



11212

36

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

HOSPITAL DE ESPECIALIDADES
" DR. BERNARDO SEPULVEDA "
CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI

PAPEL DE MALASSEZIA SPP. EN PSORIASIS

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE
D E R M A T O L O G I A
P R E S E N T A

DRA. ARACELI ROCHA MORELES

MEXICO, D. F.

2000



276271



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.

PAPEL DE Malassezia spp. EN PSORIASIS

Dra. Araceli Rocha Moreles *

Dr. Alfredo Arévalo López **

Dr. Luis Javier Méndez Tovar ***

Tec. Lab. Alfredo Carmona Castañón ****

* Médico residente del 4º año

** Médico de base del Servicio de Dermatología

*** Micólogo adscrito al Servicio de Dermatología

**** Técnico Laboratorista

**Servicio de Dermatología y Micología Médico del Hospital de Especialidades
del Centro Médico Nacional Siglo XXI**

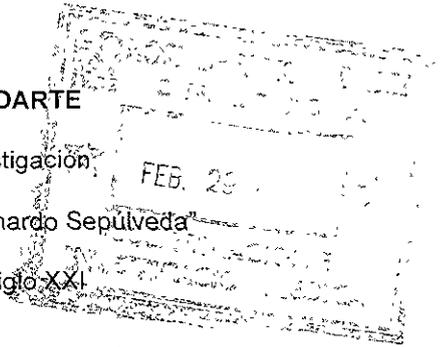
DR. NIELS WACHER RODARTE

Jefe de Enseñanza e Investigación

Hospital de Especialidades "Dr. Bernardo Sepúlveda"

Centro Médico Nacional Siglo XXI





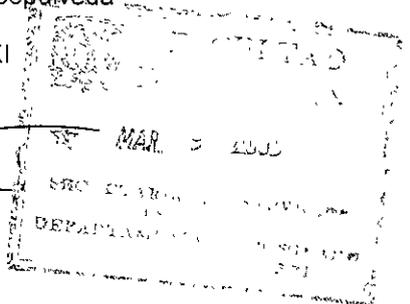
DRA. ADRIANA ELIZABETH ANIDES FONSECA

Profesor Titular del Curso de Posgrado en Dermatología

Hospital de Especialidades "Dr. Bernardo Sepúlveda"

Centro Médico Nacional Siglo XXI



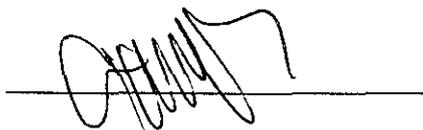


DR. ALFREDO ARÉVALO LÓPEZ

Dermatólogo y Director de Tesis

Hospital de Especialidades "Dr. Bernardo Sepúlveda"

Centro Médico Nacional Siglo XXI

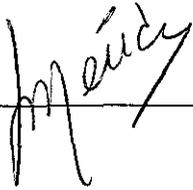


DR. LUIS JAVIER MENDEZ TOVAR

Médico Micólogo Adscrito al Servicio de Dermatología y Director de Tesis

Hospital de Especialidades "Dr. Bernardo Sepúlveda"

Centro Médico Nacional Siglo XXI



A handwritten signature in black ink, appearing to read "Méndez", is written over a solid horizontal line. The signature is stylized and cursive.

CONTENIDO GENERAL

INDICE	5
LISTA DE FIGURAS Y CUADROS	7
ABREVIATURAS	8
RESUMEN	10
INTRODUCCIÓN	12
ANTECEDENTES.....	13
• PSORIASIS	
I Aspectos Generales	
II Papel de microorganismos en psoriasis.	
• <i>Malassezia spp.</i>	
I Características Generales.	
II Nomenclatura y Clasificación	
III Distribución	
IV Papel patogénico.	
• Papel de <i>Malassezia spp.</i> en psoriasis.	
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	24
HIPOTESIS GENERAL	25
HIPOTESIS ESPECIFICA	25
OBJETIVO	26

MATERIALY METODOS	27
• CRITERIOS DE SELECCIÓN	
• DESARROLLO DEL ESTUDIO	
• TAMAÑO DE MUESTRA Y ANALISIS ESTADISTICO	
CONSIDERACIONES ETICAS	30
RECURSOS PARA EL ESTUDIO... ..	31
RESULTADOS	32
DISCUSION	38
CONCLUSIONES.....	42
BIBLIOGRAFIA	43

ABREVIATURAS

CD 4	Linfocitos T CD 4
HLA II	Complejo mayor de histocompatibilidad clase II
<i>M. spp.</i>	<i>Malassezia</i> spp.
UFC	Unidades formadoras de colonias
PASI	Índice de extensión y severidad de la psoriasis

AGRADECIMIENTOS

A Dios

Por iluminar el camino de mi vida.

A mi esposo Romeo

Por darme su amor y por compartir conmigo
sus sueños

A mis padres Agustina y Angel, y mis

hermanos Aldo, Marco y Monze

Por su amor incondicional.

A mis maestros y tutores

Por compartir conmigo sus conocimientos

A todas las personas y amigos que
contribuyeron a la realización de esta tesis.

Agradezco especialmente al Sr. Alfredo

Carmona por sus contribuciones a este
trabajo.

RESUMEN

La psoriasis es una de la dermatosis más frecuentes en la consulta de nuestro hospital. Actualmente la mayoría de los autores coinciden en que se trata de una enfermedad de naturaleza autoinmune (2). Sin embargo, hasta ahora continua sin aclararse el factor o los factores etiológicos responsables de la enfermedad. Una de las teorías que han tenido mayor apoyo en estudios *in vitro* y clínicos es la que plantea la participación de microorganismos como *Streptococcus pyogenes* y algunas levaduras como *Malassezia* spp., ya sea como precipitantes o perpetuantes de las lesiones psoriásicas. Esta teoría se apoya, entre otras, en la participación de superantígenos como mediadores de la migración de linfocitos T a la piel, donde favorecerían una reacción autoinmune como responsable de la enfermedad (4,5).

El papel de levaduras como *Malassezia* spp. en psoriasis se ha basado en la producción experimental de lesiones psoriásicas a través de la aplicación epicutánea de una suspensión de dichas levaduras (9).

Con el objeto de conocer el papel que las levaduras de *Malassezia* spp. tienen sobre la psoriasis, se diseñó un estudio transversal, comparativo, prospectivo y observacional en el que se incluyeron 25 pacientes con psoriasis que tenían lesiones sobre piel de áreas seborreicas y no seborreicas. A cada uno se le

realizó examen directo de zonas afectadas y sanas, así como cultivos de las escamas obtenidas de las mismas zonas.

En los exámenes directos se encontró mayor número de levaduras en las zonas seborreicas con lesión (25 ± 45.06), seguida de zona seborreica sin lesión (14.44 ± 22.2). Las zonas no seborreicas sin lesión tuvieron el menor número de levaduras (1.96 ± 2.76), de manera similar a las zonas no seborreicas con lesión (3.12 ± 4.01).

Los cultivos resultaron positivos en pocos casos, principalmente en las zonas seborreicas con y sin lesión (8 y 6, respectivamente) No se encontraron diferencias significativas cuando se compararon los resultados de los exámenes directos y cultivos con la severidad de la psoriasis (PASI), con el tipo de tratamiento que recibían los pacientes ni con la forma clínica de la enfermedad.

Nuestros resultados indican que las zonas seborreicas tienen mayor cantidad de levaduras, especialmente en aquellas zonas con lesión. Esto puede tener dos posibles explicaciones. que el aumento en la descamación, propio de las lesiones de psoriasis, favorezca el desarrollo de la levadura; o bien, que *Malassezia* induzca un estado inflamatorio y que por medio de mediadores como los superantígenos desencadene el desarrollo de lesiones psoriásicas. Otra posibilidad es que estas diferencias se deban a las distintas especies de

Malassezia que han sido identificadas, tal como lo han postulado algunos autores quienes afirman que cada una de las especies de esta levadura posee una distribución particular en la superficie cutánea (18).

INTRODUCCION

En las últimas décadas se han generado avances importantes en la investigación de las alteraciones moleculares de diversas enfermedades. Pero a pesar del mayor conocimiento que ahora tenemos en materia de biología molecular, la etiopatogenia de muchos padecimientos permanece desconocida.

En el caso de algunas dermatosis cuyo mecanismo patogénico no está dilucidado, se ha tratado de explicar a través del papel que pueden desempeñar algunos microorganismos.

La psoriasis es una de las dermatosis mas frecuentes en la consulta dermatológica (1) Actualmente se le considera como una enfermedad de naturaleza autoinmune (2) Sin embargo, hasta ahora continúa sin aclararse el factor o factores etiológicos responsables de la enfermedad.

Se han propuesto varias teorías tratando de explicar la etiología de la psoriasis, una de las más atractivas es la que plantea la relación con microorganismos que actuarían como precipitantes o perpetuantes de las lesiones psoriásicas. De esos, los que han tenido un mayor apoyo en estudios *in vitro* y clínicos, han sido bacterias como *Streptococcus pyogenes*, y algunas levaduras como *Malassezia spp* (3)

ANTECEDENTES

PSORIASIS

I. Aspectos Generales:

La psoriasis es una dermatosis crónica de elevada frecuencia en la consulta dermatológica y de la cual se desconoce su etiología. Puede asumir una variedad de presentaciones clínicas (gotas, placas, inversa, seborreica, etc.) que incluso pueden ser observadas en un mismo paciente. Algunos autores consideran que la variación clínica en la psoriasis podría guardar cierta relación con la participación de factores mecánicos o de naturaleza infecciosa (3,4)

II. Papel de microorganismos en Psoriasis:

En este sentido, se ha tratado de explicar el origen de esta enfermedad a través de una **teoría infecciosa**. Dentro de ella han sido implicados diversos microorganismos: bacterias como *Streptococcus β hemolyticus*, y hongos como *Malassezia* spp.

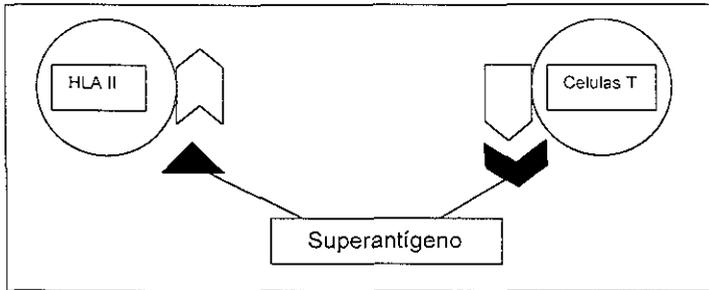
El supuesto papel patogénico de los microorganismos en la psoriasis involucra la participación de un mecanismo en el que intervienen dos elementos: linfocitos T y superantígenos

La mayoría de los autores concuerdan en que los linfocitos T tienen un papel fundamental en la patogenia de la psoriasis. En varios estudios se ha demostrado que la aparición de las lesiones psoriásicas coincide con la infiltración epidérmica y la activación de células T; mientras que la resolución de las lesiones ya sea espontánea o inducida por el tratamiento es precedida por la reducción o desaparición de las células T epidérmicas (5). La respuesta a medicamentos como la ciclosporina A, que inhibe la producción de citocinas por las células T (CD4), apoya esta hipótesis.

La participación potencial de microorganismos en la etiopatogenia de la psoriasis, se ha sustentado en la teoría de los superantígenos, que es un grupo de proteínas virales o bacterianas que presentan reacción cruzada con el complejo mayor de histocompatibilidad clase II (HLA II), con receptores específicos en los linfocitos T (región V β), y que al unirse a estos últimos son capaces de activarlos y favorecer la secreción de citocinas (figura 1) (5). En la piel, las células de Langerhans o los receptores de HLA II en los queratinocitos podrían funcionar como células accesorias en la respuesta de las células T a los superantígenos (3). De este modo, se podría inducir la expresión de antígenos linfocitarios cutáneos y favorecer que las células T migren a la piel, donde mediarían una reacción autoinmune responsable de la enfermedad.

Figura 1

Estimulación de células T por medio de superantígenos



Los superantígenos actúan como puente que conecta el complejo HLA con la fracción V β de las células T, produciendo su activación
Tomado de Rosen H. Superantigens Int J Dermatol 1997;36:14-16

Dichos superantígenos son capaces de estimular a las células T en una magnitud 30% mayor que la estimulación antigénica clásica (5), y no se requiere inmunización previa del h|ospedero. El superantígeno actuaría entonces como un puente que conecta el complejo HLA de la célula presentadora de antígenos, con un receptor compatible en las células T. Es posible que los superantígenos, y por lo tanto los microorganismos actúen como factores precipitantes para el comienzo o la exacerbación de la psoriasis.

Otra hipótesis acerca del rol patogénico de los superantígenos es la inducción de un estado autoinmune. La estimulación por medio de superantígenos resulta en la expansión clonal de células T, basadas en su región V β . Tal expansión

“indiscriminada” puede amplificar clones que manifiestan reacción cruzada con epítopes del hospedero, e inducir una condición autoinflamatoria que se perpetúa después del estímulo original (5).

Con relación al papel de los hongos y específicamente de las levaduras, se han acumulado una serie de evidencias clínicas y de laboratorio que apoyan la posible participación de *Malassezia* spp. en la patogenia de la psoriasis.

***Malassezia* spp.**

I. Características generales

Malassezia spp. representa a un grupo de levaduras lipofílicas que forman parte de la biota normal de la piel. En 1847 el histólogo y fisiólogo francés Malassez señaló su naturaleza levaduriforme, y en 1889, Baillon identificó a este género con el nombre de *Malassezia* en honor de Malassez (6).

Las características morfológicas de las levaduras de *Malassezia* incluyen una membrana celular multilaminar engrosada, con una apariencia aserrada típica secundaria a invaginaciones de la membrana plasmática; así como una reproducción por medio de blastoconidias a través de un proceso de construcción monopolar o simpodial repetitivo a partir de la célula madre. La separación de esta

nueva levadura forma un collarete distintivo en la célula de origen después de cada separación. La reproducción sexual nunca ha sido reportada (7). Desde el punto de vista macroscópico, las colonias son pequeñas, cremosas, amarillentas, lisas o discretamente rugosas, brillantes u opacas, con un borde bien delimitado (6).

Los integrantes de este género tienen una propiedad fisiológica característica. Pueden utilizar lípidos. De hecho, con excepción de la especie *pachydermatis*, todas las especies tienen un requerimiento absoluto de ácidos grasos de cadena larga *in vitro*; es por eso que los miembros de este género se conocen como levaduras lipofílicas.

II. Nomenclatura y Clasificación

A través del tiempo esta levadura ha recibido diferentes nombres entre los que destacan por su frecuencia de uso: *Pityrosporum ovale* y *Pityrosporum orbiculare* (8). Aunque la nomenclatura *Malassezia* y *Pityrosporum* han sido usados indistintamente, en la actualidad se prefiere el término *Malassezia*, por ser la denominación original (9).

En las descripciones iniciales de este organismo no se detectaron variaciones en su morfología. Sin embargo, gracias a la aplicación reciente de microscopía electrónica, microscopía de luz y actualmente por técnicas de biología molecular,

se han podido detectar variantes morfológicas, fisiológicas e inmunológicas dentro del género *Malassezia*.

A principios de siglo se aceptaban tres especies: *Malassezia furfur* (Baillon 1889), *M. pachydermatis* (Dongé 1935) y *M. sympodialis* (Simmons y Guého 1990). Recientemente la taxonomía del género *Malassezia* ha sido modificada y en la actualidad se acepta la existencia de siete especies: *M. furfur*, *M. pachydermatis*, *M. sympodialis*, *M. obtusa*, *M. globosa*, *M. restricta* y *M. sloffiae*. Las especies cuyo metabolismo depende principalmente de ácidos grasos han podido aislarse tanto de humanos como de animales; a diferencia de especies como *M. pachydermatis* que no tiene un requerimiento absoluto de lípidos y que sólo se ha podido demostrar en humanos de manera ocasional (7).

También se han encontrado diferencias en la distribución de cada especie en la superficie cutánea. *M. sympodialis*, *M. globosa* y *M. restricta* parecen ser las más frecuentes en la piel humana, la última, por cierto, localizada específicamente en la cabeza. Sin embargo, todavía resulta especulativo considerar que las diferencias en la distribución de las especies de *Malassezia*, podrían tener relación con una determinada patología cutánea (7).

III. Distribución

En general, las levaduras de *Malassezia* spp. se consideran comensales de la piel humana. En niños menores de cinco años se ha podido aislar en 10% de ellos y este índice se incrementa al 93% y 97% en la adolescencia y en adultos sanos, respectivamente (10). *Malassezia* spp. suele encontrarse en su forma levaduriforme y se localiza principalmente en la piel cabelluda (97%) y en la parte superior del tronco (92%), aunque también se encuentran en una cantidad significativa en la cara, el cuello y los hombros (11). Su densidad varía desde 10^4 unidades formadoras de colonias por cm^2 (UFC/ cm^2) en el tronco, a 10^2 UFC/ cm^2 en las extremidades (12).

IV. Papel patogénico

Hasta hace algunos años la fase levaduriforme de *Malassezia* spp. era reconocida como la forma saprofítica, mientras que la fase micelial correspondía a la forma patógena en humanos. En la actualidad se ha demostrado la capacidad de conversión de este microorganismo a ambas formas: micelial y levaduriforme (12).

Su asociación con enfermedades de la piel fue observada por primera vez en 1846, cuando Eichstedt reportó la presencia de levaduras y filamentos en escamas obtenidas de pacientes con pitiriasis versicolor (12).

Malassezia es considerada como un patógeno oportunista que bajo la influencia de ciertos factores como piel grasosa, elevada humedad cutánea, predisposición hereditaria o tratamiento sistémico con corticoesteroides, puede cambiar su forma comensal de levadura a una fase micelial patógena (13)

El género *Malassezia* presenta un polimorfismo patogénico, de este modo puede causar infecciones superficiales como: pitiriasis versicolor (14), onicomycosis (15), foliculitis (16,17); o incluso, infecciones sistémicas en pacientes con inmunosupresión severa o en aquellos que reciben alimentación parenteral con soluciones lipídicas (18,19).

Existe otro grupo de enfermedades en las que no está bien definida su participación, a saber: papulosis reticulada y confluyente de Gougerot y Cartaud (20,21), dermatitis atópica (22,23), dermatitis seborreica (24,25) y psoriasis (26)

PAPEL DE *Malassezia* spp.

La relación que puede existir entre las levaduras del género *Malassezia* y el desarrollo de lesiones de psoriasis ha sido investigada mediante diferentes métodos

Lober y cols en 1982 (27), estudiaron a un grupo de pacientes con psoriasis a través de la aplicación de pruebas epicutáneas con una suspensión de

Pityrosporum ovale muerto por calor, y lograron provocar lesiones cutáneas que clínicamente y por estudio histopatológico eran semejantes a las que se presentan a lo largo de la enfermedad.

Resultados similares fueron reportados por Xu y cols. (28) en un modelo animal, en el cual una suspensión de *M. ovalis* muerta por calor, fue capaz de inducir lesiones psoriásicas en la piel sana de conejos.

Rosenberg y cols. (29), analizaron los hallazgos microbiológicos en pacientes con psoriasis y observaron una asociación específica entre *M. ovalis* y la presencia de lesiones psoriásicas a nivel de piel cabelluda, oído externo y cara. Elewski (26) publicó un caso de foliculitis causada por *Pityrosporum* spp. en un paciente con psoriasis de varios años de evolución. Como un dato por demás revelador, en este paciente se desarrollaron lesiones de psoriasis en gotas alrededor de cada uno de los folículos inflamados. La observación del autor le lleva a plantear que la aparición de las lesiones de psoriasis se debe a un fenómeno isomórfico de Kôebner, probablemente inducido por la levadura. La posibilidad de que esto suceda ha sido considerada por otros autores; Bunse (30) demostró un fenómeno de quimiotaxis originado de manera específica por esta levadura en pacientes con psoriasis, lo cual no sucedió cuando estos pacientes fueron estimulados por *Staphylococcus epidermidis*, una bacteria común de la piel humana, ni en individuos con otras dermatosis (dermatitis atópica) o en sujetos sanos.

Mathov y cols. (31) han reportado la presencia de anticuerpos circulantes contra *Pityrosporum* en pacientes con psoriasis. Estos anticuerpos reconocen dos tipos de proteínas, de 100 y 120 Kd respectivamente, y son específicos, ya que no se han encontrado en el suero de individuos sanos ni en los pacientes con enfermedades claramente relacionadas con esta levadura, tales como dermatitis seborreica y pitiriasis versicolor.

Recientemente se evaluó la reactividad de líneas celulares obtenidas de piel cabelluda de pacientes con psoriasis o con alopecia areata, ante las formas ovales y las formas redondas de *Malassezia* spp (32). Las muestras de los pacientes con psoriasis mostraron una mayor reactividad cuando fueron probadas con derivados de las formas redondas (*P. orbiculare*), que cuando se utilizaron derivados de la forma oval (*P. ovalis*). Otras pruebas como la de proliferación de células mononucleares de sangre periférica, no mostraron ninguna diferencia (33,34) Por otra parte la asociación entre las levaduras de *Malassezia* y algunos tipos de psoriasis no ha sido demostrada cabalmente.

Existen además evidencias clínicas que apoyan la posible asociación entre *Malassezia* y psoriasis. Algunos autores han reportado el efecto benéfico del uso de antimicóticos por vía oral, tales como el ketoconazol en pacientes con psoriasis de la piel cabelluda (35). Mientras que Faergemann y Malbach (36) refieren que el uso de ketoconazol por vía oral es útil en el tratamiento de casos refractarios de psoriasis, especialmente en aquellos que involucran la piel cabelluda. En este

estudio, los autores proponen que el ketoconazol podría modificar la psoriasis de áreas seborreicas por medio de una acción antifúngica directa, o indirectamente por supresión de los linfocitos que median la respuesta inmune a nivel cutáneo.

De aquí se deduce la importancia del posible papel patogénico de *Malassezia* spp. como precipitante o exacerbante en psoriasis, así como sus posibles implicaciones terapéuticas

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Considerando que la psoriasis es uno de los padecimientos con mayor prevalencia en el Servicio de Dermatología de nuestro hospital, e interesados en efectuar una aproximación en la probable relación patogénica entre las levaduras del género *Malassezia* y esa dermatosis, decidimos estudiar la densidad de levaduras de *M* spp en zonas seboreicas y no seboreicas de pacientes portadores de psoriasis.

La demostración de una relación entre *Malassezia* y psoriasis abriría la posibilidad de nuevas modalidades terapéuticas adyuvantes que podría hacer más racional el tratamiento de una dermatosis caracterizada por una evolución persistente, y con opciones de tratamiento sistémico que muestran un potencial de toxicidad significativo

HIPOTESIS GENERAL

La densidad de *Malassezia* spp es mayor en zonas de piel lesionada que en zonas de piel no afectada

HIPOTESIS ESPECIFICA

- 1 La densidad de *Malassezia* spp. es mayor en zonas seboreicas con lesión comparada con lesiones de otras zonas

OBJETIVO

- Cuantificar la densidad de levaduras de *Malassezia* spp. en piel lesionada de zonas seborreicas y compararla con la densidad de zonas no seborreicas.

MATERIAL Y METODOS

Tipo de estudio:

Se realizó un estudio transversal, comparativo, prospectivo y observacional.

Universo de estudio:

Fueron pacientes con psoriasis que acudieron a la consulta externa del Servicio de Dermatología durante el periodo de Julio 1998 a Mayo de 1999.

CRITERIOS DE SELECCION:

Criterios de inclusión:

- Todos los pacientes con psoriasis, de ambos sexos, mayores de 18 años, que presentaban lesiones en áreas seborreicas y no seborreicas, que asistían al Servicio de Dermatología del HE CMN Siglo XXI y que aceptaron participar en el estudio

Criterios de no inclusión:

- Sujetos con psoriasis pustulosa o con psoriasis exclusivamente palmo-plantar
- Pacientes que estuvieran recibiendo tratamiento antimicótico tópico o sistémico, o bien, que utilizaran esteroides por vía tópica o sistémica.
- Pacientes en tratamiento tópico con antralina (37).

DESARROLLO DEL ESTUDIO

Con los datos de cada paciente se llenó una hoja de registro (Anexo 1)

A cada paciente se le realizó un estudio micológico que incluyó examen directo y cultivo

I. Examen directo:

Para el examen directo se obtuvieron escamas por medio de una tira de cinta adhesiva que se aplicó sobre el área a estudiar y se retiraba enseguida.

La cinta con las escamas así obtenidas se colocó sobre un portaobjetos, se tiñó con azul de metileno y se observó al microscopio. Se contaron las levaduras observadas en 30 campos con el objetivo 100x.

II. Cultivo:

La muestra para el cultivo se obtuvo colocando un plástico de forma rectangular con un orificio central de 1cm² sobre el área a estudiar. A través del orificio se raspó el área en 10 ocasiones con una hoja de bisturí mellada al fuego y se recolectaron las escamas en una caja de Petri

Las escamas así obtenidas se sembraron en una caja de Petri que contenía medio de cultivo de aceite de oliva y se distribuyeron de forma homogénea en toda la superficie e incubadas a 37°C.

Después de un promedio de 7 días, las cajas de Petri fueron estudiadas y se realizó examen directo de cada colonia obtenida. Cada colonia perteneciente a *Malassezia* spp. fué aislada en un medio de cultivo independiente. Los cultivos se consideraron positivos cuando se logró aislar por lo menos una colonia de *Malassezia*

TAMAÑO DE MUESTRA

Corresponde a 25 casos, calculado por medio del programa Epistat. Se ha considerado que el 50% de los pacientes tendrán más de 20 colonias de *Malassezia* por cm² en piel sana.

ANALISIS ESTADISTICO

Los resultados fueron sometidos a estadística descriptiva; prueba rho de Spearman, prueba de Cochran y Chi cuadrada, dando un valor de "p" significativo menor al 0.5.

CONSIDERACIONES ETICAS

La realización de este estudio no constituye ningún riesgo para la vida o la función de los pacientes. Aunque implicó únicamente tomar una muestra de escamas de piel por medio de un raspado superficial, dicho procedimiento fue informado verbalmente a cada uno de los pacientes.

RECURSOS PARA EL ESTUDIO

Recursos humanos:

Participaron en el estudio un médico de base, un médico micólogo, un técnico de laboratorio y un médico residente de cuarto año, adscritos todos al Servicio de Dermatología y Micología Médica del HE CMN siglo XXI.

Recursos materiales:

Hojas de bisturí

Cajas de Petri

Portaobjetos

Cubreobjetos

Colorante azul de metileno

Microscopio óptico

Medio de cultivo

Estufa para incubación a 37°C

RESULTADOS

PACIENTES:

Se estudiaron 25 pacientes, 21 hombres y 4 mujeres, con una edad promedio de 51 años (51 ± 11.5).

La edad promedio de inicio de la psoriasis fue de 38 años (38 ± 12). La forma clínica en placas estuvo presente en 19 de los pacientes, seguida de psoriasis en gotas y generalizada en 4 y 2 casos respectivamente

Al momento de ingresar en el estudio, la dermatosis de la mayoría de los pacientes (13 casos, 52%) se encontraba en fase de empeoramiento.

En relación al tratamiento, 23 pacientes estaban recibiendo tratamiento con ácido salicílico o alquitrán de hulla y 15 de ellos recibían tratamiento sistémico (11 metotrexate y 4 ciclosporina A). Cuando se estudió la influencia que los tratamientos sistémicos tenían sobre la dermatosis, no se encontró relación con el grado de severidad de la psoriasis (PASI) ni con la densidad de levaduras encontradas en las lesiones.

ESTUDIO MICOLÓGICO

EXAMEN DIRECTO:

En los exámenes directos se encontró mayor número de levaduras en las zonas seborreicas con lesión (25.12 ± 45.06), en las zonas seborreicas sin lesión (14.44 ± 22.20 levaduras). Las zonas no seborreicas tuvieron la densidad más baja de levaduras (3.12 ± 4.01) en área con lesión y (1.96 ± 2.76 levaduras en zona sin lesión) (cuadro I, figura 2)

Cuadro I

EXAMENES DIRECTOS

	ZONA SEBORREICA*	ZONA NO SEBORREICA*	VALOR DE <i>p</i>
CON LESION	25.12 ± 45.06	3.12 ± 4.01	$p=0.014$
SIN LESION	14.44 ± 22.20	1.96 ± 2.76	$p=0.305$ $**p=0.009$

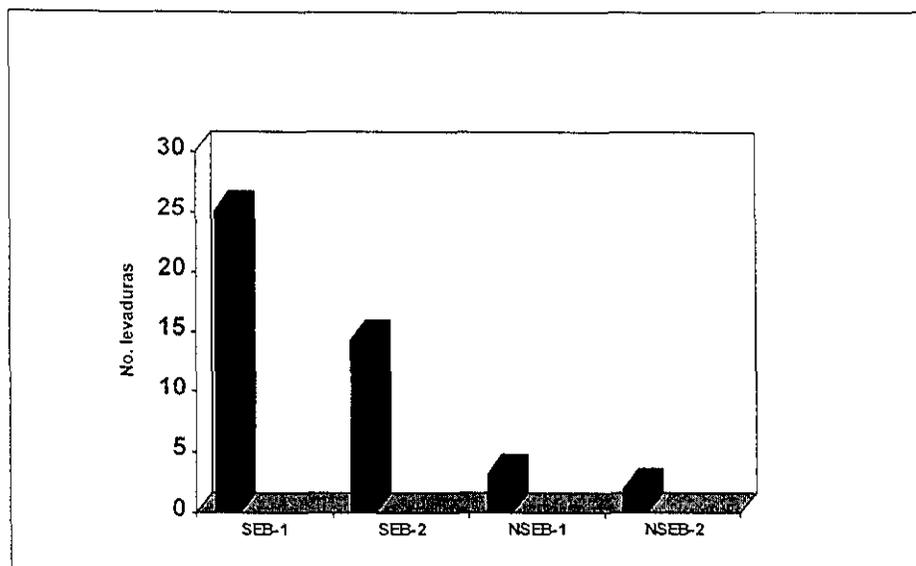
*Número de levaduras en exámenes directos

Valores expresados en promedio \pm desviación estándar del número de levaduras.

** Valor de *p* significativo para zona seborreica con lesión comparado con zona no seborreica sin lesión.

Cuando se compararon entre sí los resultados obtenidos de los exámenes directos, se encontraron diferencias significativas entre los grupos de zonas con lesión, seborreicas y no seborreicas ($p=0.014$), así como entre zonas seborreicas con lesión y no seborreicas sin lesión ($p=0.009$) En el resto de los grupos las diferencias no fueron significativas. Este resultado apoya la hipótesis de que las zonas seborreicas con lesión tienen mayor densidad de levaduras de *Malassezia*

FIGURA 2
EXAMENES DIRECTOS



SEB-1 = Zona seborreica con lesión
SEB-2 = Zona seborreica sin lesión
NSEB-1 = Zona no seborreica con lesión
NSEB-2 = Zona no seborreica sin lesión

CULTIVOS:

En los cultivos, la frecuencia de resultados positivos (una o más colonias de *Malassezia*) fue baja. En las zonas seborreicas con lesión se cultivaron levaduras con mayor frecuencia (8/23); mientras que en las zonas seborreicas sin lesión sólo se aisló en 6 casos. Las regiones no seborreicas mostraron un bajo índice, con cinco y dos cultivos positivos para zona con y sin lesión respectivamente (cuadro II, figura 3y4)

Cuadro II

CULTIVOS

	ZONA SEBORREICA*	ZONA NO SEBORREICA*	VALOR DE p
CON LESION	8	5	$p=0.227$
SIN LESION	6	2	$p=0.464$

*Número de cultivos positivos

Las diferencias entre los cuatro grupos no fueron significativas cuando se compararon los resultados de los cultivos.

Al comparar los resultados de los exámenes directos y cultivos por medio de la prueba de Spearman, no se observó correlación con el índice de extensión y severidad de la psoriasis (PASI) ni con los tratamientos que recibían los pacientes. Las formas clínicas tampoco se consideran un factor relevante sobre el número de levaduras en los exámenes directos ni en los cultivos

Figura 3

CULTIVOS

ZONA SEBORREICA

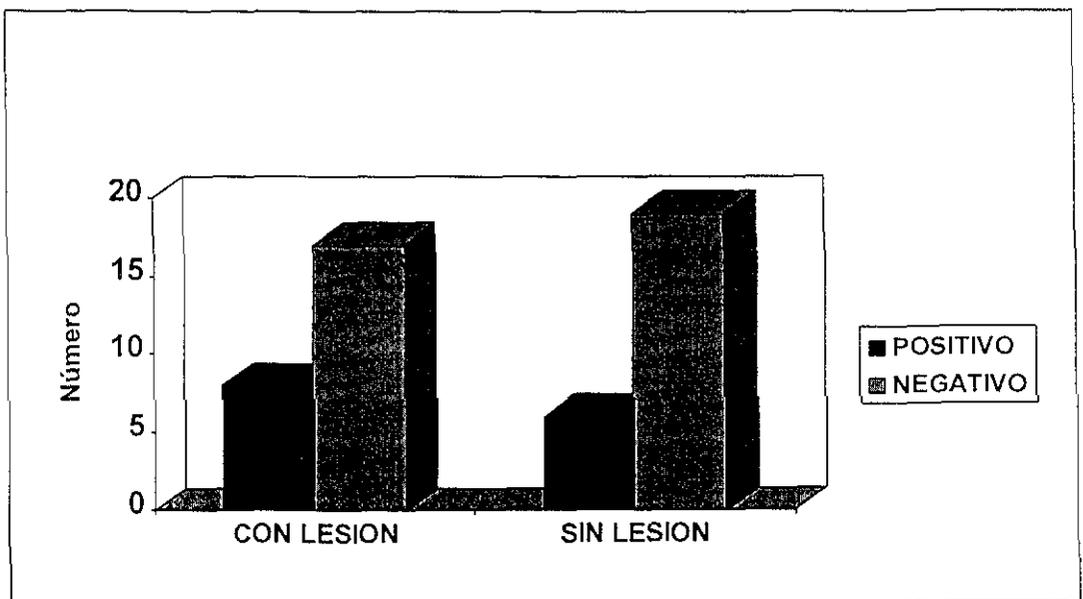
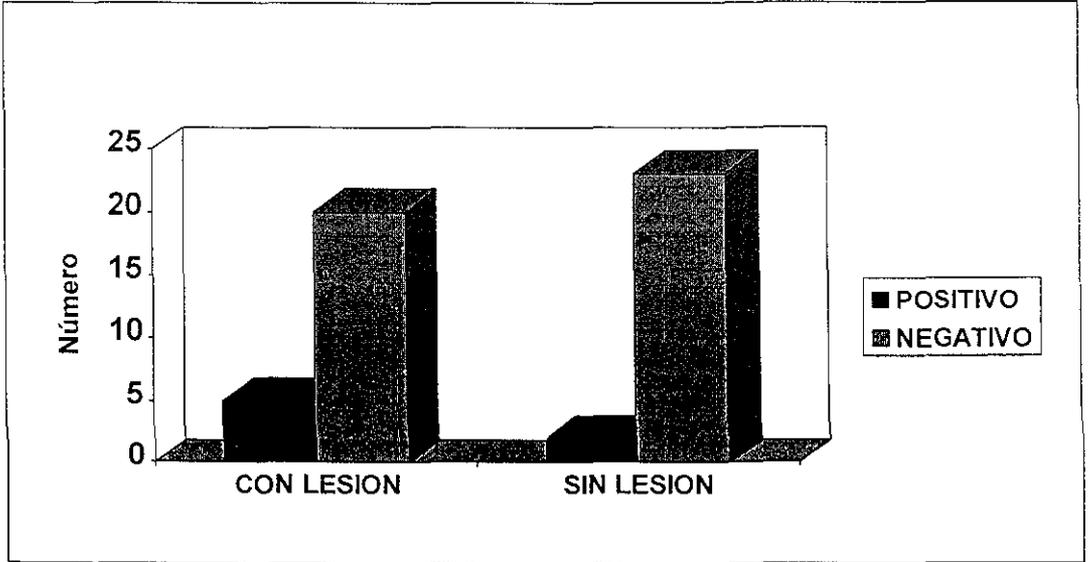


Figura 4

CULTIVOS
ZONA NO SEBORREICA



DISCUSION

La psoriasis es una de las dermatosis con mayor prevalencia en la consulta dermatológica (1). Hasta ahora, y a pesar de los avances tecnológicos que nos han permitido conocer más de la patogenia de la enfermedad, su etiología permanece incierta.

Se han propuesto varias teorías tratando de explicar la etiopatogenia de la psoriasis, entre ellas una de las más reputadas es la teoría infecciosa. Se ha planteado la participación de microorganismos como bacterias y hongos, en el desarrollo de lesiones psoriásicas en pacientes portadores de la enfermedad, a través de un mecanismo en el que intervienen linfocitos T y superantígenos. Uno de esos microorganismos, *Malassezia* spp., una levadura saprófita de la piel ha sido implicada como un factor exacerbante o inductor de lesiones psoriásicas (26).

De los diferentes aspectos susceptibles de abordaje experimental, elegimos determinar la relación que puede existir entre la densidad de *Malassezia* y la presencia de lesiones psoriásicas, mediante un estudio transversal, prospectivo, comparativo y observacional en el que se incluyeron 25 pacientes con psoriasis provenientes de la consulta dermatológica de nuestro hospital.

A los pacientes se les realizó estudio micológico con exámenes directo y cultivo de las escamas de zonas seboreicas y no seboreicas en áreas con lesiones y sin

ellas. Los resultados se compararon con la extensión y severidad de la psoriasis medida por medio del PASI.

El 84% de los pacientes fue del sexo masculino y su edad promedio 51 años, lo cual está de acuerdo con lo reportado en la literatura (1)

Tal como era de esperarse, observamos mayor número de levaduras en las zonas seborreicas, especialmente en las zonas con piel afectada (25.12 levaduras vs 14.44 en zona sin lesión). Sin embargo, cuando comparamos los resultados entre cada uno de los grupos no fue posible demostrar diferencias significativas.

En los cultivos observamos un bajo índice de positividad. Las lesiones de las cuales pudieron aislarse más cultivos positivos fueron aquellas localizadas en zonas seborreicas (8 cultivos positivos), en la misma proporción que los exámenes directos mostraron mayor número de levaduras. Sin embargo, esta diferencia no fue significativa ($p = 0.072$).

Al comparar los resultados obtenidos de los exámenes directos y cultivos estudiados, no encontramos concordancia con el grado de severidad de la psoriasis (PASI) ni con la forma clínica.

El tratamiento tópico o sistémico que estaban recibiendo los pacientes no influyó en el número de levaduras encontradas en los exámenes directos, ni en las colonias encontradas en los cultivos.

Nuestros resultados indican que las levaduras de *Malassezia* se encuentran en mayor número en las zonas seborreicas, especialmente en aquellas cubiertas con lesiones psoriásicas. Esto puede tener dos posibles explicaciones que el aumento de la descamación, una característica propia de la psoriasis, favorezca el desarrollo de la levadura; o bien, que la levadura por sí misma lleve a un estado de inflamación en el que por medio de vías como los superantígenos, contribuya al desarrollo de dichas lesiones. Otra posibilidad es que estas diferencias se deban a las distintas especies de *Malassezia* que han sido identificadas, tal como lo han postulado algunos autores quienes afirman que cada una de las especies de esta levadura posee una distribución particular en la superficie cutánea (7)

A pesar de que los resultados de este estudio no permiten afirmar que estas levaduras sean las responsables de desencadenar o favorecer el desarrollo de lesiones psoriásicas, aportan información sobre la densidad de la levadura en diferentes áreas de distribución; y a partir de esto se desprende el interés por investigar la posibilidad de que existan diferencias en las especies involucradas y si esto podría tener algún significado clínico.

De acuerdo a estas posibles diferencias en la distribución de *Malassezia* sobre la superficie cutánea y sus implicaciones patogénicas, continua siendo atractivo considerar la erradicación de la levadura como una opción útil en el tratamiento de esta enfermedad. Sin embargo, algunos autores han cuestionado el efecto específico de los antimicóticos como terapia para la psoriasis argumentando que compuestos como el ketoconazol tienen además acción antiinflamatoria, que podría ser la responsable de sus efectos clínicos⁽³⁶⁾.

Finalmente, queda mucho por investigar sobre el papel que juegan los microorganismos en el desarrollo de esta y otras dermatosis crónicas en las cuales siguen existiendo interrogantes sobre su etiopatogenia.

CONCLUSIONES

Con estos resultados podemos concluir.

1. La densidad de *Malassezia* spp es mayor en áreas seborreicas que en no seborreicas
2. Es posible cuantificar mayor número de levaduras de *M. spp* en áreas seborreicas con lesiones psoriásicas que en las mismas zonas pero sin lesiones cutáneas.
3. El número de levaduras de *M. spp* no guarda relación con el índice de severidad de la psoriasis (PASI) ni con los tratamientos utilizados.
- 4 La cantidad de levaduras es independiente de la forma clínica de presentación de la psoriasis

BIBLIOGRAFIA

1. Fitzpatrick T, Eisen A, Wolff K, y cols Psoriasis en: Dermatología en medicina general Capítulo 39 Epidermis: trastornos de la cinética y diferenciación celulares Editorial Médica Panamericana 1997 pp. 515-541.
2. Petersen LJ, Hansen U, Kristensen JK, et als Studies on mast cells and histamine release in psoriasis: the effect of ranitidine. Acta Derm Venereol (Stochk) 1998,78:190-193.
3. Sayama K, Midorikawa K, Hanakawa Y, et. als. Superantigen production by *Staphylococcus aureus* in psoriasis Dermatology 1998,196:194-198
4. Valdimarsson H, Sigmudsdóttir H, Jónsdóttir Y. Is psoriasis induced by streptococcal superantigens and maintained by M-protein-specific T cells that cross-react with keratin Clin Exp Immunol 1997; 107(suppl 1):21-24.
5. Rosen H. Superantigens. Int J Dermatol 1997;36:14-16.
6. Arenas R. Pitiriasis versicolor en. Micología médica ilustrada. Capítulo VII Micosis superficiales. Interamericana McGraw-Hill 1997 pp. 77.
7. Guého E, Midgley G, Guillot J. The genus *Malassezia* with description of four new species. Antonie van Leeuwenhoek 1996;69:337-355
8. Bastide JM, Mallié, Montes B Morphologie et physiologie des *Malassezia* Bull Soc Fr Mycol Med. 1988;XVII (2):233-244.

9. Martins EL, Goncalves CA, Mellone FF, et. als Estudio prospectivo sobre a incidencia da pitiríase versicolor em uma populacao do município de Santo André (Estado de Sao Paulo). *Med Cut I L.A.*. 1989;17:287-91.
- 10 Rigopoulos D, Katsambas A, Antoniou C, et. als Facial seborrheic dermatitis treated with fluconazole 2% shampoo *Int J Dermatol* 1994;33(2):136-137.
11. Roberts SOB *Pityrosporum orbiculare* incidence and distribution on clinically normal skin. *Br J Derm* 1969;81:264-269.
12. Schmidt A. *Malassezia furfur*: a fungus belonging to the physiological skin flora and its relevance in skin disorders. *Cutis* 1997;59:21-24
- 13 Rapelanoro R, Mortureux P, Courie B, et. als. Neonatal *Malassezia furfur* pustulosis. *Arch Dermatol* 1996;132:190-193.
14. Kwon-Chung K, Brennett JE Infections caused by *Malassezia* species en. *Medical Mycology. Chapter III Superficial mycoses* Lea & Febiger Philadelphia USA. 1992 pp. 170-182.
- 15 Crozier WJ, Wise KA. Onychomycosis due to *Pityrosporum Australas*. *J Dermatol* 1993;34 (3):109-112.
16. Potter B, Burgoon C, Johnson W. *Pityrosporum* folliculitis. *Arch Dermatol* 1973;107:388-391.

17. Jacinto-Jamora S, Tamesis J, Katibak ML. *Pityrosporum* folliculitis in the Philippines: diagnosis, prevalence, and management. J Am Acad Dermatol 1991;24:693-696.
18. Marcon MJ, Powell DA. Human infections due to *Malassezia* spp Clin Microbiol Rev. 1992;5(2):101-119.
19. Barber GR, Brown AE, Kiehn TE, Edwards FF, Armstrong D. Catheter-related *Malassezia furfur* fungemia in immunocompromised patients. Am J Med 1993;95:365-370.
20. Perea R, Peniche J Papilomatosis reticulada y confluyente de Gougerot y Cartaud. Dermatología Rev Mex 1989;33:396-397.
21. Carbajosa J, Vega EM, Alvarez LP y cols. ¿Cuál es la relación del *Pityrosporum ovale* con la papilomatosis reticulada y confluyente de Gougerot y Cartaud?. Comentarios a propósito de cuatro estudios histológicos y micológicos. Dermatología Rev Mex 1995;39(5):265-267.
22. Waersted A, Hjorth N *Pityrosporum orbiculare* -a pathogenic factor in atopic dermatitis of the face, scalp and neck?. Acta Derm Venereol 1985 suppl. 114:146-148
23. Ring J, Abeck D, Neuber K. Atopic eczema: role of microorganisms on the skin surface. Allergy 1992;47(4pt 1):265-269.
24. Unamuno P, Armesto S, Yañez S Dermatitis seborreica infantil. Piel 1993;8(7):333-337

25. Webster G. Seborrheic dermatitis. *Int J Dermatol* 1991;30:843-844
26. Elewski B. Does *Pityrosporum ovale* have a role in psoriasis? *Arch Dermatol* 1990;126:1111-1112
27. Lober CW, Belew PW, Rosenberg W, Bale G. Patch test with killed sonicated microflora in patients with psoriasis. *Arch Dermatol* 1982;118:322-325.
28. Xu B, Noah PW, Skinner RB, et al. Efficacy of bimolane in the *Malassezia ovalis* model of psoriasis. *J Dermatol* 1991;18:707-713.
29. Rosenberg EW, Noah PW, Skinner RB, et al. Microbial associations of 167 patients with psoriasis. *Acta Derm Venereol (Stockh)* 1989;suppl.146:72-75
30. Bunse T, Mahrle. Soluble *Pityrosporum*-derived chemoattractant for polymorphonuclear leukocytes of psoriatic patients. *Acta Derm Venereol (Stockh)* 1996;76:10-12
31. Mathov L, Plotkin C, Abatangelo R, Galimbert L, Squiquera J. Antibodies from patients with psoriasis recognize N-acetylglucosamine terminals in glycoproteins from *Pityrosporum ovale*. *Clin Exp Immunol* 1996;105:79-83.
32. Baker BS, Powles A, Garioch JJ, Hardman C, Fry L. Differential T-cell reactivity to round and oval forms of *Pityrosporum* in the skin of patients with psoriasis. *Br J Dermatol* 1997;136(3):319-325.
33. Alford RH, Vire CG, Cartwright, King LE. Ketoconazole's inhibition of fungal antigen-induced thymidine uptake by lymphocytes from patients with psoriasis. *Am J Med Sci* 1986;291:75-80

34. Wikler JR, Haan P de, Nieboer C. The "tape method" a new and simple method for quantitative culture of *Pityrosporum* yeasts. Acta Derm Venereol (Stockh) 1988;68:445-449.
35. Rosenberg EW, Belew PW. Improvement of psoriasis of the scalp with ketoconazole. Arch Dermatol 1982;118:370
36. Faergeman J, Maibach HL. The *Pityrosporum* yeasts: their roles as pathogens. Int J Dermatol 1984;23:463-465.
37. Bunse T, Mahrle G. Antralin is a potent inhibitor of *Pityrosporum orbiculare/ovale* in vitro. Acta Derm Venereol (Stockh) 1992;72:72-73.

ANEXO I

PSORIASIS y M. furfur HOJA DE REGISTRO

I. Ficha de Identificación

Nombre _____ Edad _____ Sexo _____

Nº Filiación _____ Fecha _____

Nº Caso _____

II. Psoriasis (Datos Base)

Edad de Presentación _____ Forma clínica : inicial _____ actual _____

Evolución* : estacionaria () mejoría () empeoramiento () PASI actual _____

*** Durante las últimas 4 semanas**

Topografía : áreas seborreicas - si () no () otras áreas - si () no ()

Topografía	(+) / (-)	(0 - 3)	Topografía	(+) / (-)	(0 - 3)
piel cabelluda			cabeza (otras)		
oído externo			tronco (otras)		
cara (centro-facial)			extremidades		
tronco (medio-torácico)					

Severidad: 0 / ausencia, 1 / leve, 2 / moderado y 3 / severo

Tratamiento : tópico ()

sistémico ()

ácido salicílico	()	MTX	()
alquitrán de hulla	()	CyA	()
antrólina	()	Azatioprina	()
esteroides	()	PDN	()
otros	()	Otros	()

**ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA**

