmunoglobulina E (IgE), y los anticuerpos anti receptor FcεRI, anti-IgE, anti-Helicobacter pylori (HP) y anti-tiroglobulina (TGAb) en 100 pacientes con UCI, urticaria aguda (UA) y controles normales.

En pacientes con urticaria aguda se detecta un 86 por ciento de alergia a alimentos o alérgenos inhalantes. Estos alérgenos no son detectados en pacientes con UCI y controles normales.

Los niveles de anticuerpos del suero anti-FcεRI y anti-IgE son superiores en la UCI que en los pacientes de urticaria aguda y los controles normales ($p < 0.05$, respectivamente). El nivel de IgE es menor en los pacientes con UCI ($T = 190.00$, $p < 0.05$), pero mayor en los pacientes con UA ($T = 226.00$, $p < 0.05$) en comparación con los controles normales.

La prueba cutánea de suero autólogo en la urticaria crónica idiopática es positiva en el 53,4% de los casos y solo de 12,6% en la urticaria aguda. Todos los controles normales son negativos.

El nivel de anticuerpos anti-FcεRI es mayor en los pacientes de urticaria crónica con la prueba cutánea de suero autólogo positivo que en los casos negativos. ($T = 101.73$, $p < 0.05$).

En los pacientes con anticuerpos anti-tiroglobulina positivos y con anticuerpos anti-Helicobacter pylori positivos, la tasa positiva de anticuerpo anti-FcεRI es mayor que en los pacientes de urticaria aguda. ($p < 0.01$) y los controles normales. ($p < 0.01$).

Los autores concluyen que los anticuerpos anti-FcεRI y anti IgE tendrían un rol patogénico en la urticaria crónica idiopática, pero los anticuerpos anti tiroglobulina y anti helicobacter pylori solo tendrían una correlación indirecta con la enfermedad.

Sun L, Erxun K, Li J, Yang J, Han C. Correlations between Anti-Mast Cell Autoantibodies and Chronic Idiopathic Urticaria. Ann Dermatol. 2014 Apr;26(2):145-149.

C. TEMA DE REVISIÓN.

AVANCES EN LAS MASTOCITOSIS

La Mastocitosis es un grupo heterogéneo de enfermedades con un número mayor de mastocitos en uno o varios órganos. Pueden ser cuadros clínicos de buen pronóstico o por el con-

trario presentarse con formas agresivas raras con desenlace fatal. Es una enfermedad poco frecuente con una prevalencia estimada de alrededor de 1 por 10,000; sin embargo, faltan estudios epidemiológicos, y probablemente se subdiagnostique la enfermedad.

Existen dos variedades de Mastocitosis, las cutáneas y las sistémicas.

La forma cutánea es una enfermedad exclusivamente dermatológica, aunque los síntomas pueden ser sistémicos. La acumulación de mastocitos se produce en la piel exclusivamente. Es una enfermedad benigna. La cutánea se produce principalmente en niños y en muchos niños desaparece en torno a la pubertad. En la mayoría de los casos no es hereditaria.

La Mastocitosis sistémica es una enfermedad mieloproliferativa. La proliferación de los mastocitos se localiza en al menos un órgano (normalmente la médula ósea). En ocasiones puede haber compromiso cutáneo. Afecta principalmente a los adultos. Es una enfermedad crónica de pronóstico generalmente favorable. En la mayoría de los casos no son hereditarias.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las lesiones de la piel en la mastocitosis varían según la edad de aparición de la enfermedad. En los niños, la mastocitosis se limita principalmente a la piel; el tipo más común es el mastocitoma solitario. Otras formas de inicio en la infancia incluyen la maculopapular, la nodular, la xantelasmoide o lesiones paquidermas, así como la generalizada. Algunos niños menores de 3 años edad, pueden presentar lesiones ampollares en las zonas afectadas, sobre todo como resultado de irritación mecánica.

Las Mastocitosis sistémicas se inician en la edad adulta entre el 80% y 90% de los casos. Los pacientes exhiben con frecuencia lesiones cutáneas, en cambio los enfermos de Mastocitosis cutánea no tienen compromiso sistémico.

La manifestación cutánea por lo general se presenta con lesiones maculopapulares (Urticaria Pigmentosa) con un signo de Darier positivo (habón y enrojecimiento con la irritación mecánica). El cuadro clínico varía desde sólo unas pocas lesiones, que son fáciles de no percibir en un estudio diagnóstico de rutina, a las lesiones extensas que cubren hasta 80% del compartimento de la piel. Alrededor de 60% de los pacientes se quejan de episodios recurrentes prurito o habones, en especial cuando se exponen a los factores desencadenantes de la enfermedad.

El número y la distribución de las lesiones cutáneas tienen variaciones individuales pero que son de naturaleza crónica y estable. Algunos pacientes de la variedad sistémica no tienen manifestaciones cutáneas y pueden presentar compromiso de otros órganos. Los síntomas son causados, en general, por la degranulación o liberación de sustancias (gránulos) almacenadas en los mastocitos. Los mastocitos contienen histamina, que se pueden liberar al exterior del mastocito. Esta liberación de los mediadores de los mastocitos puede conducir a síntomas tales como enrojecimiento, prurito, diarrea, indigestión, náuseas, dolor abdominal, dolor muscular/óseo, osteoporosis, cambios en la presión sanguínea (normalmente hipotensión), anafilaxias, frecuencias cardíacas altas, dolores de cabeza, problemas de concentración, fatiga, mareos, irritación, enfado, depresión y miedo. Estos síntomas pueden ser agudos o crónicos. La severidad de los síntomas puede ser suave o conllevar riesgo vital, aunque esta situación es muy infrecuente, y puede depender de los factores desencadenantes que pueden variar mucho de un paciente a otro.

Las manifestaciones gastrointestinales especialmente en los casos sistémicos son frecuentes y pueden ser graves. Alrededor de 30% de los pacientes con mastocitosis tiene síntomas gastrointestinales, como distensión, dolor abdominal, náusea, diarrea y también tienen mayor incidencia de úlceras duodenales. Los síntomas gastrointestinales de la mastocitosis no son específicos y debe descartarse otros cuadros como úlceras asociadas a *Helicobacter pylori*, enfermedad celíaca, enfermedad inflamatoria intestinal, síndrome del intestino irritable, o neoplasias.

Los biopsias duodenales pueden mostrar un aumento en el número de mastocitos neoplásicos, lo cual no necesariamente se correlaciona con los síntomas clínicos. En general, los hallazgos histológicos son inespecíficos.

Otros síntomas son neuropsiquiátricos, e incluyen cefalea, pérdida de concentración, problemas de memoria, fatiga y síntomas depresivos. Se presentan en aproximadamente un tercio de los adultos con mastocitosis. En aproximadamente 10% de los pacientes, los síntomas son graves.

Las manifestaciones óseas son un hallazgo frecuente en los pacientes adultos con mastocitosis. Las más frecuentes son osteoporosis u osteopenia y más raramente lesiones osteolíticas u osteoesclerosis. Alrededor de la mitad de los adultos tienen osteopenia u osteoporosis, que puede pasar desapercibida debido a la falta de síntomas. En estos casos es importante evaluar los niveles de vitamina D y suplementos y exámenes radiológicos en presencia de sintomatología ósea.

Los pacientes tienen mayor riesgo de anafilaxia con una prevalencia de alrededor de 35% a 50% en pacientes adultos con diversos subtipos de la Mastocitosis. La causa más importante de anafilaxia es la picadura por himenópteros en hasta 50% de los casos. Medicamentos, como antibióticos, opioides, ANEs, medios de contraste y los relajantes musculares también son causas frecuentes de anafilaxia en estos pacientes. Otros factores desencadenantes menos frecuentes son alergia a los alimentos que pueden ser graves y la exposición aislada a factores como el calor, el frío, el estrés físico, el ejercicio, el alcohol, y los alimentos muy condimentados, aunque estos rara vez provocan reacciones anafilácticas graves. Los episodios anafilácticos son a menudo el primer signo que orienta al diagnóstico de la enfermedad.

Los mecanismos patogénicos involucrados son diversos, pueden estar involucrados mediadores de los mastocitos en el sistema nervioso central, y factores hormonales en las mujeres. Las causas secundarias pueden desempeñar un papel importante. Las manifestaciones óseas pueden ser activadas por mediadores liberados por los mastocitos como histamina, la heparina, la interleuquina 6 o las citoquinas como el activador del receptor del ligando NF- κ B, que influyen en el metabolismo óseo.

Recientes investigaciones demuestran que las mutaciones somáticas juegan un rol patogénico clave en la enfermedad. El KIT (CD117) es un receptor transmembranal de tirosina cinasa que está implicado en la supervivencia, la diferenciación, y la activación de los MC bajo el control de su factor ligando de células madre (SCF). Más del 95% de los adultos y 40% de los niños, se detectan con la mutación Kit D816V, una mutación puntual con sustitución del codón valina por el aspartato del exón 816. El reciente desarrollo de modelos de ratones con la mutación D816V Kit y su ratón homólogo Kit D814V, respectivamente, permitirá una visión más clara de las características patológicas del desarrollo de la enfermedad y la alteración en la función asociada a los mastocitos.

El KIT (CD117) es un receptor transmembranal de tirosinaquinasa que está implicado en la supervivencia, la diferenciación, y la activación de los mastocitos bajo el control de su factor ligando de células madre.

Esta mutación lleva a una autoactivación del receptor de la quinasa, que resulta en la transmisión de señal independiente del factor ligando de células madre.

Además de las mutaciones Kit, pueden existir otras mutaciones secundarias de TET2 o factores epigenéticos, los cuales podrían ser responsables de la categoría de enfermedad e intensidad de los síntomas.

Se ha descubierto recientemente que los mastocitos cutáneos humanos expresan los receptores que podrían permitir a la inducción de la apoptosis y la inhibición de la activación, como el receptor del ligando inductor de apoptosis relacionada al factor de necrosis tumoral (TRAIL-R) y los receptores inhibidores CD300a y Siglec-8. El TRAIL-R es el único receptor de muerte celular conocido hasta el momento que se exprese en los mastocitos humanos y, por lo tanto, es una diana terapéutica interesante. Otros receptores inhibidores recién descritos, CD300a y Siglec-8, tienen propiedades potenciales para disminuir la activación de los mastocitos y su supervivencia in vivo. El manejo selectivo de estos receptores podría conducir a un tratamiento innovador en la Mastocitosis.

CLASIFICACIÓN DE LAS MASTOCITOSIS.

La Organización Mundial de la Salud ha clasificado las Mastocitosis en dos clases diferentes: cutáneas y sistémicas.

MASTOCITOSIS CUTÁNEA

a) Variedades clínicas.

- Mastocitosis Cutánea Maculopapular (Urticaria Pigmentosa) es la más común. Se caracteriza por la presencia de lesiones rojas o marrones y/o ampollas en el cuerpo, normalmente no afecta la cara. La Telangiectasia macularis eruptiva perstans es una variante rara de esta variedad.

- Mastocitosis Cutánea Difusa: Una forma muy rara de la enfermedad que aparece en el nacimiento y en la que la piel esta engrosada y forma ampollas con facilidad.

- Mastocitoma: poco frecuente, se observa en la infancia. Se puede presentar como uno o múltiples nódulos.

b) Criterios diagnósticos.

El diagnóstico se basa en la clínica e histología de las lesiones cutáneas y la ausencia de un criterio definitivo de implicación sistémica.

- Biopsia de piel positiva: Infiltrados de mastocitos (> 15 mastocitos) o mastocitos dispersos (> 20 mastocitos).

- Detección de la mutación de KIT.

MASTOCITOSIS SISTÉMICA

a) Variedades

- Mastocitosis Sistémica indolente: es la más común. Puede permanecer sin ningún cambio de por vida y raramente progresa a otro tipo. Un subtipo es la Mastocitosis de Médula, que nunca va acompañada de compromiso cutáneo. Otro subgrupo es Mastocitosis Sistémica Latente, que presenta una gran cantidad de mastocitos.

- Asociada a alteración hematológica: En algunos pacientes se pueden presentar varios tipos recompromiso hematológico. Se les diagnostica por un examen de sangre de rutina, o por punción medular.

- Mastocitosis Agresiva: Se asocia a patología de al menos un órgano. El compromiso cutáneo es raro.

- Leucemia mastocítica: Enfermedad hematológica muy rara, sin lesiones cutáneas.

b) Criterios Diagnósticos

I. Biopsia: De un órgano interno, en general de médula ósea, que cumpla al menos un criterio mayor y uno menor, o al menos tres criterios.

- Criterio Mayor: Infiltrados multifocales compactos de mastocitos (> 15 mastocitos por agregado).

- Criterios Menores:

1. Más del 25% de los mastocitos muestran una morfología atípica del mastocito (con forma de huso o elongados).

2. Presencia de la mutación de KIT en el codón 816.

3. Los mastocitos expresan CD2 y/o CD25.

4. Niveles de triptasa sérica mayores de 20ng/mL.

II. Otras pruebas diagnósticas: Recuento total de sangre, ultrasonido y endoscopías entre otros.

TRATAMIENTO Y MANEJO DE LA MASTOCITOSIS.

El tratamiento de la enfermedad consiste en aliviar la sintomatología y evitar los factores que pueden causar degranulación del mastocito.

Parte del tratamiento se basa en antagonistas de los recep-

tores de histamina. Los pacientes con Mastocitosis sistémica con frecuencia también exhiben lesiones cutáneas, mientras que la forma cutánea no tiene compromiso sistémico.

Los casos que se inician en la infancia tienen una mayor probabilidad de remisión espontánea, y el tratamiento debe ser sintomático. El Polidocanol y los antihistamínicos tópicos, pueden aliviar el prurito. El uso de esteroides tópicos puede ser valioso para reducir los síntomas de la piel a corto plazo; sin embargo, el uso a largo plazo debe evitarse debido a los efectos secundarios, y al tener en cuenta la cronicidad de la enfermedad.

Los episodios recurrentes de prurito, habones y rubor pueden controlarse con antihistamínicos H1 de primera y segunda generación. Sin embargo, muchos de los pacientes pueden necesitar dosis más altas de antihistamínicos para controlar de manera completa los síntomas. Se puede aumentar la dosis hasta 4 veces superior a la dosis diaria habitual.

La Rupatadina, un antihistamínico de segunda generación, demostró reducir de manera significativa los síntomas relacionados con mediadores y mejorar la calidad de vida del paciente.

En casos aislados, se reporta que el Pimecrolimus tópico produce remisión de las lesiones. El Cromoglicato de sodio también es eficaz en niños y adultos para aliviar los síntomas cutáneos, se usa de forma tópica así como por vía oral. El mecanismo de acción no está claro, ya que su absorción entérica es mínima y sus efectos sobre los mastocitos humanos no son claros.

Los mastocitomas clínicamente sintomáticos pueden tratarse a corto plazo con corticoesteroides tópicos de alta potencia o inyectados intra lesionalmente. Cuando hay síntomas sistémicos como una anafilaxia recurrente, las lesiones pueden ser removidas quirúrgicamente, según sea la ubicación del tumor.

Otra forma de tratamiento para los síntomas de la piel, además de los antihistamínicos consiste en bloquear otros mediadores que originen síntomas como los leucotrienos, el factor activador de plaquetas o las prostaglandinas.

Los adultos pueden mejorar su sintomatología mediante la combinación de la fototerapia a corto plazo como UVA 1, UVB de banda estrecha, y el PUVA asociada a esteroides tópicos de alta potencia bajo oclusión. Sin embargo, estas terapias no curan la enfermedad.

Existen publicaciones de casos individuales sobre el uso exitoso del tratamiento con láser de Neodimio, aunque no es una opción para todos los pacientes, debido a la diferente intensidad y distribución de las lesiones, aunque es potencialmente útil para algunos pacientes, con lesiones en la cara.

Las opciones de tratamiento para los síntomas gastrointestinales incluyen la utilización de los antihistamínicos hasta 4 veces la dosis recomendada de forma diaria, los bloqueadores H2, los inhibidores de la bomba de protones y el Cromoglicato de sodio oral, los cuales pueden ser eficaces para controlar de la diarrea. Existen casos asociados con alergia alimentaria mediada por IgE, lo cual debe tratarse.

En algunas formas agresivas de Mastocitosis puede encontrarse síndrome de malabsorción causada por una infiltración profunda de los mastocitos en el tracto gastrointestinal. En estos casos raros se recomienda el uso de glucocorticoides.

Otros síntomas relacionados a mediadores de los mastocitos son manifestaciones psíquicas que incluso llegan a originar síntomas depresivos. Esta sintomatología se puede controlar con dosis altas de antihistamínicos, antagonistas de leucotrienos, antidepresivos y apoyo psicológico. Se reportó que el Cromoglicato Sódico también puede tener un efecto beneficioso.

Las mialgias y dolores óseos son frecuentes en la Mastocitosis posiblemente debidos a la síntesis de prostaglandinas por los mastocitos. Debe descartarse alguna patología reumatológica. Las opciones terapéuticas incluyen los antihistamínicos, antiinflamatorios no esteroideos (AINE), aspirina (Si se tolera), los antagonistas de los leucotrienos y el Cromoglicato de Sodio. Además de analgésicos de baja potencia y medidas no farmacológicas, se recomienda el ejercicio y la fisioterapia. Los bifosfonatos mejoran el dolor óseo en los pacientes con mastocitosis con tratamiento para la osteoporosis. Los opioides se deben evitar en la mayoría de estos casos debido a los efectos secundarios y la cronicidad de los síntomas.

En casos severos que no responden a estas medidas se ha utilizado Omalizumab, un anticuerpo humanizado anti-IgE. Esta droga se indica en el tratamiento del asma alérgica grave y es eficaz en el control de los síntomas de una variedad de enfermedades mediadas por los mastocitos, como la Urticaria y la Anafilaxia Idiopática. Existen ensayos clínicos para investigar la eficacia del Omalizumab en el tratamiento de mastocitosis.

En el manejo de la osteoporosis asociada a la Mastocitosis, se recomienda el tratamiento con Bifosfonatos y la Vitamina D, además de los suplementos de calcio. Los pacientes con osteoporosis y fracturas graves deben evaluarse por especialistas. La eficacia de nuevos fármacos como el Denosumab está por dilucidarse.

Dado a que los pacientes son más propensos a presentar reacciones anafilácticas, ellos deben evitar las picaduras de insectos. Los pacientes con alergia a himenópteros son elegibles para la inmunoterapia específica de abeja o veneno de avispa o ambos, y deben recibir un tratamiento de por vida.

Aunque muchos de ellos no toleran estos tratamientos. En estos casos, el tratamiento con Omalizumab aumenta la tolerancia de las vacunas y confiere una protección de los episodios anafilácticos.

Una nueva estrategia terapéutica, está en el desarrollo de agentes que controlen la mutación kit como son los inhibidores de la tirosinquinasa y la cladribina tirosinaquinasa. Uno de ellos es el Imatinib que está aprobado por la FDA para el tratamiento de la mastocitosis agresiva. Los pacientes portadores de la mutación D816V son resistentes al Imatinib, y por lo tanto, su uso se limita a mutaciones diferentes a D816V, lo que excluye a la mayoría de los pacientes. No se han aprobado tratamientos con inhibidores de la tirosin quinasa Kit en pacientes positivos para D816V y su uso es una opción en casos seleccionados de pacientes afectados de manera grave con formas avanzadas de la enfermedad sistémica. Los resultados de los estudios en curso y futuros demostrarán su eficacia en el tratamiento de las Mastocitosis asintomáticas. Es una nueva posibilidad, aunque es potencialmente tóxico.

Una segunda generación de los inhibidores de la tirosinquinasa incluye al Dasatinib y el Nilotinib, que hasta el momento tienen una eficacia limitada.

Otro inhibidor de la proteínquinasa C, la Midostaurina está en investigación en casos avanzados de mastocitosis. Análisis preliminares muestran la eficacia en términos de una carga reducida de los mastocitos cutáneos en un subgrupo de pacientes.

El Masitinib otro inhibidor del Kit se ha evaluado en pacientes con Mastocitosis indolente y mostró efectos sobre la mejoría de los síntomas en algunos pacientes pero no reduce significativamente la carga de mastocitos.

Debido a los progresos en el conocimiento de la biología de la enfermedad, se están investigando nuevos tratamientos y medidas de control basados en la disminución de la función y la supervivencia de los mastocitos en el manejo de la enfermedad. Agentes como los inhibidores de la calcineurina o el dimetilfumarato, inducen la apoptosis en los mastocitos en modelos animales.

Otra sustancia en estudio es la Miltefosina que reduce la liberación de histamina, factor de necrosis tumoral y prostaglandina D2 por los mastocitos. La administración tópica de Miltefosina reduce las reacciones de tipo habón y el eritema inducidos por la histamina in vivo. En un ensayo clínico controlado con placebo, doble ciego y aleatorizado, la Miltefosina tópica inhibe la activación de los mastocitos en los pacientes.

Los mastocitos cutáneos expresan una variedad de otros receptores que permiten tanto la activación como la inhibición

de las vías de la modulación, los cuales podrían servir como dianas terapéuticas para el control de la enfermedad. Se necesitan más estudios básicos como por ejemplo de las proteínas BH3, un grupo de factores proapoptóticos, que se describieron para modular la supervivencia de los mastocitos in vitro e in vivo.

Se requiere conocimiento más detallado de la fisiopatología de la enfermedad para desarrollar estrategias terapéuticas efectivas y sin efectos secundarios.

Referencias bibliográficas

1. Carter MC, Metcalfe DD, Komarow HD. Mastocytosis. Review Immunol Allergy Clin North Am. 2014 Feb;34 (1):181-196.
2. Siebenhaar F, y cols. Treatment strategies in mastocytosis. Immunol Allergy Clin North Am. 2014 May; 34(2):433-447.
3. Frieri M, Quershi M. Pediatric Mastocytosis: A Review of the Literature. Pediatr Allergy Immunol Pulmonol. 2013 Dec 1;26 (4):175-180.
4. Ishida M, Iwai M, Kagotani A, Iwamoto N, Okabe H. Cutaneous mastocytosis with abundant eosinophilic infiltration: a case report with review of the literature. Int J Clin Exp Pathol. 2014 Apr 15;7 (5):2695-2697
5. Lladó AC1 y cols. Systemic mastocytosis - a diagnostic challenge. Rev Bras Hematol Hemoter. 2014 May-Jun;36 (3):226-229.
6. Nedoszytko B y cols. Chemokines and cytokines network in the pathogenesis of the inflammatory skin diseases: atopic dermatitis, psoriasis and skin mastocytosis. Postepy Dermatol Alergol. 2014 May;31 (2):84-91.
7. de Melo Campos P1 y cols. Familial systemic mastocytosis with germline KITK509I mutation is sensitive to treatment with imatinib, dasatinib and PKC412. Leuk Res. 2014. En prensa.