

11212 6
2g



UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTONOMA DE MEXICO



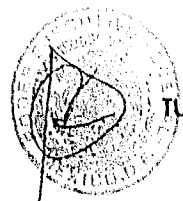
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
SECRETARIA DE SALUD
HOSPITAL GENERAL DE MEXICO

DETERMINACION DE MARCADORES CELULARES
POR CITOMETRIA DE FLUJO COMO AUXILIAR EN EL
DIAGNOSTICO ETIOPATOGENICO DE LAS ERITRODERMIAS

TESIS DE POSTGRADO
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:
ESPECIALISTA EN DERMATOLOGIA

SECRETARIA DE SALUD
HOSPITAL GENERAL DE MEXICO
DIRECCION DE ENSEÑANZA

P R E S E N T A
ANA MARIA PERUSQUIA ORTIZ



DRA. GLADYS LEON D.
TUTOR DE TESIS Y JEFE DE SERVICIO
DR. AMADO SAUL C.
JEFE DEL CURSO DE POSTGRADO

MEXICO, D. F.

1996

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

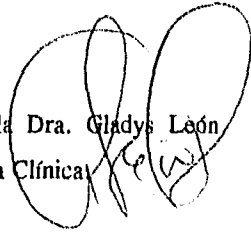
DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).


El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Este trabajo de tesis de postgrado en Dermatología fue aprobado por la
Unidad de Epidemiología Clínica con el registro: DIC/95/109/01/078

Fue revisado y aceptado para impresión por la Dra. Gladys León
Dorantes, médico de la Unidad de Epidemiología Clínica

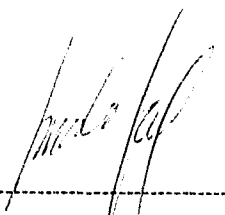
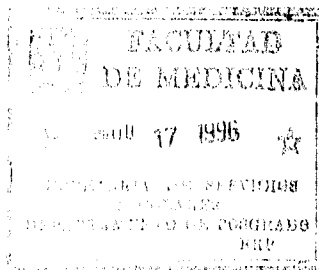


Unidad de Epidemiología Clínica
FACULTAD DE MEDICINA, U. N. A. M.
HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO, S. S.



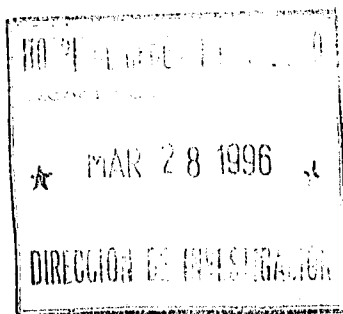
DRA. GLADYS LEON DORANTES

TUTOR DE TESIS Y JEFE DEL SERVICIO DE DERMATOLOGIA



DR. AMADO SAUL CANO

JEFE DEL CURSO DE POSTGRADO EN DERMATOLOGIA



DEDICATORIA

A DIOS:

Por la invitación a vivir
y apreciar el verdadero valor de las cosas.

A mis padres y hermanos:

por el apoyo brindado para alcanzar esta meta.

A mis amigos:

Fanny y Guillermo, Caridad C., José Luis M., Nuris L., Rebeca R., Rafael C., por brindarme una mirada, una palabra o su tiempo; su ternura, confianza o aliento, para que fuera posible este momento.

A mis queridos maestros:

Dr. Amado Saúl C. y Dr. Jorge Peniche R. a quienes además de distinguirme con su amistad, les agradezco sus palabras y acciones, siempre sabias y generosas, que han guiado mi camino en los últimos años.

A la Dra. Gladys León Dorantes, con todo mi cariño:

por contagiarme su entusiasmo y perseverancia.

AGRADECIMIENTOS

Agradezco la colaboración del Servicio de Inmunodermatología del Instituto Nacional de Perinatología a través de la Dra. Edith Gracia González por su asesoría y valiosos comentarios, así como del Biol. Javier Castro Llamas por su trabajo de laboratorio.

Agradezco también a la Dra. Patricia Mercadillo P., al Dr. Abelardo Rodríguez, a la Dra. Esther Gutiérrez C., al Biol. Armando Medina C. y al Dr. Ricardo García Cavazos, por su valiosa participación para la complementación de este trabajo.

INDICE

RESUMEN

INTRODUCCION 1

MARCO TEORICO

PARTE I: GENERALIDADES

I	DEFINICION	3
II	SINONIMIA	3
III	HISTORIA Y CLASIFICACION	3
IV	EPIDEMIOLOGIA	4
V	ETIOLOGIA	5
VI	CUADRO CLINICO	10
VII	FISIOPATOLOGIA	13
VIII	LABORATORIO	15
IX	ESTUDIO HISTOPATOLOGICO	17
X	DIAGNOSTICO	17
XI	TRATAMIENTO	19
XII	EVOLUCION Y PRONOSTICO	21

PARTE II: MOLECULAS DE ADHESION CELULAR, CELULAS INMUNES
Y PIEL

I	MOLECULAS DE ADHESION CELULAR Y PIEL	23
II	CELULAS T CD4+ Y CD8+	26
III	CELULAS "NATURAL KILLER" (NK)	27
IV	CITOMETRIA DE FLUJO	27

PARTE III: DETERMINACION DE MARCADORES CELULARES POR
CITOMETRIA DE FLUJO COMO AUXILIAR EN EL DIAGNOSTICO
ETIOPATOGENICO DE LAS ERITRODERMIAS

I	OBJETIVOS	29
II	MATERIAL Y METODOS	29
III	DEFINICION DE LAS VARIABLES	30
IV	METODO	31
V	ANALISIS ESTADISTICO	32
VI	RESULTADOS	33
VII	COMENTARIOS	35
VIII	CONCLUSIONES	37
	ANEXOS	39
	BIBLIOGRAFIA	40

RESUMEN

La eritrodermia es una entidad sindrómica para la cual puede ser difícil establecer el diagnóstico etiológico tanto desde el punto de vista clínico como del histopatológico. Aproximadamente en el 23% de los pacientes no es posible determinar la causa, denominándose como eritrodermia idiopática. Se ha considerado a ésta como el estadio inicial de una micosis fungoide ya que aparentemente hasta el 30% de estos pacientes pueden evolucionar hacia esta entidad. En la piel y sangre de pacientes con micosis fungoide y Síndrome de Sézary respectivamente, se han encontrado niveles elevados de la molécula de adhesión LFA-1 y de las células T CD4+.

Con el objetivo de medir mediante citometría de flujo en sangre venosa los marcadores celulares: células "natural killer"(NK), células T CD4+, células T CD8+, índice CD4/CD8 y las moléculas de adhesión LFA-1 alfa y beta en los diferentes grupos etiológicos de eritrodermia, se realizó un estudio transversal, observacional y prospectivo. Se incluyeron 22 pacientes con diagnóstico clínico de eritrodermia de diferente etiología (dermatosis preexistentes, medicamentos, neoplasias e idiopáticas) además de 12 controles sanos.

Se demostró una disminución estadísticamente significativa en las células NK, elevación también estadísticamente significativa en los linfocitos T CD4+ y en la molécula LFA-1 beta predominantemente en el grupo de eritrodermia idiopática. Las determinaciones del índice CD4/CD8 y de la molécula LFA-1 alfa no variaron significativamente en comparación al grupo control. Así mismo se encontró un aumento en la velocidad de sedimentación globular, de los leucocitos y eosinófilos en la biometría hemática del grupo problema.

La elevación de células T CD4+ y de la molécula LFA-1 beta puede representar un marcador de las eritrodermias idiopáticas; grupo de riesgo para el desarrollo de linfoma cutáneo de células T.

Se requiere a futuro de estudios longitudinales para la observación del comportamiento de estos marcadores celulares durante la evolución del cuadro eritrodérmico.

INTRODUCCION

La **eritrodermia o dermatitis exfoliativa** constituye una entidad sindrómica con múltiples etiologías. Estos términos se aplican a una entidad inflamatoria de la piel que involucra el total o la mayoría de la superficie cutánea. Ha sido largamente discutida en la literatura por su curso crónico y en ocasiones su grave pronóstico.

El diagnóstico etiológico puede ser difícil, requiriendo el que se practiquen cierto número de exámenes complementarios. Algunas veces puede representar el episodio inaugural o la forma de inicio de enfermedades linfoproliferativas como los linfomas cutáneos de células T, en especial la micosis fungoide. Por ello es de vital importancia la búsqueda de exámenes de laboratorio que auxilien en el diagnóstico diferencial, y por tanto en la detección temprana de estos procesos malignos.

En el presente trabajo se abordarán aspectos generales de este síndrome y algunos aspectos sobre las moléculas de adhesión en la piel, para finalmente reportar los hallazgos del estudio de investigación en relación con la medición de marcadores celulares en el diagnóstico diferencial de las eritrodermias.

PARTE I

GENERALIDADES

I. DEFINICION.

La eritrodermia es un síndrome clínico con mecanismos fisiopatológicos comunes a múltiples etiologías, que se manifiesta clínicamente como una dermatosis eritematosa inflamatoria generalizada, que afecta por definición a más del 90% de la superficie corporal y cuya evolución es por lo general prolongada, cursando con descamación o exfoliación ¹.

II. SINONIMIA.

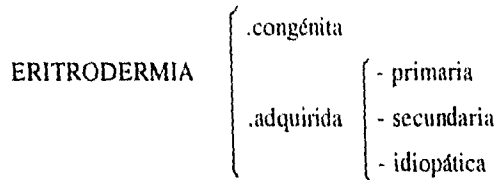
Este padecimiento también se conoce con el término de **dermatitis exfoliativa** y recientemente Thestrup-Pedersen y cols. ² se refirieron a la eritrodermia idiopática como Síndrome del hombre rojo.

III. HISTORIA Y CLASIFICACION.

La dermatitis exfoliativa ha sido tema frecuente de estudio desde su primera descripción hecha por Hebra ³ en 1868. En el pasado, por el aspecto clínico esta dermatosis se dividía en cuatro tipos:

- a) Pitiriasis rubra (Hebra 1868)
- b) Tipo Wilson-Broque (Wilson 1876)⁴
- c) Eritema escarlatíniforme (Fereol 1876)⁵
- d) Dermatitis exfoliativa epidémica (Savill 1891)⁶

Recientemente se abandonó el concepto de dividir la dermatitis exfoliativa de acuerdo a sus características clínicas ya que esta clasificación se consideró de poco valor diagnóstico. Actualmente se las clasifica de acuerdo a la edad de su presentación en:



Congénita: la que se presenta al momento del nacimiento.

Adquirida: toda aquella que se presenta después del nacimiento o en la vida adulta.

Primaria: la que se asienta sobre una piel previamente sana.

Secundaria: la que se desarrolla a partir de una dermatosis preexistente.

Idiopática: aquella cuya causa no ha podido ser puesta en evidencia aún después de la curación o la necropsia.

Así bien, refiriéndonos a las eritrodermias adquiridas, éstas se han agrupado en cuatro grandes grupos de acuerdo a su etiología ^{1, 2, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17;}

1- Dermatitis preexistentes

2- Por medicamentos y otras causas (infecciosas)

3- Neoplasias

4- Idiopáticas

Las eritrodermias congénitas plantean un diagnóstico diferencial distinto que no será objeto de revisión de este texto.

IV. EPIDEMIOLOGIA.

La dermatitis exfoliativa tiene una distribución cosmopolita. De acuerdo a diversos reportes de grandes series de pacientes se coincide en un predominio en el sexo masculino con una relación hombre:mujer de 7:3. La edad más frecuente de presentación es en la sexta y séptima décadas de la vida ^{7, 9, 10, 11, 12, 18.}

El tiempo de duración es variable dependiendo del factor etiológico, pudiendo ir desde semanas hasta años, con un promedio de 5 años y una media de 10 meses en las series de Abrahams y cols. y Nicolis y cols.^{9, 10}. Thestrup-Pederson y cols.² reportaron un promedio de 2 años en las idiopáticas.

La frecuencia es variable según los diversos autores: 3 de cada 2,000 pacientes dermatológicos (Crocker, E.U.A.); 1 de cada 2,250 (Lancashire); 2 de cada 100,000 (Hasan, Finlandia) y 25 de cada 224,000 (Sehgal, India)^{11, 18, 19}.

V. ETIOLOGIA.

En cuanto a los factores etiológicos de la eritrodermia, éstos se pueden englobar en cuatro grupos principales: por dermatosis preexistente, idiopáticas, por medicamentos y otros factores misceláneos (infecciones) y por neoplasias. En las siguientes tablas se desglosan cada uno de estos grupos (Tablas 1, 2, 3).

DERMATOSIS PREEXISTENTES

- . Psoriasis
- . Dermatitis por contacto
- . Dermatitis atópica
- . Dermatitis seborreica
- . Dermatitis por estasis
- . Pitiriasis rubra pilar
- . Péñfigo foliáceo
- . Liquen plano
- . Otras

Tabla 1. Principales causas de eritrodermia por dermatosis preexistentes^{1, 18}.

MEDICAMENTOS Y OTROS**- MEDICAMENTOS**

- . Sulfonamidas
- . Difenilhidantoína
- . Penicilina
- . Oro
- . Alopurinol
- . Isoniazida
- . Antipalúdicos
- . Cefalosporinas
- . Barbitúricos
- . Aspirina
- . Captopril
- . Arsénico
- . Mercuriales
- . Codeína
- . Iodo
- . Mefenitoína
- . Quinidina
- . Trimetadiona
- . Fenindiona
- . Etilendiamina

- INFECCIONES

- . Bacterias: *Staphylococcus aureus*
Pseudomonas sp
enterobacterias
- . Hongos: *Candida sp*
Trichophyton violaceum
- . Acaros: *Sarcoptes scabiei*

Tabla 2. Principales causas de eritrodermias por medicamentos y otros ^{1, 7, 18}.

NEOPLASIAS**- PIEL**

- . Micosis fungoide

- HEMATOLOGICAS

- . Enfermedad de Hodgkin
- . Linfomas
- . Leucemias agudas y crónicas
- . Sarcoma de células reticulares
- . Mieloma múltiple

- VISCERALES

- . Próstata
- . Pulmón
- . Tiroides
- . Hígado
- . Colon
- . Páncreas
- . Estómago

Tabla 3. Principales causas de eritrodermia por neoplasias ^{1, 10, 18}.

Comparando las descripciones de grandes series de pacientes tenemos que la causa principal de eritrodermias adquiridas corresponde a una dermatosis preexistente (43.43%), en segundo lugar están las producidas por medicamentos y otras causas (25.32%), posteriormente las idiopáticas (23.11%) y por último las debidas a neoplasias (10.35%)(**Tablas 4 y 5**).

Series de reportes	Porcentajes									
	* **Wilson* ***1954 ****Ingl	Gentele ²⁵ 1958	101 Abrahams ⁹ 1963 USA	135 Nicolis ¹⁰ 1973 USA	50 Hasan ¹¹ 1983 Finlan	80 Sehgal ¹² 1986 India	82 King ¹³ 1986	38 Thestrup- Pedersen ² 1988 Dinam	53 Botella- Estrada ⁷ 1994 España	129 HGM 1995 México
Etiología										
Dermatosis preexistentes	48	55	32	25	42	52.5	30	38	63	48.8
Idiopáticas	26	30	46	12	32	22.5	16	19	9	18.6
Medicamentos y otros	16	?	14	42	22	25	34	38	16	20.9
Neoplasias	10	15	8	21	4	0	20	5	12	8.5

Tabla 4. Análisis de los cuatro grupos etiológicos de eritrodermias según diversos reportes mundiales.

* Número de pacientes reportados.

** Autor y referencia.

*** Año de publicación.

**** País de publicación.

GRUPOS ETIOLOGICOS	PORCENTAJES
Dermatosis preexistentes	43.43
Medicamentos	25.32
Idiopáticas	23.11
Neoplasias	10.35

Tabla 5. Porcentajes promedio según la etiología en las eritrodermias.

VI. CUADRO CLINICO

MANIFESTACIONES DE PIEL Y ANEXOS.

PIEL: inicialmente las alteraciones en piel se manifiestan por eritema que generalmente comienza en genitales, tronco y cara, extendiéndose progresivamente en días o semanas hasta afectar la totalidad o bien la mayoría de la superficie cutánea. En los puntos declives puede adquirir tonalidad violácea. Posteriormente en el transcurso de días aparece la descamación, color blanca, presentando escamas más grandes en los eventos

agudos y más finas en los eventos crónicos. Así también la escama tiende a ser más fina en cara que en el resto del cuerpo. Generalmente hay una sensación de tirantéz con limitación de los movimientos de la piel y puede haber ectropión. Pueden afectarse palmas y plantas con descamación en guante, y haber áreas de hiper o hipopigmentación. En las eritrodermias adquiridas secundarias pueden aparecer lesiones típicas del proceso patológico subyacente que ayudan al diagnóstico (placas en la psoriasis, lesiones papuloides en el liquen plano, etc.)^{1, 18}.

MUCOSAS: éstas pueden estar respetadas o bien puede haber conjuntivitis, blefaritis, queilitis, gingivoestomatitis, glositis, vulvo-vaginitis ^{1, 18}.

PELO: el proceso puede extenderse a los folículos pilosos ocasionando caída moderada o franca alopecia. Hasta en un 25% de los casos la alopecia es cicatrizal. El vello axilar y pubiano es quebradizo del mismo modo que las cejas y las pestañas ^{1, 18}.

UÑAS: éstas se encuentran distróficas, engrosadas, amarillentas, quebradizas, estriadas en las zonas proximales y característicamente brillantes y pulidas en las zonas distales. Puede haber caída de las mismas ^{1, 18}.

MANIFESTACIONES SISTEMICAS.

ATAQUE AL ESTADO GENERAL: predomina en padecimientos neoplásicos sobre todo en los de origen hematológico.

TEMPERATURA: hasta en un 40% de los pacientes puede presentarse disminución a 28-30°C y/o elevación por arriba de 38°C en algún momento de la evolución de la enfermedad. Estos cambios de la temperatura corporal se acompañan de escalofríos y

taquicardia. Es importante determinar la temperatura rectal u oral además de la axilar, debido a que la vasodilatación periférica puede dar lugar a una mala correlación de las determinaciones entre las temperaturas periféricas con la temperatura central ^{1, 9}.

SECRECIÓN DE SUDOR: está disminuída ya que las glándulas sudoríparas no responden a la estimulación colinérgica.

PRURITO: es de intensidad variable y se presenta hasta en un 36% de los casos ¹.

OLOR: se presenta un olor rancio y en ocasiones fétido debido a la descomposición bacteriana de las proteínas de las escamas y de los productos de secreción de las glándulas apócrinas.

EDEMA: puede ser localizado o generalizado y de consistencia dura.

ADENOPATIAS: se presentan hasta en un 60% de los casos con localización cervical, axilar e inguinal. Son asintomáticas y generalmente reversibles cuando son debidas a proceso reactivo (linfadenitis dermatopática) aunque persisten cuando se asocian a linfoma cutáneo ^{1, 10}.

HEPATOMEGALIA: presente hasta en un 20% en la serie de Abrahams y cols. y en más del 35% en la de Nicolis y cols. ^{9, 10, 18}.

ESPLENOMEGALIA: presente en un 3% en la serie de Abrahams y cols. y hasta en un 20% en la de Nicolis y cols. ^{9, 10, 18}.

GINECOMASTIA: se presenta de manera ocasional desconociéndose los mecanismos fisiopatológicos. Se señala que puede deberse a alteraciones en el metabolismo de hormonas sexuales ya que se han detectado niveles elevados de estrógenos en orina^{1, 20}.

VII. FISIOPATOLOGIA.

Independientemente de la etiología, las eritrodermias ocasionan una serie de alteraciones metabólicas, hemodinámicas, inmunológicas y en la función de barrera de la piel que condicionan las posibles complicaciones y determinan el manejo general.

ALTERACIONES METABOLICAS: existe una elevación en la tasa del metabolismo basal relacionada con la respuesta metabólica a la enfermedad (liberación de citoquinas y mediadores de respuesta aguda a las situaciones de estrés) asociada con una pérdida de peso. El consumo de energía se eleva de acuerdo con la extensión de la afección cutánea, hasta llegar a duplicar el metabolismo basal para padecimientos que afectan más del 50% de la superficie corporal.

Se produce una pérdida proteica importante por las siguientes causas:

- a) Aumento del catabolismo endógeno de proteínas.
- b) Disminución en la síntesis de albúmina por desviación de las vías metabólicas hacia la gluconeogénesis.
- c) Exudación y exfoliación (puede llegar a ser hasta de 200 g/día).
- d) Enteropatía dermatopática.
- e) Aumento de la permeabilidad capilar que lleva a hipoalbuminemia dilucional.

Se suele encontrar una inhibición de la secreción de insulina y resistencia a la misma en los tejidos periféricos, lo que produce niveles plasmáticos elevados de glucosa,

frecuentemente asociados a glucosuria. Estos trastornos de la regulación del glucógeno aumentan la degradación de aminoácidos como fuente de energía y empeoran las pérdidas de calorías y líquidos ^{1, 20}.

ALTERACIONES HEMODINAMICAS: el aumento de la permeabilidad capilar en la dermis, con formación de edema, asociado a las pérdidas de agua por vía transepidérmica y a través de los exudados que se producen ocasionalmente, se combinan con un aumento del flujo sanguíneo por vasodilatación periférica, lo que da lugar a una situación de hipovolemia relativa (hipoperfusión renal) que determina una reducción en la emisión de orina. Esta se hace hiperosmolar, con un patrón de hiperaldosteronismo secundario, lo que provoca elevación de los niveles séricos de urea, nitrógeno y creatinina (insuficiencia renal funcional). Si no se corrige la hipovolemia, puede conducir a la producción de cambios hemodinámicos y a una insuficiencia renal orgánica.

El aumento del flujo sanguíneo cutáneo puede duplicar el índice cardíaco, y la hiperpirexia incrementa aun más el gasto cardíaco. En condiciones normales el flujo sanguíneo cutáneo corresponde entre el 5 al 8 % del gasto cardíaco total. En estos pacientes el flujo se puede incrementar hasta en dos terceras partes ^{21, 22}. Estos cambios hemodinámicos son peligrosos en ancianos y pacientes con cardiopatía preexistente y pueden dar lugar a una insuficiencia cardíaca de gasto alto ¹.

ALTERACIONES INMUNOLOGICAS: en estos pacientes se encuentran una serie de interacciones entre los componentes del sistema inmune muy complejas. Destaca la elevación de citoquinas (IL-1, IL-2, IL-6, FNT alfa sanguíneos, entre otros) que va a influir en el aumento del catabolismo, en la permeabilidad capilar, en el efecto cardiotoxico, así como también en la disminución del número de células T CD4+ con el consecuente predominio de células T CD8+ en sangre periférica; también influyen en el descenso en el número de células "natural killer" (NK) y en la disminución de la

actividad fagocítica y quimiotáctica de los leucocitos polimorfonucleares. Estas alteraciones inmunológicas contribuyen a la sobreinfección, que en estos pacientes representa una de las principales complicaciones y causa de muerte ¹.

ALTERACIONES EN LA FUNCION DE BARRERA DE LA PIEL: este trastorno contribuye a provocar una serie de manifestaciones entre las que se incluyen los trastornos hidroelectrolíticos, alteraciones de la termorregulación, con producción de fiebre, hipotermia y escalofríos que aumentan aún más el metabolismo basal y que en ocasiones pueden dar lugar a una situación de poiquiloterapia funcional, ya que la temperatura central del organismo depende directamente de la temperatura ambiente. Así mismo hay una pérdida de proteínas, hierro, folatos, agua y electrolitos. Por otro lado, por un aumento en la permeabilidad transcutánea existe una mayor absorción de los medicamentos tópicos y un aumento en el riesgo de infecciones producidas generalmente por *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas sp*, *Enterobacteriaceae* y *Candida sp* ¹.

VIII. LABORATORIO.

En la mayoría de los casos los hallazgos de laboratorio son inespecíficos y no son útiles para definir el diagnóstico etiológico. Entre los más característicos y secundarios a la fisiopatología de las eritrodermias tenemos:

BIOMETRIA HEMATICA

ANEMIA: presente hasta en un 65-75% de los pacientes generalmente normocítica normocrómica; si bien puede observarse tanto microcitosis por déficit de hierro (malabsorción o eliminación específica) como macrocitosis por déficit de ácido fólico ^{1,18}.

LEUCOCITOSIS: presente hasta en un 50% de los casos.

EOSINOFILIA: presente hasta en 30% de los casos ¹⁸.

VELOCIDAD DE SEDIMENTACION GLOBULAR: aumentada en la mayor parte de los casos principalmente en aquellos pacientes con linfomas como enfermedad subyacente.

ELECTROLITOS SERICOS

Hiponatremia, hipocalcemia e hipocloremia.

QUIMICA SANGUINEA

Hipoalbuminemia e hiperglucemia.

EXAMEN GENERAL DE ORINA

Densidad urinaria aumentada, proteinuria y glucosuria.

ANALISIS DE HECES FECALES

Esteatorrea.

IX. ESTUDIO HISTOPATOLOGICO.

El estudio histopatológico es generalmente inespecífico, puede corresponder a una dermatitis aguda y/o crónica.

En la dermatitis aguda en la epidermis se puede encontrar paraqueratosis, acantosis, espongirosis y exocitosis. En la dermis se observa edema e infiltrado inflamatorio considerable.

En la dermatitis crónica se puede encontrar un aspecto psoriasiforme con espongirosis, abundantes eosinófilos y escasas células plasmáticas ²³.

Se recomienda la toma de biopsias seriadas por lo menos cada 6 meses en aquellos pacientes en quienes se establece el diagnóstico de eritrodermia idiopática, lo que permitirá el hallazgo precoz de células atípicas.

X. DIAGNOSTICO.

La historia clínica y la exploración física son la base primordial para la orientación diagnóstica, como ya mencionamos los hallazgos de laboratorio son inespecíficos.

En cuanto a los estudios histopatológicos, la toma de biopsia de piel en forma rutinaria, independientemente de la homogeneidad en la expresión clínica de las eritrodermias, permite un diagnóstico histopatológico final hasta en un 66% de los casos ¹⁷. La certeza y especificidad de estos hallazgos dependen del número, localización y tiempo en que se tomen las muestras. La toma de biopsia de ganglio está indicada cuando se sospecha alguna neoplasia o bien cuando se tiene biopsia de piel positiva para linfoma cutáneo de células T (LCCT) y se requiere estudiar al paciente para estadificación y tratamiento.

Es conveniente la toma de electrocardiograma y telerradiografía de tórax posteroanterior para valoración cardiológica y descartar sobreinfección pulmonar agregada.

La toma de cultivos de piel, orina y sangre es recomendable cuando se sospeche proceso infeccioso a estos niveles.

La realización de tomografías axiales computadas, así como el aspirado de médula ósea, están indicados en padecimientos neoplásicos ya sea cutáneos, viscerales o hematológicos para estadificación y tratamiento.

La sistematización de estos estudios se puede apoyar en el siguiente algoritmo (Fig 1):

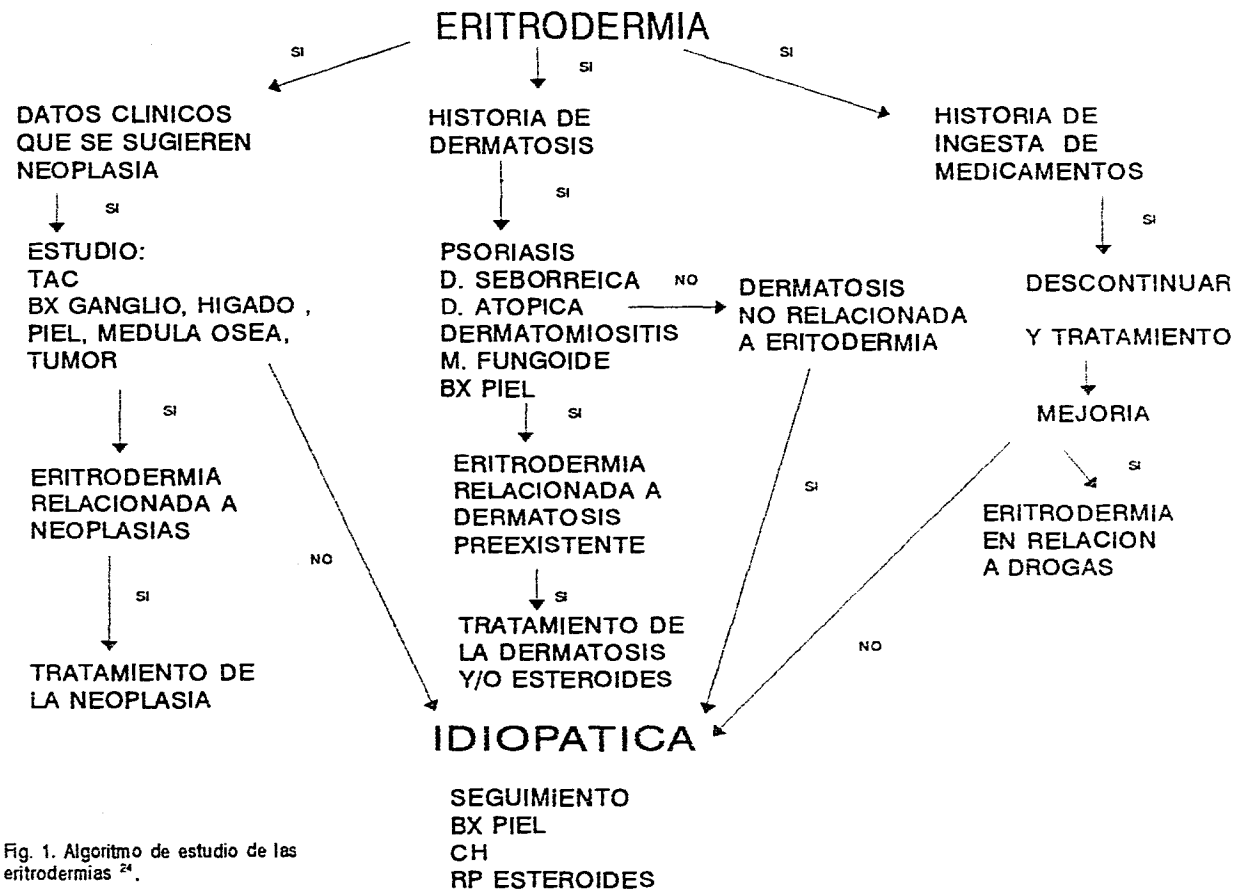


Fig. 1. Algoritmo de estudio de las eritrodermias ²⁴.

XI. TRATAMIENTO.

El tratamiento de las eritrodermias dependerá primordialmente de la causa subyacente. Cuando es causada por medicamentos bastará con la suspensión del mismo. En las secundarias a dermatosis preexistentes deberá enfocarse tanto al tratamiento de la eritrodermia como de la enfermedad subyacente. En general las eritrodermias no constituyen una urgencia médica, la valoración de la gravedad y la consiguiente urgencia del ingreso hospitalario se basa en ¹:

- 1- Intensidad de las manifestaciones cutáneas, ya que el grado de eritema, descamación y edema implican una pérdida de calorías, proteínas y líquidos.
- 2- Importancia del prurito, ya que puede causar insomnio, ansiedad, y escoriaciones con riesgo de infección.
- 3- Afección del estado general, tomando en cuenta fiebre, hipotermia, catabolismo proteico, desequilibrio hidroelectrolítico e hipotensión.
- 4- Posibilidad de estado séptico con las mismas características que en el paciente quemado.
- 5- Tomar en cuenta factores como edad avanzada y cardiopatías.

El tratamiento que debe instituirse en todo paciente hospitalizado implica:

- Control de los signos vitales y peso.

- Balance hídrico, con hidratación adecuada, tratando de mantener una uresis de 50-100 ml/hr y una osmolaridad urinaria menor a 1.020.
- Baños a inmersión con coloides de soya o avena y emolientes, evitando el uso de jabones ya que éstos están formalmente contraindicados en dermatitis reaccionaes y pruriginosas.
- Dieta hiperprotéica (2-3 g/kg/día) e hipercalórica (3500-4000 cal/día).
- Temperatura ambiente de 30-32°C.
- Antipiréticos para disminuir la temperatura central y reducir las pérdidas cutáneas por calor y mejorar el gasto cardiaco.
- Sedantes y antihistamínicos según se requieran.
- Antibióticos en caso de cultivos positivos y presencia de manifestaciones clínicas.
- Valorar aplicación de insulina tan pronto como se detecte glucosuria.
- Valorar uso de esteroides tópicos o sistémicos a dosis iniciales de 100-300 mg de equivalente a cortisona y continuar con 50 mg/día de mantenimiento; deben evitarse en pacientes con psoriasis, dermatitis atópica y dermatitis seborreica por el rebote pustuloso.
- Valorar uso de antimetabolitos en pacientes con psoriasis.

- Fotoquimioterapia con psoralenos y radiaciones ultravioleta tipo A en pacientes con micosis fungoide.
- Evitar irritantes tópicos como alquitrán de hulla y ácido salicílico a concentraciones elevadas por riesgo de absorción sistémica.

XII. EVOLUCION Y PRONOSTICO.

La evolución y pronóstico de las eritrodermias dependen eminentemente del proceso subyacente: las causadas por medicamentos ceden pronto con la suspensión del mismo; las debidas a dermatosis preexistentes responden más lentamente; las causadas por procesos neoplásicos cutáneos, hematológicos y viscerales dependen de la respuesta del proceso maligno al tratamiento adecuado y las idiopáticas son imprevisibles, con múltiples exacerbaciones. En este último grupo se recomienda el seguimiento prolongado del paciente con tomas de biopsias de piel cada 6 meses y uso de esteroides ya que hasta en un 30% de los casos evolucionan a micosis fungoide. Se podría considerar que este último tipo de eritrodermias es un estadio inicial de la micosis fungoide ^{1,2}.

La mortalidad por causas relacionadas a la eritrodermia no está bien establecida, variando según diferentes autores. Wilson ⁸ reportó hasta un 39%, Abrahams y cols. ⁹ un 18%, Nicolis y cols. ¹⁰ un 64%, Hasan y cols. ¹¹ un 20% y Botella-Estrada y cols. ⁷ un 5%. Las dos principales causas de muerte según estos reportes son en primer lugar las sobreinfecciones en vías respiratorias bajas y en segundo lugar la insuficiencia cardíaca congestiva con edema agudo pulmonar.

PARTE II

MOLECULAS DE ADHESION CELULAR, CELULAS INMUNES Y PIEL

I. MOLECULAS DE ADHESION CELULAR Y PIEL.

Las moléculas de adhesión celular (MACs) comprenden una gran grupo de glicoproteínas que son componentes estructurales sobre todo de la membrana de todas las células y cuya característica en común es su capacidad de mediar las interacciones célula-célula, célula-matriz extracelular, y participar en la migración celular, morfogénesis y presentación antigénica entre las principales. Está claro que los leucocitos circulantes no pueden atravesar los vasos sanguíneos y migrar hasta la piel sin ayuda de las MACs presentes en éstos y en las células endoteliales. Un ejemplo de la interacción de las MACs es el caso del epidermotropismo presente en la micosis fungoide y en el síndrome de Sézary ^{26, 27, 28, 29}.

En base a sus características bioquímicas, las MACs se han agrupado en diferentes familias, siendo las más sobresalientes:

- La **superfamilia de las inmunoglobulinas**, que incluye a los receptores antígeno-específicos de linfocitos T y B.
- La familia de las **integrinas**, importante en la regulación dinámica de la adhesión y migración.
- Las **selectinas**, vitales para las interacciones entre linfocitos y neutrófilos y el endotelio vascular.

Además de estas tres existen las "addressinas", "cadherinas", "glycams" y las "proteínas de unión a cartilago" entre otras.

Muchas de estas moléculas realizan una o más de las funciones antes mencionadas.

En este trabajo se estudia una de las MACs necesaria para la migración leucocitaria, la LFA-1.

MOLECULA ASOCIADA A LA FUNCION LEUCOCITARIA (LFA-1)

Dentro del grupo de las integrinas reconocemos a la molécula asociada a la función leucocitaria-1 (LFA-1), la cual es una glicoproteína compuesta por dos subunidades: la alfa de 180 kD y la beta de 95 kD. Identificada por medio de anticuerpos monoclonales se observó que éstos bloqueaban el efecto citolítico de las células T citotóxicas. Posteriormente se vió que también inhibían la respuesta inmune que requería de un contacto directo célula-célula, incluyendo la generación de linfocitos T citotóxicos, la proliferación de células T inducida por antígenos y mitógenos, la respuesta de las células T antígeno-dependientes, la citólisis mediada por células natural killer (NK) y la adhesión linfocitaria. Lo anterior condujo a la hipótesis de que ésta molécula juega un papel importante en la adhesión leucocitaria a las células endoteliales, fibroblastos y células epiteliales ^{30, 31, 32, 33}. Esta molécula se expresa en leucocitos y le corresponden dos ligandos: las moléculas de adhesión intercelular 1 y 2 (ICAM-1 e ICAM-2) ^{26, 27, 31, 34}.

Así bien, en las dermatosis en las que las células epidérmicas son el blanco principal de la inflamación, el queratinocito se activa y participa en la reacción inmune local a través de la secreción de citoquinas y la expresión de moléculas de adhesión ICAM-1 y antígenos HLA-DR ³⁵.

La LFA-1 juega un papel importante en las células tumorales, principalmente en los linfomas; ya que permite la correcta identificación de éstas por el sistema inmunológico. Se ha visto que en los tumores linfoides de alto grado de malignidad las células tumorales no expresan esta molécula en su superficie, pasando así desapercibidas por el sistema inmune. Por otro lado, en los tumores de bajo a intermedio grado de malignidad sí están presentes, activando el sistema inmune y limitando la entidad ³³. Así bien, se ha

encontrado esta molécula en la superficie de los linfocitos presentes en el infiltrado dermo-epidérmico en pacientes con linfoma cutáneo de células T (LCCT) en los estadios de manchas y placas; mientras que está ausente en la piel no afectada. En pacientes eritrodérmicos con LCCT se han encontrado incrementados los linfocitos T que expresan esta molécula, así como el marcador de memoria CD45RO+ ³⁶.

García-González y cols. ²⁸ por medio del análisis de sangre venosa por citometría de flujo hallaron en tres pacientes con síndrome de Sézary (SS) que sus células de Sézary tenían un fenotipo de células T CD4+ de memoria asociado a una elevada expresión de células T CD4+ y 4B4, y un incremento en la expresión de MACs LFA-1, CD2, y LFA-3.

Las MACs no sólo existen adheridas a la membrana celular, ahora se sabe que pueden encontrarse en forma libre en la circulación sanguínea, como consecuencia de la destrucción celular en algunos procesos inflamatorios con liberación de las mismas. Groves y cols. ³⁷ investigaron el potencial para el uso diagnóstico de los niveles de las moléculas de adhesión intercelular (ICAM-1), moléculas de adhesión de células vasculares (VCAM-1) y E-selectinas circulantes en sangre periférica, en pacientes con eritrodermia secundaria a dermatosis preexistente (psoriasis, dermatitis atópica y dermatitis seborreica). Encontraron que éstas moléculas de adhesión circulantes se encontraban elevadas en todos los pacientes, sin hallarse diferencia de los valores entre los diferentes grupos de dermatosis preexistentes. Tampoco hubo correlación entre éstas moléculas y la velocidad de sedimentación globular o la cuenta total de leucocitos. Por tanto, en este estudio no se encontró una utilidad como prueba diagnóstico-etiológica.

II. CELULAS T CD4+ Y CD8+

Dentro del grupo de la superfamilia de las inmunoglobulinas tenemos a las células T con receptores CD4+ y CD8+. Las células T CD4+ interactúan específicamente con los antígenos presentes en las proteínas celulares del complejo mayor de histocompatibilidad clase II (CMH II). Las células T CD8+ reconocen a los antígenos de las proteínas celulares del complejo mayor de histocompatibilidad clase I (CMH I). Las células T cooperadoras promueven la proliferación y maduración de anticuerpos producidos por los linfocitos B; mientras que las células T citotóxicas lisan las células alteradas ²⁶.

Griffiths y cols. ³⁸ demostraron en tres pacientes eritrodérmicos (por dermatitis atópica, psoriasis y LCCT), empleando la técnica de inmunoperoxidasa en biopsias de piel y citometría de flujo en sangre venosa, que en el transcurso de esta entidad hay una activación de los linfocitos T y de la vasculatura cutánea. Así mismo hay un incremento en el secuestro en piel, nódulos linfáticos y bazo de linfocitos T con receptores CD4+ a partir de la circulación periférica.

El incremento de linfocitos T con receptores CD4+ en piel quizás desencadene una respuesta inmunológica que explique los hallazgos clínicos e histológicos del síndrome eritrodérmico.

La localización preferente de ciertas subpoblaciones linfocitarias en la dermis está también gobernada por las MACs. Los linfocitos que migran preferencialmente a la dermis se caracterizan por mostrar niveles elevados de selectina L, LFA-1 y el antígeno cutáneo linfocitario ²⁷.

III. CELULAS "NATURAL KILLER" (NK)

Las células NK son linfocitos granulares grandes con receptores de células T CD3- (alfa, beta, gamma y delta). Median las reacciones citotóxicas que no requieren de la expresión de moléculas del CMH I y II en las células blanco. Su acción principal es contra células tumorales y partículas virales intracelulares³⁹.

IV. CITOMETRIA DE FLUJO.

El uso combinado de la citometría de flujo y anticuerpos monoclonales para identificar y cuantificar las subpoblaciones de leucocitos funcionales ha proveído a los investigadores clínicos de una mejor valoración del sistema inmune en sus pacientes. La monitorización del sistema inmune es actualmente aplicada en el estudio de una gran variedad de alteraciones linfoproliferativas, en inmunodeficiencias y procesos autoinmunes tales como en el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) y otras entidades infecciosas; en enfermedades reumáticas y trasplantes de órganos. Esta técnica ayuda a establecer de una manera más sofisticada los tipos de leucemias o linfomas, gracias a la existencia de un gran número de anticuerpos contra antígenos asociados a células tumorales.

Otras áreas de aplicación en el ámbito clínico incluyen la medición por citometría de flujo de todos los componentes sanguíneos celulares, la cuenta de reticulocitos y plaquetas, la identificación del fenotipo de las leucemias, el monitoreo de drogas, la inmunogenética, el análisis del ciclo celular del DNA, así como en la biología marina⁴⁰.

PARTE III

DETERMINACION DE MARCADORES CELULARES POR CITOMETRIA DE FLUJO COMO AUXILIAR EN EL DIAGNOSTICO ETIOPATOGENICO DE LAS ERITRODERMIAS

I. OBJETIVOS

Medir por medio de la citometría de flujo células NK, linfocitos T CD4+, linfocitos T CD8+, índice CD4/CD8, moléculas de adhesión celular LFA-I alfa y beta en sangre venosa de pacientes con eritrodermia de diferente etiología.

Comparar la diferencia entre los parámetros de cada grupo entre sí y con respecto a controles sanos.

Evaluar la utilidad de estas mediciones como medio de un diagnóstico diferencial entre grupos etiológicos.

Observar la prevalencia de alteraciones en la biometría hemática en estos pacientes.

II. MATERIAL Y METODOS

POBLACION Y MUESTRA

Se realizó un estudio prospectivo, observacional, transversal, para el cual se incluyeron pacientes con diagnóstico clínico de eritrodermia, ingresados al Servicio de Dermatología del Hospital General de México, entre los meses de Enero a Noviembre de 1995.

Se aplicaron los siguientes criterios de inclusión y exclusión:

CRITERIOS DE INCLUSION:

. Pacientes de ambos sexos, de cualquier edad, con diagnóstico clínico de eritrodermia adquirida.

- . Pacientes que voluntariamente aceptaron ingresar al estudio firmando la carta de consentimiento informado.

CRITERIOS DE EXCLUSION:

- . Pacientes seropositivos para el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH).
- . Pacientes en tratamiento con esteroides sistémicos, antiinflamatorios no esteroideos, colchicina y/o inmunosupresores por lo menos desde un mes previo a su ingreso.

III. DEFINICION DE LAS VARIABLES

VARIABLES DEMOGRAFICAS:

- . Edad
- . Sexo

VARIABLES PRINCIPALES:

I. Citometría de flujo:

- . Células T CD4+ (% de células aisladas)
- . Células T CD8+ (% de células aisladas)
- . Índice CD4/CD8
- . Células natural killer (% de células aisladas)
- . Molécula asociada a la función leucocitaria (LFA-1 alfa y beta)
(promedio de fluorescencia por canal)

2. Biopsia de piel:

- . Microscopía de luz

3. Exámenes de laboratorio:

- . Biometría hemática completa
- . Velocidad de sedimentación globular

IV. METODO

El estudio se llevó a cabo en dos tipos de poblaciones: la primera involucró a los pacientes con diagnóstico clínico de eritrodermia, tratándose de establecer su causa por medio de la historia clínica y/o auxilio de estudios de gabinete y especiales (aspirado de médula ósea, biopsias de ganglio o hepáticas); la segunda constituida por sujetos sanos pareados por edad y sexo correspondientes a cada uno de los pacientes en estudio.

En cada paciente hospitalizado con diagnóstico de eritrodermia adquirida se realizó la toma de biopsia de piel con sacabocado núm. 4 para estudio de microscopía de luz. Así mismo, se recolectó una muestra de 2 ml. de sangre venosa periférica a su ingreso para estudio por citometría de flujo.

Se utilizó la citometría de flujo para el estudio del inmunofenotipo celular utilizando anticuerpos monoclonales para las determinaciones ya descritas. A los 2 ml de sangre total anticoagulada con EDTA se agregaron los anticuerpos fluoresceinados, incubándose para posteriormente ser lisados con solución de lisis. Las células lisadas fueron lavadas con PBS, posteriormente resuspendidas con PBS frío y leídas en un citómetro de flujo FACs Scan Becton Dickinson (Laboratorio de Immunodermatología, Instituto Nacional de Perinatología). Los valores fueron obtenidos de acuerdo a la determinación, en porcentaje de células aisladas y por histogramas tomándose como medida el promedio de fluorescencia por canal (mean channel fluorescence).

La toma de producto para determinación de la biometría hemática con cuenta diferencial y la velocidad de sedimentación globular, se realizó el mismo día de ingreso del paciente y se procesó por los métodos habituales del laboratorio central del hospital.

V. ANALISIS ESTADISTICO

Las diferencias entre los grupos clínicos con respecto a las diversas variables se determinó por medio del análisis de varianza de Kruskal-Wallis; para identificar cual de los grupos fué el que dió la significancia estadística se utilizó la prueba de Neuman-Keuls.

VI. RESULTADOS

1. Sujetos:

Se estudiaron a 22 pacientes con diagnóstico clínico de eritrodermia ingresados al Servicio de Dermatología del Hospital General de México, en el período comprendido entre el 1º de Enero al 31 de Noviembre de 1995.

El total de pacientes se dividió en 5 grupos: 6 correspondientes a dermatosis preexistentes misceláneas [pénfigo foliáceo (2), pitiriasis rubra pilaris (1), dermatitis atópica (2) y liquen plano atrófico diseminado (1)]; 5 pacientes con dermatosis preexistente por psoriasis; 4 pacientes por medicamentos; 3 pacientes con neoplasia cutánea (LCCT tipo micosis fungoide); 3 pacientes idiopáticos y un paciente con eritrodermia secundaria a infección como se muestra en la **Tabla 6** (**Anexos 1, 2, 3**).

2. Parámetros basales y demográficos:

El grupo en estudio lo constituyeron 16 hombres y 6 mujeres con edad promedio de 42.8 (13-78) años, y el grupo de sujetos sanos tomados como controles pareados 10 hombres y 2 mujeres con edad promedio de 43.3 (13-78) años.

3. Marcadores celulares.

Los niveles de células T CD4+, CD8+ y del índice CD4/CD8 en los sujetos controles se encontraron dentro de los límites inferiores reportados como normales de acuerdo a un estudio multicéntrico llevado a cabo en seis clínicas de los Estados Unidos de Norteamérica en gente caucásica (Becton Dickinson Immunocytometry System). Dado que

para las determinaciones de células NK, moléculas de adhesión LFA-1 alfa y beta no existen parámetros establecidos como normales, éstos se tomaron en cuenta en base a nuestra muestra control.

Las medianas de las determinaciones por grupos etiológicos de células CD4+, CD8+, índice CD4/CD8, moléculas de adhesión LFA-1 alfa y beta en general se encontraron elevadas con respecto al grupo control, siendo sólo estadísticamente significativas para las células T CD4+ y LFA-1 beta ($p=0.005$ y $p=0.034$ respectivamente). Dicha elevación correspondió al grupo idiopático con $p=0.05$ para las células CD4+ y con $p=0.01$ para LFA-1 beta.

En la determinación de células NK las medianas en todos los grupos etiológicos mostraron una disminución estadísticamente significativa con respecto al grupo control ($p=0.012$), sin obtenerse predominio por algún grupo en especial ($p=0.05$) (Gráficas 1, 2 y 3).

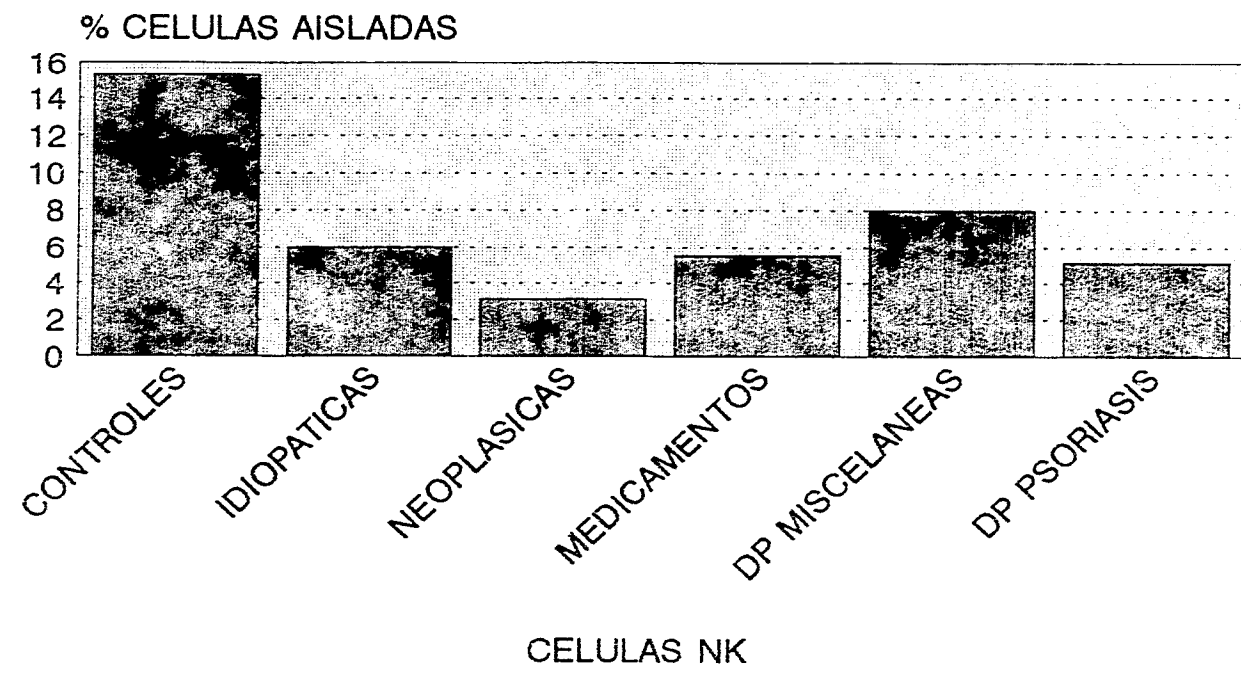
4. Biometría hemática.

Se encontró leucocitosis en el 47.6 % de los pacientes con una media de 11,200 ($3.6-21.1 \times 10^3$), eosinofilia en el 65 % de los pacientes con una media de 17.2 (0-55 %) y un aumento en la VSG en el 85.7 % de los pacientes con una media de 29.8 (6-44 mm/hr).

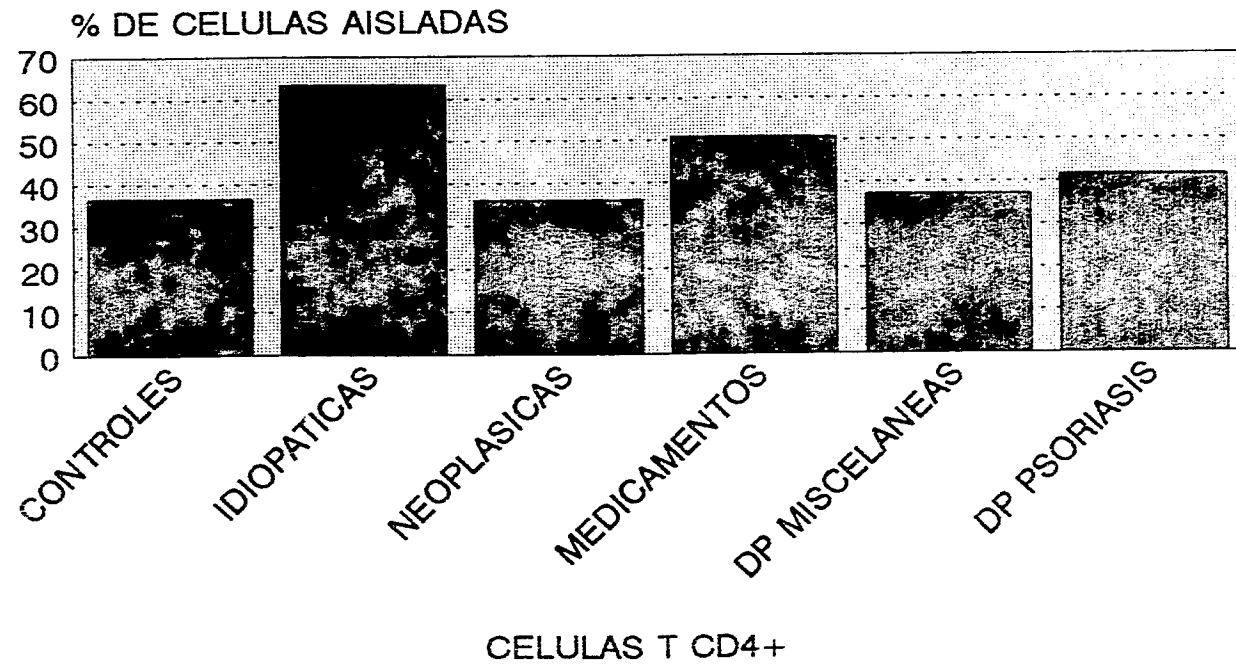
NUMERO DE PACIENTE	EDAD	SEXO	DIAGNOSTICO ETIOLOGICO FINAL
DERMATOSIS PREEXISTENTES MISCELANEO			
1	50	F	PENFIGO FOLIACEO
2	71	M	PITIRIASIS RUBRA PILARIS
3	46	M	PENFIGO FOLIACEO
4	30	F	LIQUEN PLANO ATROFICO DISEMINADO
5	16	M	DERMATITIS ATOPICA
6	18	M	DERMATITIS ATOPICA
DERMATOSIS PREEXISTENTES PSORIASIS			
7	38	M	PSORIASIS
8	13	M	PSORIASIS
9	57	M	PSORIASIS
10	30	F	PSORIASIS
11	64	M	PSORIASIS
MEDICAMENTOS			
12	61	M	CARBAMACEPINA
13	73	M	?
14	68	M	?
15	26	F	DIFENILHIDANTOINA
NEOPLASIAS			
16	78	M	MICOSIS FUNGOIDE
17	57	M	MICOSIS FUNGOIDE
18	48	F	MICOSIS FUNGOIDE
IDIOPATICOS			
19	56	M	IDIOPATICA
20	27	M	IDIOPATICA, ALOPECIA MUCINOSA
21	59	M	IDIOPATICA
INFECCIOSAS			
22	30	F	STAPHYLOCOCCUS AUREUS COAGULASA POSITIVO

Tabla 6. Datos generales de los pacientes estudiados.

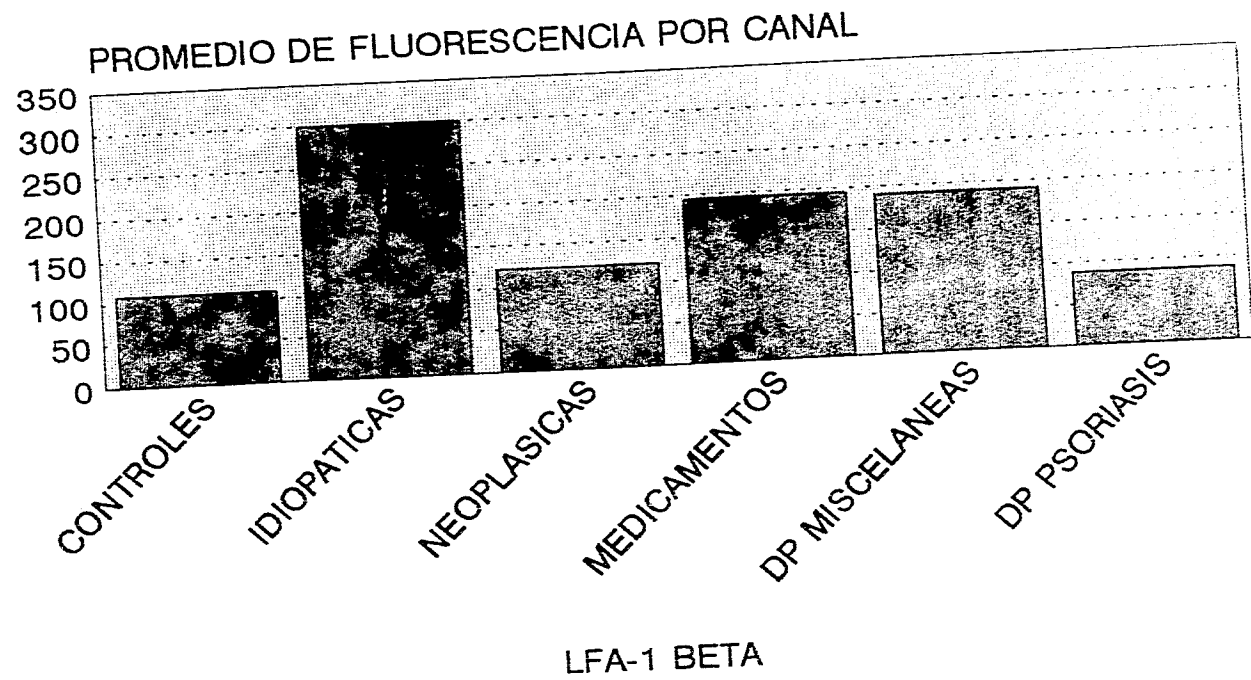
ERITRODERMIA CITOMETRIA DE FLUJO VARIABLES POR GRUPOS



ERITRODERMIA CITOMETRIA DE FLUJO VARIABLES POR GRUPOS



ERITRODERMIA CITOMETRIA DE FLUJO VARIABLES POR GRUPOS



VII. COMENTARIOS

El Síndrome eritrodérmico se caracteriza por una serie de alteraciones inflamatorias en el órgano piel. El queratinocito juega un papel importante en el inicio de dicha respuesta, con la secreción de citoquinas y expresión de MACs que van a favorecer la quimiotaxis y migración de polimorfonucleares y linfocitos.

Así bien, podríamos expresar que el incremento en las células T cooperadoras así como el índice CD4/CD8 y la disminución de las células natural killer circulantes, traducen un aumento de la actividad de defensa por el sistema inmunológico en las etapas iniciales de la eritrodermia, independientemente de su causa.

Por otro lado destaca el hallazgo de la elevación estadísticamente significativa de los niveles de células T CD4+ y LFA-1 beta circulantes en el grupo de las eritrodermias idiopáticas. En base a reportes previos^{28,30,36}, en los que se han encontrado elevaciones de LFA-1 en piel y sangre periférica en pacientes con micosis fungoide y Síndrome de Sézary, ésta molécula se podría considerar como un marcador celular de "alerta" en este grupo de pacientes. El aumento de ésta molécula en las células circulantes pudiera ser debida al aumento en la proliferación de células malignas que aún no poseen características morfológicas de células de Sézary (o linfocitos T CD4+ monoclonales atípicos) y que por lo tanto aún no han migrado a piel.

El seguimiento prolongado de estos pacientes es imperativo para la detección oportuna de una probable evolución a linfoma cutáneo de células T (LCCT). Heald y cols.⁴¹ estudiaron pacientes con LCCT eritrodérmicos y diferenciaron las células T normales de las malignas por medio de anticuerpos monoclonales con especificidad hacia las regiones variables de las cadenas beta de los receptores de células T en sangre periférica, demostrando una marcada elevación del índice CD4/CD8 en la mayoría de los casos. El aumento en esta determinación fué dado por una sobrepoblación de células T CD4+ con una reducción relativa de la población CD8+ residual normal, demostrando que la simple

rutina por microscopía de luz para la determinación del porcentaje de células de Sézary subestima el tamaño de la población de células malignas.

La detección de estos receptores puede ser un método diagnóstico sensible y práctico en los estadios iniciales de los LCCT ^{41, 42, 43}.

Nuestros pacientes estudiados con diagnóstico de micosis fungoide (3), no presentaban células de Sézary, por lo tanto quizá esto explique el porqué no se observaron niveles elevados de LFA-1 en sangre periférica.

Consideraríamos el presente trabajo de tesis como un estudio piloto observacional, del que podrían derivarse una serie de trabajos de investigación involucrando un mayor número de pacientes, así como de seguimientos prolongados, para considerar una muestra y un patrón de comportamiento más significativos, y quizá orientado hacia el grupo de eritrodermias idiopáticas.

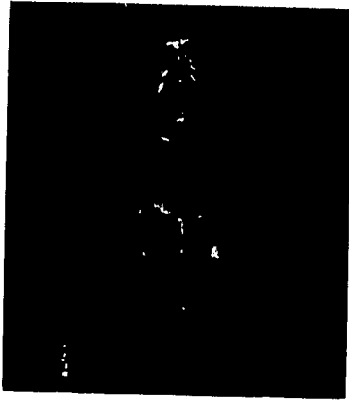
VIII. CONCLUSIONES

- 1) Se estudiaron 22 pacientes con diagnóstico clínico de eritrodermia predominando el sexo masculino en relación 2.6:1.
- 2) El estudio citométrico demostró en todos los grupos una disminución estadísticamente significativa de las células natural killer con respecto al grupo control.
- 3) El estudio citométrico demostró elevación estadísticamente significativa en los linfocitos T CD4+ y la molécula LFA-1 beta en el grupo de eritrodermias idiopáticas.
- 4) Las determinaciones del índice CD4/CD8 y la molécula LFA-1 alfa no variaron significativamente con respecto al grupo control.
- 5) En general en los 22 pacientes la velocidad de sedimentación globular, los leucocitos y eosinófilos se encontraron elevados.
- 6) Unicamente el grupo de eritrodermias catalogadas como idiopáticas mostró una diferencia significativa en las células T CD4+ y en la molécula LFA-1 beta con respecto al resto de los grupos etiológicos.
- 7) El análisis por citometría de flujo puede permitir la identificación de grupos de riesgo que pudieran evolucionar a linfoma cutáneo de células T.

- 8) Se requiere el estudio de un mayor número de pacientes en cada uno de los grupos etiológicos de las eritrodermias en un futuro, así como seguimientos prolongados en diferentes momentos de la enfermedad, para determinar la utilidad final de la citometría de flujo en el diagnóstico-etiológico diferencial de esta entidad.

ANEXOS

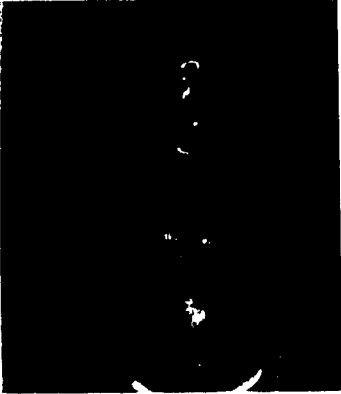
ANEXO I
PACIENTE I



ERITRODERMIA SECUNDARIA A
PENFIGO FOLIACEO

ANEXO 2

PACIENTE 3



ERITRODERMIA PSORIATICA

ANEXO 3
PACIENTE 16

ESTO TIENE SU ORIGEN
SALVA DE LA BIBLIOTECA



ERITRODERMIA SECUNDARIA A
MICOSIS FUNGOIDE

BIBLIOGRAFIA

1. Puig L. Fisiopatología de las eritrodermias. *Piel* 1994;9:269-73.
2. Thestrup-Pedersen K, Halkier-Sorensen L, Sogaard H et al. The red man syndrome: exfoliative dermatitis of unknown etiology: a description and follow-up of 38 patients. *J Am Acad Dermatol* 1988;18:1307-12.
3. Hebra FR. On disease of the skin. Tay W (trans-ed) London. The New Sydenham Society, 1868;2:69.
4. Wilson E. Disease of the skin, ed 6. London. J & A Churchill Ltd, 1876 p 176.
5. Fereol. Pseudo-Exanthème Scarlatiniform Recidivant. *Union Méd* 21:381, 1876.
6. Savill TD. On an epidemic skin disease. *Br Med J* 1891;2:1197-1206.
7. Botella-Estrada R, Sanmartín O, Oliver V et al. Erythroderma. A clinicopathological study of 56 cases. *Arch Dermatol* 1994;130:1503-07.
8. Wilson HTH. Exfoliative dermatitis: its etiology and prognosis. *Arch Dermatol* 1954;69:577-88.
9. Abrahams I, McCarthy JT, Sanders SL. 101 cases of exfoliative dermatitis. *Arch dermatol* 1963;87:96-101.

10. Nicolis G, Helwig EB. Exfoliative dermatitis: a clinicopathologic study of 135 patients. *Arch Dermatol* 1973;108:788-97.
11. Hasan T, Jansen CT. Erythroderma: a follow up of 50 cases. *J Am Acad Dermatol* 1983;8:836-40.
12. Sehgal VN, Srivastava G. Exfoliative dermatitis: a prospective study of 80 patients. *Dermatologica* 1986;173:278-84.
13. King LE Jr, Dufresne RG Jr, Lovett GL et al. Erythroderma: review of 82 cases. *South Med J* 1986;79:1210-15.
14. Ting HC. Erythroderma: a study of 100 cases. In: *Proceedings of the Seventh Regional Conference of Dermatology (Asian-Australian)* 1986.
15. Wong KS, Wong SN, Tham SN et al. Generalized exfoliative dermatitis: a clinical study of 108 patients. *Ann Acad Med Singapore* 1988;17:520-23.
16. Anderson PC, Loeffel ED. Erythrodermatitis: a review of 40 cases. *Mo Med* 1978;67:252-55.
17. Zip C, Murray S, Walsh NMG. The specificity of histopathology in erythroderma. *J Cutan Pathol* 1993;20:393-98.
18. Freedberg IM. In Fitzpatrick TB, Eisen AZ, Wolff K et al. *Dermatology in general medicine*. Fourth edition, International edition McGraw Hill Inc. 1993:527-531.

19. Boyd AS, Menter A. Erythrodermic psoriasis. Precipitating factors, course, and prognosis in 50 patients. *J Am Acad Dermatol* 1989;21:985-91.
20. Freedberg IM, Baden HP. The metabolic response to exfoliation. *J Invest Derm* 1962;38:277-84.
21. Voigt GC, Kronthal HL, Crouse RG. Cardiac output in erythrodermic skin disease. *Am Heart J* 1966;72:615-20.
22. Fox RH, Shuster S, Williams R et al. Cardiovascular, metabolic and thermoregulatory disturbances in patients with erythrodermic skin diseases. *Br Med J* 1965;1:619-22.
23. Lever WF, Schaumburg-Lever G. *Histopatología de la piel*, 7ª edición, Intermédica 1991:106-7.
24. García-González E. Síndrome eritrodérmico. Estudio de 25 casos. Tesis de especialidad en Dermatología, Hospital General "Manuel Gea González" UNAM 1988.
25. Gentile H, Lodia A, Skog E. Dermatitis exfoliativa. *Acta Derm Venereol (Stockh)* 1958;38:296-302.
26. García-González E, Swerlick RA and Lawley TJ. Cell adhesion molecules. *Am J Dermatol* 1990;12:188-192.

27. Portales DP, Torres B, Baranda L y cols. Moléculas de adhesión celular y piel. *Dermatología Rev Mex* 1995;39:30-37.
28. García-González E, Swerlick RA, Rook AH, et al. T cells from patients with Sézary syndrome have increased binding to human dermal microvascular endothelial cells and increased expression of cell adhesion molecules. *J Invest Dermatol* 1989;92:432.
29. Viac J, Schmitt D and Claudy A. Adhesion molecules and inflammatory dermatoses. *Allerg Immunol Paris* 1994;26:274-7.
30. Clayberger C, Medeiros LJ, Link MP, et al. Absence of cell surface LFA-1 as a mechanism of escape from immunosurveillance. *Lancet* 1987;5:533-36.
31. Springer TA. Adhesion receptors of the immune system. *Nature* 1990;346:425-33.
32. Marlin SD, Springer TA. Purified intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) is a ligand for lymphocyte function-associated antigen 1 (LFA-1). *Cell* 1987;51:813-9.
33. Krensky AM, Sánchez-Madrid F, Robbins E, et al. The functional significance, distribution, and structure of LFA-1, LFA-2 and LFA-3: cell surface antigens associated with CTL-target interactions. *Immunology* 1983;131:611-16.
34. Figdor CG, van Kooyk Y and Keizer GD. On the mode of action of LFA-1. *Immunology Today* 1990;11:277-80.

35. Imayama S. Differential cell surface distribution of adhesion molecules demonstrated by immunoscanning electron microscopy. *J Dermatol* 1994;21:855-9.
36. Heald PW, Yan SL, Edelson RL, et al. Skin-selective lymphocyte homing mechanisms in the pathogenesis of leukemic cutaneous T-cell lymphoma. *J Invest Dermatol* 1993;101:222-26.
37. Groves RW, Kapahi P, Barker JNWN, et al. Detection of circulating adhesion molecules in erythrodermic skin disease. *J Am Acad Dermatol* 1995;33:32-6.
38. Griffiths TW, Stevens SR, Cooper KD. Acute Erythroderma as an exclusion criterion for idiopathic CD4+ T lymphocytopenia. *Arch Dermatol* 1994;130:1530-33.
39. Hercend T, Schmidt RE. Characteristics and uses of natural killer cells. *Immunology Today* 1988;9:291-94.
40. Stragier J. American Clinical Products review. A compact flow cytometer (Becton Dickinson). July 1987.
41. Heald P, Yan SL, Edelson RL. Profound deficiency in normal circulating T cells in erythrodermic cutaneous T-cell lymphoma. *Arch Dermatol* 1994;130:198-203.
42. Weiss LM, Hu E, Wood GS et al. Clonal rearrangements of T-cell receptor genes in mycosis fungoides and dermatopathic lymphadenopathy. *N Engl J Med* 1985;313:539-44.

43. Bertness V, Kirsch I, Hollis G et al. T-cell receptor gene rearrangements as clinical markers of human T-cell lymphomas. *N Engl J Med* 1985;313:534-38.