

11212

Autorizó a la Dirección General de Bibliotecas de la UNAM a difundir en formato electrónico e impreso el contenido de mi trabajo recepcional.

NOMBRE: Marisol Carrillo Correa

FECHA: 12 de Septiembre 2004

FIRMA: [Firma]



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

División de Estudios de Postgrado

Hospital general "Dr. Manuel Gea González"

"DERMATOSIS CENICIENTA Y SU RELACIÓN CON ALELOS DEL CMH (HLA-DR) EN MESTIZOS MEXICANOS"

T E S I S

Que para obtener el título de
ESPECIALISTA EN DERMATOLOGIA

Presenta:

Dra. Marisol Carrillo Correa

MEXICO D.F.

SEPTIEMBRE 2004



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas

Tesis Digitales

Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©

PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

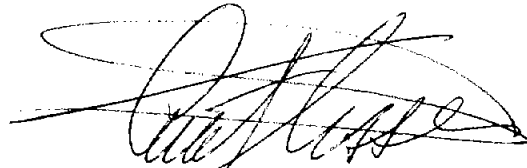
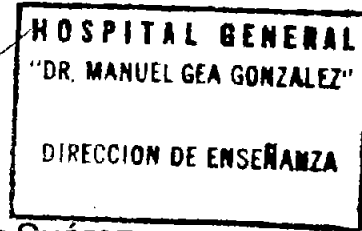
Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

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.

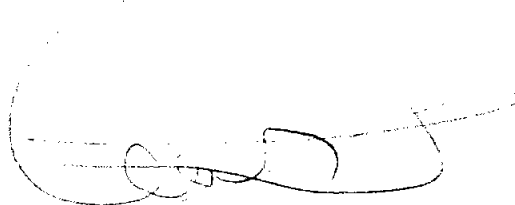
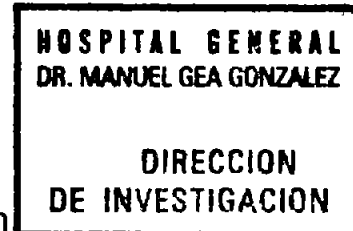
AUTORIZACIONES:



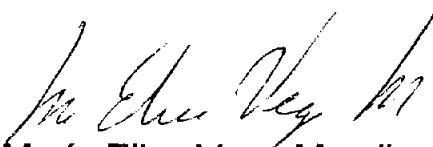
Dr. Francisco Javier Rodríguez Suárez
Jefe de Enseñanza



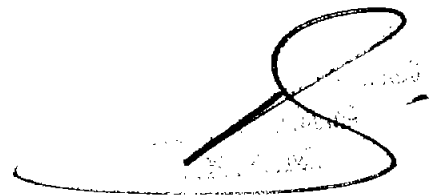
 Dra. Ana Flisser
Directora de Investigación
Presidenta de las Comisiones de Ética y de Investigación



Dr. Luciano Domínguez Soto
Jefe del Departamento de Dermatología



Dra. María Elisa Vega Memije
Asesor de Tesis



AGRADEZCO

A DIOS.

Por todas sus bendiciones.

A Gazpar.

Por ser el esposo y amigo perfecto, por guiar mis emociones, pensamientos, por compartir todo conmigo los últimos 10 años. Y por ese gran milagro que crece dentro de mí.

A mis padres: Alvaro y Olivia.

Por depositar en mí la semilla del estudio y superación, por brindarme amor, dedicación, fe, ternura y todo lo que un hijo puede necesitar para sentirse completo.

A mi hermano y sobrino: Alvaro y Sebastián.

Por existir en mi vida.

A la familia Rico González y Martínez Rico.

Por sus oraciones constantes y su gran apoyo.

Al Dr. Ector Jaime Ramírez Barba y a la Dra. Elvia Rodríguez Villalobos.

Por su amistad, ejemplo de vida y por su apoyo incondicional.

Al servicio de Dermatología del Hospital General "Dr. Manuel Gea González":

En especial al Dr. Luciano Domínguez , Dra. Ma. Teresa Hojyo, Dra. Elisa Vega , Dra. Judith Domínguez, y a la Dra. Rosy Lacy.

Por aceptarme dentro de la familia "Dermagea", y por formarme como especialista.

Al Dr. Roberto Arenas.

Por su amistad, por motivarme día a día y por ser mi MAESTRO.

Al Dr. Julio Granados Arriola.

Por hacer realidad este trabajo.

A todos mis pacientes y compañeros de Residencia en especial a Amparito y Caroline.

DERMATOSIS CENICIENTA Y SU RELACIÓN CON ALELOS DEL CMH (HLA-DR) EN MESTIZOS MEXICANOS.

Carrillo Correa Marisol*, Vega Memije Elisa*, Arenas Guzmán Roberto*, Granados Arriola Julio**.

*División de Dermatología, Hospital General "Dr. Manuel Gea González". México, D.F.

**División de Inmunogenética, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y de la Nutrición "Dr. Salvador Zubirán".

Palabras clave: Dermatitis cenicienta, *eritema discromico perstant*, Complejo Principal de Histocompatibilidad.

Categoría: REPORTE.

Correspondencia:

Dra. Marisol Carrillo Correa. Hospital General "Dr. Manuel Gea González". Departamento de Dermatología. Calzada de Tlalpan 4800, Tlalpan. CP 14000, México, D.F. Tel: (55) 5665-7691.

e-mail: marisolcarrillo@prodigy.net.mx

RESUMEN.

ANTECEDENTES: La Dermatitis Cenicienta también conocida como eritema discrómico perstans es una enfermedad benigna y crónica, asintomática, la cual es caracterizada clínicamente por manchas azul grisáceas con un borde eritematoso. Su etiología es desconocida, pero se sospecha una base inmunológica en base a estudios previos. El objetivo del estudio fue determinar la frecuencia genética de alelos HLA-DR en pacientes mestizos mexicanos y comparar los resultados con controles sanos con las mismas características étnicas.

MÉTODOS: Estudiamos a 23 pacientes con diagnóstico clínico de Dermatitis Cenicienta confirmado histopatológicamente. Los pacientes recibieron un cuestionario y se les tomó una muestra de sangre periférica de donde fue extraído el DNA. El HLA-DRB1 genotipo fue realizado por PCR-SSO reversa dot blot y comparado con controles sanos.

RESULTADOS: Veintitrés pacientes fueron incluidos en este estudio, 15 fueron mujeres (65%) y 8 hombres (35%). El rango de edad fue de 16 a 60 años (media de 40 años). La localización anatómica más frecuente fue el tronco en 17 pacientes (74%) y extremidades superiores en 15 pacientes (65%). Se detectaron ocho diferentes tipos de HLA-DR, pero DR4 fue el único estadísticamente significativo ($p < 0.05$).

CONCLUSIONES: Hay varios factores involucrados en la fisiopatología de la Dermatitis Cenicienta, pero el más importante es la susceptibilidad genética conferida por genes ubicados dentro del Complejo Principal de Histocompatibilidad.

ABSTRACT.

BACKGROUND: The Dermatosi Centenaria also referred to erythema dyschromicum perstans is a chronic and benign disease, which is asymptomatic, is characterized by macules blue-gray with erythematous border, its etiology is unknown, but probably has an immunology basis. The aim of this study was to determine the genetic frequency of the HLA-DR alleles in Mexican patients, and compare them with ethnically similar healthy controls.

METHODS: We included 23 patients with clinical and histopathologically confirmed diagnosis of erythema dyschromicum perstans. The patients received a questionnaire and a peripheral blood sample was taken for DNA extraction. Generic HLA-DRB1 was performed by PCR-SSO reverse dot blot and compared with healthy controls.

RESULTS: Twenty three patients were included in this study, fifteen were female (65%) and eight males (35%). Age ranged from 16 to 60 years (mean 40 years). The most common anatomic location was trunk in 17 patients (74%) and superior limbs in 15 patients (65%). Eight different types of HLA-DR were detected, but DR4 was the only statistically significant alleles ($p < 0.05$).

CONCLUSIONS: There are various factors involved in the etiopathogenesis of erythema dyschromicum perstans, but the most important of which are genetic susceptibility conferred by genes of Major Histocompatibility Complex.

INTRODUCCIÓN.

La dermatosis cenicienta, conocida también como *Eritema discromicum perstant* fue descrita por primera vez en 1957 por Oswaldo Ramírez, en El Salvador.^{1,2,3} Es una enfermedad crónica cuya etiología es desconocida, sin embargo hay estudios que sugieren que tenga una base inmunológica. Ambos sexos son afectados, con preferencia en las mujeres, predomina en la segunda y tercera décadas de la vida; ocurre más frecuentemente en población de piel oscura como la de los Latinoamericanos.^{4,5,6,7}

Las lesiones aparecen como manchas hiperpigmentadas, difusas de color azul grisáceo, en algunas ocasiones presentan un borde eritematoso y circinado, este borde puede desaparecer después de algunos meses. **(Fig 1)** La topografía más común es cara, cuello, tronco y extremidades superiores, sin embargo cualquier parte del cuerpo puede estar afectada.^{2,4,5}

El diagnóstico diferencial se hace principalmente con liquen plano pigmentado.^{4,5,6} Los hallazgos de histopatología del borde eritematoso activo son una degeneración vacuolar de la capa basal, ocasionalmente cuerpos coloides, incontinencia del pigmento, melanófagos, un infiltrado inflamatorio perivascular linfocítico y vasos dilatados y congestionados^{6,7,8,9}. **(Fig 2)**

El curso de la enfermedad es insidioso, crónico y asintomático.^{6,7,8} No hay un tratamiento específico disponible para esta enfermedad, aunque se han utilizado

corticoesteroides tópicos, queratolíticos, fosfato de cloroquina, bloqueadores solares, diaminodifenilsulfona, griseofulvina y clofazimina, que es quizás el medicamento de elección, probablemente por ser un inmunomodulador, antiinflamatorio o por actuar enmascarando las lesiones, debido a la coloración naranja marrón de la piel. Ésta desaparece unos meses después de suspender el medicamento ^{8,9,10,20}

El hallazgo más significativo dentro de la fisiopatología de la dermatosis cenicienta, está reportado en el estudio prospectivo realizado por Baranda y cols en 1997,^{13, 14} en el que se detecta la expresión notable de moléculas de adhesión intercelular 1 y de activación, así como moléculas del Complejo Mayor de Histocompatibilidad (CMH) clase II (HLA-DR) en los queratinocitos de la capa basal y fueron evaluados por inmunohistoquímica. Además la presencia de CD36, que es un receptor de trombospondina el cual no está expresado normalmente en la piel, y que se expresa en reacciones de hipersensibilidad y en la inflamación, se ha encontrado en queratinocitos de la capa espinosa y de la capa granulosa de estos pacientes. Al parecer CD36 correlaciona su presencia con los linfocitos activados del infiltrado inflamatorio en dermis de las lesiones activas de dermatosis cenicienta. CD54 también se expresa en piel con inflamación como psoriasis, enfermedad injerto contra huésped, liquen plano, entre otras, y en este trabajo demostraron su presencia en la queratinocitos de la capa basal y en infiltrado inflamatorio de la dermis de las lesiones activas. ^{13, 14, 15}

Estos hallazgos respaldan el origen inmunológico que puede tener la dermatosis cenicienta, por lo que pudiera haber una predisposición genética para expresar la enfermedad.^{16,17,18,19,20,21}

El CMH es una región de genes altamente polimórficos que expresan sus elementos sobre la superficie de una amplia gama de células. Está localizado en el brazo corto del cromosoma 6, ocupando un gran segmento de DNA y tiene tres clases de genes: clase I, II y III. Varios estudios genéticos demuestran que los genes dentro del CMH contribuyen a un gran número de trastornos inmunes y se ha demostrado que el cambio en un solo aminoácido en regiones críticas de una molécula de HLA, puede alterar la predisposición a una enfermedad.²²

El objetivo del estudio fue determinar la frecuencia genética de los alelos del HLA-DR en pacientes mestizos mexicanos con dermatosis cenicienta, y compararlos con individuos sanos con las mismas características étnicas.

MATERIAL Y METODOS.

Durante el período comprendido de marzo a junio del 2004, se reclutaron a todos los pacientes con diagnóstico de Dermatitis Cenicienta que acudieron a la consulta, se interrogaron de acuerdo a un cuestionario establecido para obtener los aspectos clínico-epidemiológicos, se les tomó una muestra de sangre periférica

la cual se colocó en un tubo de vidrio con EDTA al 2% para la determinación de alelos clase II (HLA-DR).

El grupo de controles sanos está integrado por 99 individuos provenientes de un mismo grupo de familias, nacidos en la ciudad de México al igual que sus dos últimas generaciones. A todos ellos se les extrajeron 10ml de sangre total colocada en tubos de vidrio con EDTA al 2%. Los pacientes mostraron que los mas frecuentes haplotipos fueron HLA-DR4, DR5 y DR8.²³

Para la obtención del DNA se utilizó la técnica de expulsión salina (Salting out). La tipificación de genes clase II del CMH por PCR-SSOP (79). La determinación genérica de alelos HLA-DR se realizó utilizando la técnica de "dot-blot" reverso, cada DNA se amplificó por PCR con iniciadores genéricos para la región HLA-DR previamente marcados con biotina. La reacción de PCR se realizó preparando una mezcla de 1 microgramo de DNA, 1 pmol-microlitros de cada iniciador, 20 mM de cada deoxidonucleótido trifosfato (dNTP) 2 mM de cloruro de magnesio, 1x de amortiguador de reacción y una unidad de la enzima Taq polimerasa en un volumen total de 50 microlitros. La mezcla anterior se sometió a 35 ciclos de amplificado. Después de la amplificación, cada muestra será corrida en un gel de agarosa al 2% con el fin de corroborar dicha amplificación; los amplificados se desnaturalizarán con una solución de hidróxido de sodio y se hibridarán con sondas específicas de alelo ancladas a membranas de nylon. El proceso de revelado incluyó un conjugado de estreptavidina-peroxidasa así como el sustrato colorido correspondiente.

Fue un estudio comparativo, abierto, observacional, prospectivo, transversal y de asociación.

Los datos fueron analizados con estadística descriptiva. Pruebas no paramétricas para el análisis estadístico del HLA-DR. La frecuencia genética fue comparada entre los pacientes y los controles y ésta diferencia fue analizada con la prueba de X^2 y la prueba exacta de Fisher.

RESULTADOS.

Se estudiaron 23 pacientes, de los cuales 15 fueron mujeres (65%) y 8 hombres (35%), la edad promedio que se presentó fue de 40 años, con un rango desde 15 a 60 años, las década más afectada fue de los 41 a los 50 años, con 9 pacientes (39%) y la de 31 a 40 años con 6 pacientes (26%). La topografía de las lesiones que se presentó con mayor frecuencia fue el tronco en 17 pacientes (74%), extremidades superiores con 15 pacientes (65%), la cara en 8 pacientes (35%), el cuello en 7 pacientes (30%), extremidades inferiores en un 7% (30%) y el abdomen en 3 pacientes (13%). La morfología fue muy similar en todos los pacientes y eran manchas hiperpigmentadas color café-grisáceo de aspecto cenizo, de tamaños variables que iban desde 1 cm algunas confluían hasta formar grandes manchas de 15-20cm. La evolución de la enfermedad promedio fue de 4.1 años con un rango desde 4 meses hasta 20 años. Los pacientes eran

originarios de México, D.F. en 15 pacientes (65%), Puebla 3 pacientes (13%) y Veracruz en 3 pacientes (13%). **Tabla I.**

Se detectaron 8 tipos diferentes de HLA-DR en los 23 pacientes estudiados: HLA-DR01,04, 07, 08, 11, 13, 14, 15. el HLA-DR4 fue el único estadísticamente significativo (RR 6.02, CI 95% 2.87 – 12.74). **Tabla II.** En 22 de los 23 pacientes se detectó que presentaron DR4 y/o DR14. La expresión de DR14 estuvo presente en 4 casos (17.39%) aunque no fue estadísticamente significativo cuando se presentó, lo hizo en presencia de DR4.

DISCUSION.

Este trabajo mostró que la dermatosis cenicienta es una enfermedad que está fuertemente ligada al HLA-DR4, ya que 30 de los 46 alelos provenientes de los 23 pacientes lo expresaron.. Se encontró también que en 22 de los 23 pacientes son DR4 y/o DR14 (95.6%), hubo la presencia de 7 pacientes homocigotos DR4-DR4 que corresponde a 30.4% y 4 pacientes con la combinación DR4-DR14 (17.3%).

Este es el primer trabajo que describe la susceptibilidad genética para desarrollar dermatosis cenicienta. En un estudio previo en muestras de piel de pacientes mexicanos, Baranda y cols demostraron que las moléculas de adhesión participan en el mecanismo de daño. También se encuentra un incremento de CD54 (ICAM-1) y CD36 que se no se encuentran particularmente en queratinocitos de la capa

basal en condiciones normales, están fuertemente elevados en queratinocitos y en linfocitos que componen el infiltrado inflamatorio en la dermis, que también muestra un aumento de CD69 cuya función se desconoce pero parece participa en la producción del factor de crecimiento transformante beta (TGFB), sin embargo no se conoce su ligando y en consecuencia su función es incierta.²⁴ Estas células del infiltrado expresan CD94 que es un regulador de la función de las células NK, pero cuya función exacta en la fisiopatología de la dermatosis cenicienta tampoco se conoce.

En conclusión en mexicanos que padecen dermatosis cenicienta parece existir una predisposición conferida por genes ubicados dentro del Complejo Principal de Histocompatibilidad con claro predominio de HLA-DR4, y su probable relación directa o indirecta con la fisiopatología de la enfermedad.

Figura 1. Manchas hiperpigmentadas, difusas de color azul grisáceo de aspecto cenizo en antebrazo de un paciente con dermatosis cenicienta.

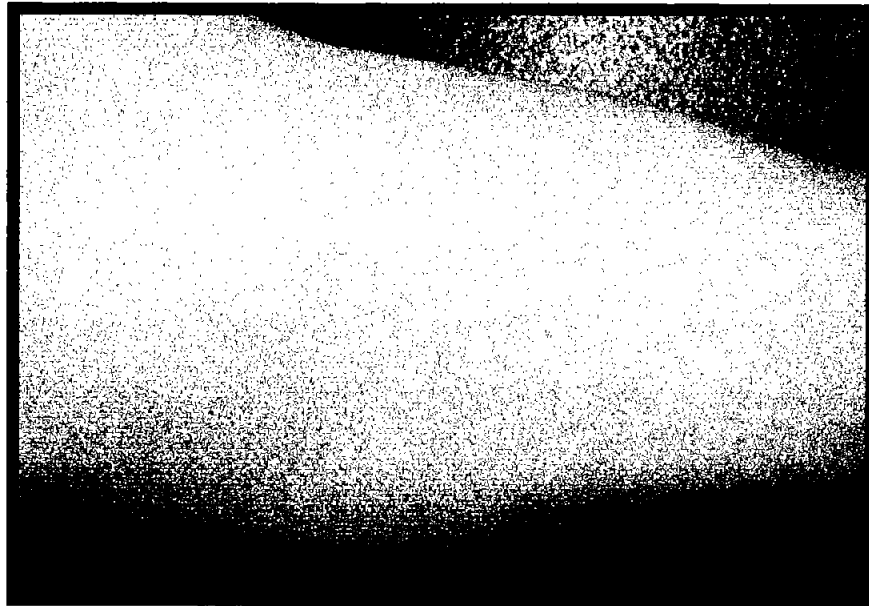


Figura 2. Imagen histopatológica de la dermatosis cenicienta con degeneración vacuolar de la capa basal, cuerpos coloides (flecha), incontinencia del pigmento, melanófagos, un infiltrado inflamatorio perivascular linfohistiocítico y vasos dilatados y congestionados. (HE 60x).

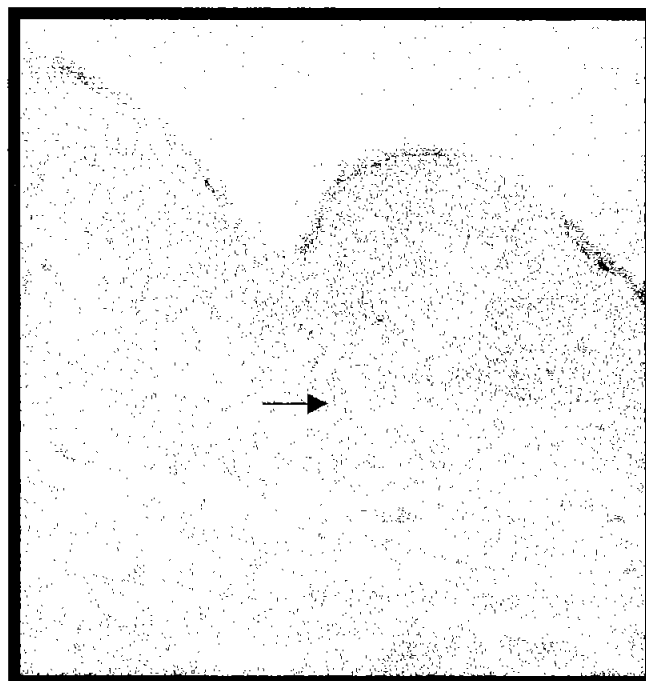


Tabla I.

Características y HLA-DR de los pacientes con dermatosis cenicienta.

Paciente	Edad	Sexo	HLA-DR
1	54	M	04,14
2	33	F	04,14
3	34	M	04,15
4	15	F	04,08
5	52	F	04,04
6	34	F	04,04
7	40	F	04,08
8	48	F	04,11
9	53	M	04,04
10	60	F	01,04
11	27	F	04,04
12	33	F	01,04
13	42	F	01,04
14	48	F	04,07
15	24	F	08,08
16	40	F	04,14
17	38	F	04,14
18	49	M	04,04
19	40	F	04,04
20	50	M	04,04
21	40	M	04,04
22	40	M	04,11
23	34	M	04,13

M: Masculino; F: Femenino.

TABLA II.

Frecuencia genética (fg) de alelos HLA-DR en pacientes con dermatosis cenicienta y pacientes controles.

HLA-DRB1*	Pacientes		Controles		pC	IC 95%	RM
	n	fg	n	fg			
		<u>(n = 23)</u>		<u>(n = 99)</u>			
DR 04	30	0.652	47	0.237	<0.05%	2.87-12.74	6.02
DR 08	4	0.0869	33	0.166	NS		
DR 14	4	0.0869	21	0.106	NS		
DR 01	3	0.0652	10	0.050	NS		
DR 11	2	0.0434	20	0.101	NS		
DR 07	1	0.0217	22	0.111	NS		
DR 13	1	0.0217	10	0.050	NS		
DR 15	1	0.0217	13	0.065	NS		

pC: p Corregida; NS: No significativo; RM: Razón de Momios.

BIBLIOGRAFÍA:

- 1.-Ramírez O. The ashy dermatosis (erythema dyschromicum perstant). Epidemiological study and report of 139 cases. *Cutis* 1967; 3:244-247.
- 2.-Arenas R. Dermatitis Cenicienta, en *Dermatología Atlas Diagnóstico y tratamiento*, 2a Edición, México, McGrawHill Interamericana, 1996: 92-93.
- 3.-Mosher D, Fitzpatrick. Normal Skin Color General Considerations of pigmentary disorders. Capítulo 88. En *Dermatology in General Medicine*. Quinta edición.. McGraw Hill. 1999: 936-1017.
- 4.-Convit J, Piquero-Martín J, Pérez R. Erythema Dyschromicum Perstans. *Int J Dermatol* 1989;28(3):168-169.
- 5.-Novick L, Phelps R. Erythema Dyschromicum Perstans. *Int J Dermatol* 1985; 24: 630-633.
- 6.-Knox J, Billy C, Freeman R Erythema Dyschromicum Perstans. *Arch Dermatol* 1968; 97: 263-272.
- 7.-Domínguez SL, Cortés FR, Vega ME. Dermatitis cenicienta. Experiencia del Departamento de Dermatología del Hospital Gea González de la ciudad de México. *Arch Argent Dermatol*. 1998, 48:109-113.
- 8.-Carvajal L, Uraga E, Loayza E y cols. Dermatitis Cenicienta. *Med Cut* 1986; 14: 95-9.
- 9.-Miyagawa S, Komatsu M, Okuchi T. Erythema Dyschromicum perstans Immunopathologic studies. *J Am Acad Dermatol* 1989; 20(5 Pt 2): 882-886.
- 10.-Sánchez N, Pathak M, Syozo S. Circumscribed dermal melaninosis: classification, light, histochemical, and electron microscopic studies on three

patients with the Erythema Dyschromicum Perstans type. *Int J Dermatol* 1982; 21:25-31.

11.-Tschen J, Tschen E, McGavran M. Erythema Dyschromicum Perstans. *J Am Acad Dermatol* 1980; 2(4): 295-302.

12.-Navarro Jiménez B, Sánchez Navarro L Dermatosis Cenicienta (Erythema Dyschromicum Perstans): Estudio Prospectivo de 23 pacientes. *Med Cut* 1988; 16: 407-12.

13.-Baranda L, Torres B, Cortés FR. Involvement of cell adhesion and activation molecules In the pathogenesis of erythema dyschromicum perstans (Ashy Dermatitis). The effect of clofazimine therapy. *Arch Dermatol* 1997;133:325-329.

14.-Vega ME, Waxtein L, Arenas R, Hojyo T. Ashy dermatosis and lichen planus pigmentosus: a clinicopathologic study of 31 cases. *Int J Dermatol* 1992; 31:90-94.

15.-Vega ME, Waxtein L, Arenas R, Hojyo T. Ashy dermatosis versus lichen planus pigmentosus: a controversial matter. *Int J Dermatol* 1992; 31:87-88.

16.-Berger R, Hayes T, Dixon S Erythema Dyschromicum Perstans and lichen planus: Are they related?. *J Am Acad Dermatol* 1989; 21(2 Pt 2):438-442.

17.-Leonforte J, Pelaez de Di B.O. Eritema discrómico persistente versus liquen plano. *Med Cut* 1987; 15: 89-92.

18.-Domínguez SL, Vega ME, Arenas R. Dermatosis Cenicienta. Estudio clínico-patológico de veinte pacientes (1989-1990). *Gaceta Médica de México* 1992;128:623-628.

19.-Domínguez SL, Hojyo TT, Vega ME, Arenas R. Pigmentary problemas in the tropics. *Dermatologic clinics* 1994;12(4):777-784.

- 20.-Arbiser J, Moschella S. Clofazimine: A Review of its medical uses and mechanisms of action. *J Am Acad Dermatol* 1995; 32(2): 241-7.
- 21.-Arenas R, Bautista M. Dermatitis cenicienta. Estudio de 8 pacientes tratados con clofazimina. *Revista de la sociedad Colombiana*, 1992;1(3):103-105.
- 22.-Yamamoto FJ, Granados AJ. El Complejo Mayor de Histocompatibilidad (MHC) y las enfermedades autoinmunes. *Revista Colombiana de Reumatología* 1997;4(1):19-25.
- 23.-De Leo C, Castelan N, López M y cols. HLA class I and class II alleles and haplotypes in Mexican mestizos established from serological typing of 50 families. *Hum Biol* 1997; 69:809-818.
- 24.-Sancho D, Gómez M, Viedma F. CD69 downregulates autoimmune reactivity through active transforming growth factor- β production in collagen-induced arthritis *J Clin Invest*. 2003; 112 (6): 872-882.

September 30st, 2004.

Lawrence E. Gibson MD

Editor-in-chief

International Journal of Dermatology

Mayo Clinic E-5A

200 First St S.W.

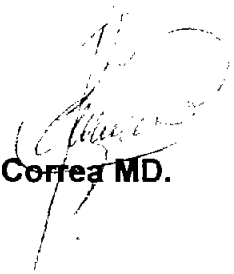
Rochester MN 55905, USA

Dear Dr Gibson,

We are submitting the paper *Erythema dyschromicum perstans and relationship with MHC (HLA-DR) alleles in Mexican mestizos* to be considered for publication in the category of *Report* of the International Journal of Dermatology.

This submission has not been previously published and it is not under consideration for publication elsewhere.

Sincerely yours,


Marisol Carrillo Correa MD.

Hospital General "Dr Manuel Gea González".

Departamento de Dermatología.

Calzada de Tlalpan 4800, Tlalpan. CP 14000, México, D.F.

Tel: (55) 5665-7691.

Notice to contributors

The *International Journal of Dermatology* is a journal of continuing medical education. The editors welcome manuscripts dealing with cutaneous medicine and surgery and other subjects of interest to dermatologists. Manuscripts should be sent to:

Lawrence E. Gibson, MD, Editor-in-Chief

International Journal of Dermatology

Mayo Clinic E-5A

200 First St. S.W.

Rochester MN 55905, USA

Tel.: +1 (507) 284 2522; Fax: +1 (507) 284 2072

E-mail: ijdermatol@mayo.edu

This Journal is covered by *Current Contents*, *Index Medicus*, and *Science Citation Index*.

Contributions should be written for one of the following categories:

Case Report: a report of 400–800 words, illustrated by no more than three illustrations. This category offers a means for rapid communication about a single subject.

Clinical Trial: an article of 700–1200 words concerning a drug evaluation. This category provides rapid publications and is meant to be a succinct presentation with a minimum of graphs and tables.

Commentary: an editorial 700–1200 words in length with approximately five references. The author may express his or her opinion without complete documentation.

Correspondence: letters to the editor and short notes. Contributions should not exceed 600 words, two figures, and 10 references.

Dermatologic Surgery: an article relating to the surgical aspects of treatment (see Report for format).

Education: an article about the methodology of curriculum and instruction in dermatology, about 2500 words.

Morphology: a photographic essay that emphasizes one or two photographs, in colour. There should be accompanying text and references, but the entire article will appear on one printed page.

Pharmacology and Therapeutics: an article relating to the treatment of diseases and to the pharmacology of dermatologically related drugs. (See Report for format.)

Reminiscence: an article on the history of dermatology or skin diseases; also a biographic account of an historic or noteworthy figure in dermatology.

Report: an original article including, whenever possible, an Introduction, Materials and Methods or Case Report(s), Results, Comment, and References. A Structured Abstract of not more than 250 words must be included. It should consist of four paragraphs, labeled Background, Methods, Results, and Conclusions. It should describe the problem studied, how the study was performed, the main results, and what the author(s) concluded from the results.

Review: a major didactic article that clarifies and summarizes the existing knowledge in a particular field. It should not be an exhaustive review of the literature, and references should not exceed 50 in number. Tables, diagrams, and selected figures are often helpful. The length is left to the judgment of the author, although it generally should not exceed 5000 words.

Tropical Medicine Rounds: an article dealing with the diseases and special problems encountered by dermatologists working in the tropics.

Manuscripts should be submitted in triplicate, including three sets of figures, word processed with double-spacing and a wide margin on one side only. For each article, a title page must be provided bearing the title of the paper, the author(s)' name(s), degrees, and affiliation(s), the category of the article, the number of figures and tables, and three key words for indexing purposes. The name and full postal address (including a street address), phone and fax numbers and e-mail address of the corresponding author who will be responsible for reading the proofs must also be given on the title page. The author(s) must also declare any affiliation or significant financial involvement in any organizations or entity with a direct financial interest in the subject matter of material discussed in the manuscript on this page. This includes employment, honoraria, consultancies, or relevant stock ownership. Pages should be numbered. Authors should keep a copy of their manuscript. A diskette copy of the final version of the article

should be sent to the editor on acceptance. Further information can be accessed at <http://www.blackwellpublishing.com/authors/journal.asp>

Contributions are accepted for publication on condition that they are submitted *exclusively* to the *International Journal of Dermatology*, and all authors must give signed consent to publication in a letter sent with the manuscript. The Editor-in-Chief reserves the right to make literary corrections. Authorship implies a substantial contribution. Authors must inform the Editor-in-Chief of any possible conflict of interest capable of influencing their judgment. Perusal of unsubmitted data used may be requested by the Editor-in-Chief. Papers accepted become the copyright of the Journal and will not be published unless a signed assignment form is received. Authors must use the official form which may be downloaded from the Journal Website (<http://www.blackwellpublishing.com/jd/>) or from the Editor.

Unaccepted manuscripts will be returned by regular mail.

When referring to a drug, please use the generic name approved by the United States Food and Drug Administration or recognized as the United States Adopted Name. At the end of the manuscript, please list the American Trade names.

All measurements should be according to the metric system. If confusion could result, please include other measurement systems in parentheses.

Refer to patients by number or letters; names or initials should not be used. Photographs of patients must be accompanied by a statement of consent signed by the patient.

References must be listed in the order in which they appear in the manuscript. References from journals should include: (1) name(s) followed by the initials of the author(s), up to four authors; if more than four authors, include the first three authors followed by *et al.*; (2) title of paper; (3) title of the journal as abbreviated in the Index Medicus; (4) year of publication; (5) volume number; (6) first and final page numbers of the article. For example:

Gibson LE, Daoud MS, Muller SA, Perry HO. Malignant pyoderma revisited. *Mayo Clin Proc* 1997; 72: 734–736.

References to books should include: (1) author(s) or editor(s); (2) chapter; (if any) book title(s); (3) edition, volume, etc.; (4) place of publication; (5) publisher; (6) year; (7) page(s) referred to. For example:

Baran R. Bawber's *Diseases of the Nails and their Management*. Blackwell Science, 3rd Ed, 2001.

The author is responsible for the accuracy and completeness of all references; incomplete references may result in a delay in publication.

Tables should be typed, double-spaced with a heading, each on a separate sheet, and should only include essential information. Drawings, graphs, and formulas should be submitted on separate pages.

Illustrations should be high-contrast, glossy prints. The name of the senior author and the figure number should be written lightly in pencil on the reverse side. The orientation should also be indicated on the reverse by marking the top with an arrow. When color illustrations are provided, also send black and white glossies. Final decisions regarding the use of color are left to the discretion of the Editor. Send illustrations in triplicate with legends listed on a separate page. In the case of photomicrographs the original magnification should be stated. Each figure should bear a reference number corresponding to a similar number in the text. Illustrations that have previously appeared elsewhere must be submitted with a legal release from the holder of their copyrights, usually the original publisher. Further information can be accessed at <http://www.blackwellpublishing.com/authors/digill.asp>

In the full-text online edition of the journal, figure legends may be truncated in abbreviated links to the full screen version. Therefore, the first 100 characters of any legend should inform the reader of key aspects of the figure.

The *International Journal of Dermatology* assumes no responsibilities for statements made by its contributors.

For rights and permissions, please contact Lawrence E. Gibson, MD, Editor-in-Chief, at the address above.