



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

SECRETARIA DE SALUD DEL DISTRITO FEDERAL
DIRECCION DE EDUCACION E INVESTIGACION
SUBDIRECCION DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN
CENTRO DERMATOLOGICO "DR. LADISLAO DE LA PASCUA"

CURSO UNIVERSITARIO DE ESPECIALIZACION EN DERMATOPATOLOGÍA

**ANGIOQUERATOMA: ASPECTOS CLINICO-PATOLOGICOS EN EL CENTRO
DERMATOLOGICO "DR. LADISLAO DE LA PASCUA".**

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN
ESTUDIO DESCRIPTIVO, RETROSPECTIVO

PRESENTADO POR: DR. FABIO IVAN ANZUETO SANCHEZ
PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN DERMATOPATOLOGÍA

DIRECTOR: DR. FERMIN JURADO SANTA CRUZ

ASESOR DE TESIS: DR. JOSE ALBERTO RAMOS GARIBAY
DRA. GISELA NAVARRETE FRANCO

ASESOR METODOLOGICO: M.en C. DRA. MARTHA ALEJANDRA MORALES SÁNCHEZ



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.

ÍNDICE

Marco teórico	3-13
Planteamiento del problema.....	14
Justificación	14
Objetivos	14
Metodología	15
Definición de variables	16-21
Resultados	22-36
Discusión	37
Conclusiones.....	38
Bibliografía	39-41

MARCO TEÓRICO

ASPECTOS CLINICO-PATOLOGICOS DEL ANGIOQUERATOMA EN EL CENTRO DERMATOLOGICO "DR. LADISLAO DE LA PASCUA"

ANGIOQUERATOMA

HISTORIA

El término angioqueratoma fue acuñado por Mibelli en 1889 y se deriva de tres palabras griegas αγγειον, κερας, y ωμα, que significan: vasos, cuerno, y tumor.¹

El primer reporte de angioqueratoma en escroto fue publicado por Fordyce en 1896. En 1898 Fabry describió un angioqueratoma asociado a anomalías cardíacas, renales y oculares. En 1915 se agregó el angioqueratoma circunscrito. El angioqueratoma solitario fue identificado como una lesión distintiva por Imperial y Helwig.²

En 1967 Ludwig y Hellwig, separaron definitivamente el hemangioma verrugoso del angioqueratoma circunscrito (AC) con el que existía cierta confusión.³

En 1947, Pompen y colaboradores, documentaron el carácter sistémico de la enfermedad de Fraby, la cual se manifiesta con angioqueratomas a nivel cutáneo, en la revista "Acta Médica Escandinava", titulado su trabajo "Angioqueratoma corporis diffusum universale (Fabry), como un signo de una enfermedad interna desconocida: reporte de dos autopsias". En este momento se reconoció el carácter sistémico de la enfermedad por la gran cantidad de vacuolas encontradas en los tejidos analizados. En 1963 Sweeley y colaboradores descubrieron que el material acumulado en las células de pacientes con esta enfermedad, eran glicoesfingolípidos neutros; fundamentalmente GL3.⁴ En 1967 Brady, identifica la deficiencia de la enzima: alfa galactosidasa A; veinte años después en 1986 Bishop y en 1989 Kornreich aislaron la secuencia completa del gen de alfaGA.⁵

EPIDEMIOLOGIA

La prevalencia general del angioqueratoma es de 0,16%.⁶ En los primeros veinte años de vida es de 0,6% y asciende hasta un 16,6% en la 7^a década de vida. Existe predominio de afección en el sexo masculino. Se encuentra con mayor frecuencia en individuos caucásicos y japoneses.⁷

Los angioqueratomas están presentes en 66% de hombres y en 36% de mujeres con enfermedad de Fabry.⁸ Esta es una de las enfermedades de depósito lisosomal más frecuentes. En su variante clásica, la incidencia es aproximadamente de 1 por cada 117.000 nacidos vivos y de 1 por cada 40.000 varones.⁹ Existen cinco tipos: siendo el angioqueratoma solitario la variante más común, su frecuencia varía de 70-83 %.¹⁰

PATOGENIA

Los mecanismos propuestos del desarrollo de angioqueratomas incluyen degeneración primaria del tejido elástico vascular, aumento de la presión venosa con la consiguiente destrucción de fibras elásticas, lesión local a los capilares papilares que resulta en la sobredistensión e inflamación crónica que causa la flebectasia. Por otro lado, la patogénesis del angioqueratoma solitario es aún desconocida, sin embargo, se cree que está relacionado a trauma externo.^{6,11}

La etiopatogenia de los angioqueratomas escrotales no está dilucidada. Se ha postulado que el aumento de la presión venosa favorece la aparición de angioqueratomas, lo que explicaría su asociación con varicocele. Debido a que las glándulas suprarrenales secretan distintos tipos de hormonas vasodilatadoras, entre ellas, estrógenos y adrenomedulina, un potente vasodilatador. Siendo posible que, debido al flujo retrógrado, en casos de varicocele los niveles hormonales en el testículo sean superiores a la circulación general, lo cual favorece una dilatación vascular y por ende la manifestación de estas lesiones.¹²

Entre las diferentes enfermedades asociadas con el angioqueratoma corporal difuso (ACD), la enfermedad de Fabry es la más frecuente. Esta es una enfermedad por depósito, con herencia recesiva ligada al cromosoma X causada por un déficit parcial o completo en la síntesis de la enzima lisosomal alfa-galactosidasa A. El depósito intracelular de glicoesfingolípidos (globotriaosilceramida), el sustrato de esta enzima da lugar a una grave y dolorosa neuropatía con disfunción progresiva renal, cardiovascular y cerebrovascular que conduce a la muerte precoz. Otras enfermedades que pueden asociarse a ACD son la fucosidosis tipo II, la sialidosis tipo II, la galactosidosis tipo II, la betamansidosis, la gangliosidosis GM1, el déficit de N-acetilgalactosaminidasa o enfermedad de Kanzaki y la aspartilglicosaminuria.¹³

CUADRO CLINICO

Las formas localizadas son: angioqueratoma de Fordyce, angioqueratoma circunscrito, angioqueratoma de Mibelli y angioqueratoma solitario. La forma sistémica se conoce como angioqueratoma corporal difuso.²

Angioqueratoma de Fordyce

Se considera la variante más frecuente. Afecta principalmente escroto y glándula. Se presenta generalmente entre los 20 y 50 años de edad.¹⁴ Está descrito hasta en 15% de los hombres mayores de 50 años de edad y ha sido asociado con varicocele, tumores del epidídimo, tumores del tracto urinario, trauma y tromboflebitis. Lesiones similares se han encontrado en mujeres con factores predisponentes en 54% de los pacientes, como embarazo, varices vulvares, histerectomía y otros más raros como malformaciones vasculares o resultado de radioterapia para cáncer genitourinario.⁸ En mujeres se localiza predominantemente en labios mayores y más raramente en clítoris o región vulvar. Estos pueden aparecer como solitarios o múltiples, unilaterales o bilaterales, sin embargo, la mayoría son múltiples, unilaterales y predominan en el lado izquierdo

de la vulva.⁷ En hombres puede afectar también el tallo del pene, abdomen inferior y muslos.¹⁵

Clínicamente, se manifiestan como lesiones bien circunscritas, de color rojo, azul o negro con una superficie ligeramente verrugosa. En general, estas lesiones son benignas y no son un marcador de enfermedad sistémica.¹⁶ El tamaño varía de 0.1 a 0.4 cm. Generalmente son asintomáticos, aunque puede haber sangrado intermitente, con frecuencia, los pacientes se quejan por tener manchas de sangre en la ropa interior; ocasionalmente hay prurito o dolor.^{15,16}

Angioqueratoma circunscrito

Por lo general, se observa desde el nacimiento, pero ocasionalmente se manifiesta hasta la infancia o incluso la edad adulta. Es más frecuente en mujeres y se presenta como una placa hiperqueratósica lineal unilateral, producto de pequeñas lesiones queratósicas confluentes. El tamaño varía de unos pocos centímetros hasta lo suficientemente grandes para cubrir la mayor parte de la superficie corporal. En otros casos, las lesiones inicialmente se presentan como múltiples manchas rojizas, clínicamente similares a un nevus flammeus. Después de varios años, adoptan un aspecto queratósico, agrupándose en placas que pueden tener ocasionalmente una superficie de aspecto vegetante. Algunos casos notificados se asociaron con malformaciones vasculares y/o atrofia e hipertrofia de los tejidos blandos regionales y los huesos. El sitio de predilección son las nalgas y los muslos con distribución unilateral. Las malformaciones nevoideas de la vasculatura subyacente profunda podría ser la causa general de los angioqueratomas circunscritos nevoideos. La fístula arteriovenosa es otra condición que conduce al desarrollo de este tipo de lesiones.

El angioqueratoma circunscrito nevoide puede coexistir con otros tipos de angioqueratoma y trastornos vasculares, incluyendo angioqueratomas de Fordyce, síndrome de Cobb, síndrome de Klippel-Trenaunay, nevus flammeus, hemangioma cavernoso y fístula arteriovenosa traumática.¹⁷

Angioqueratoma de Mibelli

Se considera de patrón autosómico dominante. Es una variante que ocurre más frecuentemente en mujeres, afectando manos y pies, aunque ha sido descrito en otras topografías como las rodillas.¹⁷ Se presenta como lesiones de aspecto papular, agrupadas en placas de color rojo a azuladas, que involucran el dorso de dedos y espacios interdigitales. Pueden sangrar fácilmente o ulcerarse.¹⁷ Cuando son adquiridos, generalmente los pacientes presentan una historia de acrocianosis de larga evolución. Se han comunicado casos durante el período neonatal, evidenciado por coloración azulada y edema en las manos, seguido por el desarrollo de las pápulas características. También se ha descrito una forma familiar.^{18,19}

Angioqueratoma solitario

Se presenta predominantemente en extremidades, pero también se puede encontrar en otros sitios como pene, vulva y clítoris. La cavidad oral ha sido una topografía poco frecuente, con solo algunos reportes de casos en la literatura mundial. El primer caso de esa localización fue comunicado por Leung y Jordan Rck en 1997 en un paciente masculino de 82 años de edad.²⁰

Las lesiones tienden a ser asintomáticas, sin embargo, 14% de los pacientes refieren dolor de leve a moderado, sangrado intermitente luego de irritación o trauma en 25%. Clínicamente se aprecia como una lesión papular o nodular queratósica, verrugosa, rojo azulada a negra de 2 a 10 mm de diámetro.⁸ En caso de los angioqueratomas reportados en la cavidad oral se ha descrito dolor intenso y disminución en la calidad de vida por el efecto de masa, además de un potencial de crecimiento expansivo sobre todo en aquellos que se localizan en lengua.²¹

Angioqueratoma corporal difuso

Es una enfermedad ligada al cromosoma X, que además de encontrarse en la enfermedad de Fabry, ha sido descrita asociada a otros múltiples defectos enzimáticos que se heredan de forma autosómica recesiva y que suelen presentar rasgos faciales característicos, organomegalias, retraso mental o alguna disfunción del sistema nervioso central. También de forma excepcional se puede observar en personas con la función enzimática normal y sin afectación sistémica, cuadro que se ha denominado como "ACD idiopático", "forma cutánea de ACD" o "Fabry sin Fabry". En los pacientes descritos con ACD sin enfermedad metabólica demostrable no se ha encontrado ningún patrón hereditario, los angioqueratomas suelen seguir una distribución simétrica y afectan preferentemente la mitad inferior del cuerpo. Se ha observado un ligero predominio en hombres. En la mayoría de los pacientes, las lesiones aparecen a una edad muy temprana, aumentando progresivamente a lo largo de la vida.¹³

En el contexto de la enfermedad de Fabry aparecen como lesiones blanquecinas o de color rojo a negro azulado de 1 a 5 mm de diámetro, a veces cubiertas por escama fina, ocasionalmente como lesiones maculares o apenas palpables. En los hombres, las lesiones más tempranas se observan durante la infancia en manos, rodillas, codos y flancos. Su número aumenta durante la adolescencia con lesiones en genitales, que incluyen pene, escroto e ingle. Además del área lumbosacra, región interglútea y tronco en ambos sexos. En las mujeres frecuentemente aparecen en la parte superior de la espalda y raramente en genitales. Ocasionalmente, en pacientes con angioqueratomas diseminados, se encuentran en sitios cubiertos tales como los flancos y pliegue antecubital. También se han observado lesiones en mucosas en cara interna de los labios o la lengua.⁸

DERMATOSCOPIA

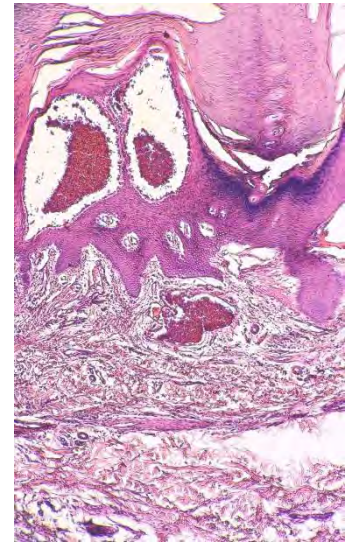
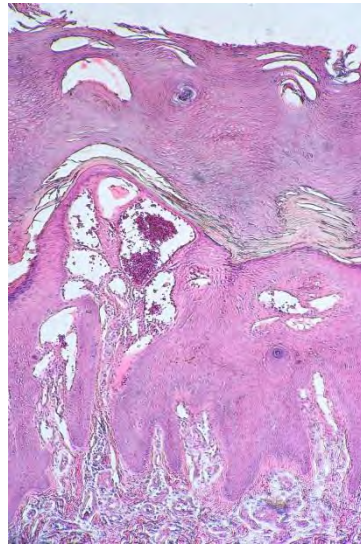
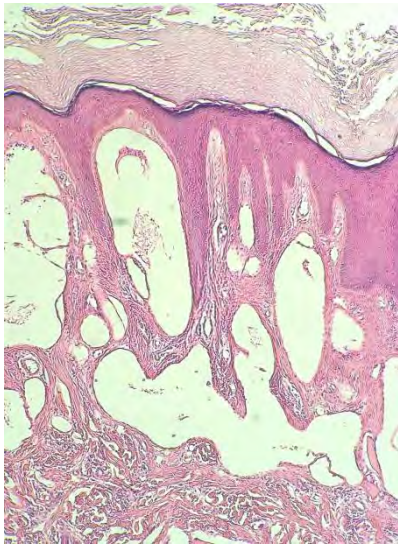
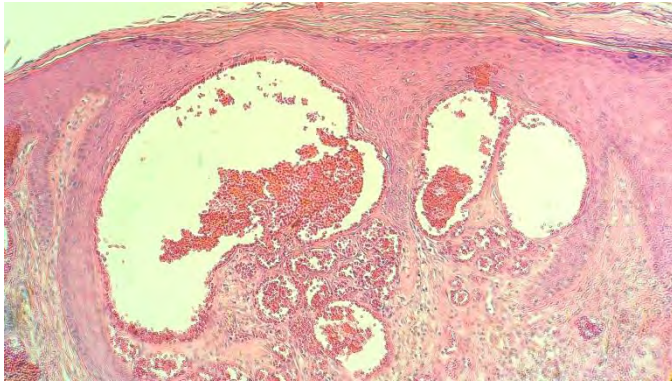
Zaballos y cols. estudiaron 257 casos, encontrando en 50% de los casos, seis estructuras dermatoscópicas: lagunas negras (94%), velo blanquecino (91%), eritema (69%), eritema periférico (53%), lagunas rojas (53%) y costras hemorrágicas (53%). Las lagunas negras exhibieron una sensibilidad de 93,8 % y una especificidad de 99,1%. Además, definieron los siguientes tres patrones principales de esta lesión: patrón 1 (84%), se compone de lagunas negras y velo blanquecino; patrón 2 (44%), muestra lagunas negras, velo blanquecino y eritema periférico; patrón 3 (53 %) con lagunas negras, velo blanquecino y costras hemorrágicas.¹¹

HISTOPATOLOGIA

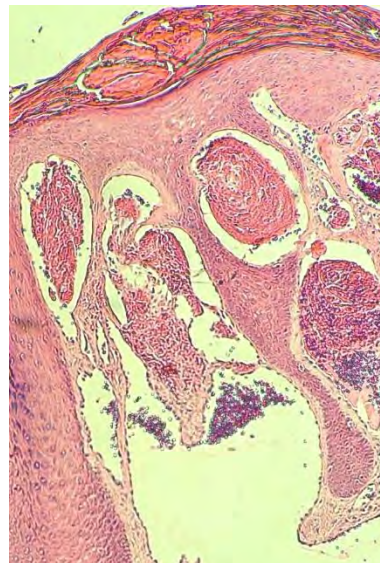
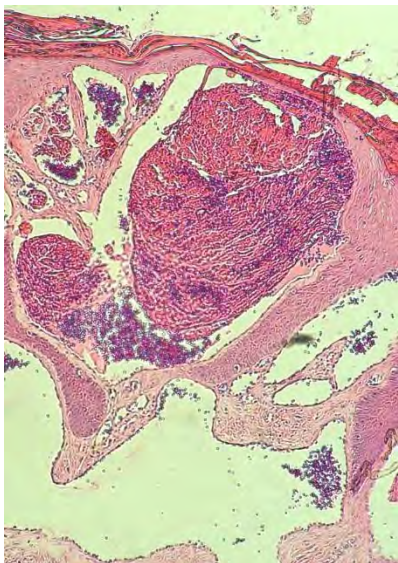
Histológicamente, todas las variantes de angioqueratoma son indistinguibles unas de otras por microscopía convencional, al presentar los mismos hallazgos.^{19,21}

Son lesiones vasculares que se definen histológicamente como uno o más vasos sanguíneos dilatados de paredes delgadas y de una sola hilera de células endoteliales situados a nivel subepidérmico, con reacción proliferativa epidérmica con capilares ectásicos en la dermis papilar. Los cambios epidérmicos en todas las formas de angioqueratoma son secundarios. A nivel de epidermis hay grados variables de hiperqueratosis. Existe acantosis irregular asociada de la epidermis con el alargamiento de la red de crestas que encierran parcial o totalmente los canales vasculares. (Figs. 1, 2,3 y 4)

ASPECTOS CLINICO-PATOLOGICOS DEL ANGIOQUERATOMA EN EL CENTRO DERMATOLOGICO "DR. LADISLAO DE LA PASCUA"



Puede formarse un collarete en los márgenes de las lesiones y existir trombosis de los vasos. (Figs. 5 y 6)



Ocasionalmente, se pueden presentar en dermis superficial por arriba de malformaciones vasculares profundas.^{2,21}

La hiperqueratosis suele faltar en los angioqueratomas de Fordyce, la enfermedad de Friedrich y en el angioqueratoma corporal difuso.²¹ En pacientes con enfermedad de Fabry, de acuerdo a los estudios ultraestructurales se han demostrado alteraciones de organelos citoplásmicos en células endoteliales, tal como vacuolización citoplásmica de células endoteliales arteriolares, células de músculo liso y los músculos erectores del pelo; pueden ser clave para el diagnóstico específico en secciones teñidas con hematoxilina y eosina. Sin embargo, la cantidad de glicolípidos en la piel es pequeña, por lo tanto, es extremadamente difícil detectarlo en tejidos preparados con tinciones de rutina. Las tinciones especiales como sudán negro B y PAS son útiles para distinguir dichos depósitos dentro de las vacuolas. En pacientes con enfermedad de Fabry no se limitan a lesiones de angioqueratoma sino que también se observan en la piel de apariencia normal. Por otro lado, el examen microscópico electrónico de la piel en la enfermedad de Fabry muestra grandes depósitos de lípidos electrodensos birrefringentes en células endoteliales, pericitos, fibroblastos, músculos erectores del pelo y en células secretoras, ductales y mioepiteliales de glándulas ecrinas, además se pueden observar en células endoteliales de vasos sanguíneos cutáneos sanos. Estos depósitos pueden mostrar una estructura lamelar característica, que no se observan en otros tipos de angioqueratomas o lesiones en casos de angioqueratoma corporal difuso sin anomalías enzimáticas. A estos últimos se les ha denominado "cuerpos de Zebra". La mejor técnica para detectar depósitos citoplasmáticos de material lipídico es la tinción de PAS en sección congelada combinada con formalina: el material de biopsia debe ser fijado con formalina regular y estar incluido en parafina. Sin la aplicación de alcohol, xileno y parafina, el material fijado con formalina se usa para secciones congeladas y posteriormente se tiñe con PAS, ya que, al evitar el alcohol y el xileno, los glucolípidos se conservan y pueden demostrarse de manera fiable con la tinción especial^{19,21}

Un angioqueratoma oral es histológicamente similar a su contraparte cutánea, la única diferencia es la presencia de paraqueratosis en la primera. Debido a la presencia de trombosis, un angioqueratoma puede confundirse con melanoma maligno. La epidermis superpuesta encierra los espacios vasculares parcial o completamente, a menudo con un collarete. A diferencia de un hemangioma, no hay proliferación endotelial capilar.²²

Los estudios inmunohistoquímicos han demostrado que la metaloproteinasa de matriz (MMP-9), se localiza en la epidermis justo debajo de la capa córnea, particularmente en las lesiones hiperqueratósicas de angioqueratoma circunscrito. La expresión de MMP-9 puede estar relacionado con los cambios hiperqueratósicos en la lesión.²

DIAGNOSTICO DIFERENCIAL

El diagnóstico clínico diferencial de angioqueratoma es con nevo melanocítico, nevo de Spitz, melanoma maligno, carcinoma basocelular pigmentado, queratosis seborreica, dermatofibroma y otras lesiones vasculares.¹⁰ El principal diagnóstico histológico diferencial debe realizarse con el hemangioma verrucoso.²³

La diferencia entre el hemangioma verrugoso y el angioqueratoma consiste en que en el primero es una lesión que afecta a dermis papilar, profunda y tejido celular subcutáneo, por lo que es imprescindible la realización de una biopsia de tejido profundo para obtener una visión total.²⁴

TRATAMIENTO

Las opciones de tratamiento para angioqueratomas incluyen crioterapia, electrocauterización, terapia con láser y extirpación quirúrgica. Las lesiones pequeñas pueden ser tratadas con diatermia, curetaje y electrocauterización, criocirugía y extirpación quirúrgica.

El tratamiento de lesiones grandes generalmente requiere la utilización de láser, ya que otras modalidades de terapia pueden producir grandes desfiguraciones.

Se han utilizado varios sistemas láser, incluyendo el de argón, CO₂, vapor de cobre, neodimio: Ytrio-aluminio-granate (Nd: YAG), el láser de colorante pulsado y la luz pulsada intensa. La vaporización rápida de las lesiones superficiales se ha logrado principalmente con el láser CO₂. Las ventajas de este método incluyen la aproximación más precisa en la profundidad, la velocidad operativa del procedimiento, la hemostasia durante el procedimiento y el mínimo dolor postoperatorio y edema. Con los sistemas de láser vascular no ablativos (láser de colorantes, láser de vapor de cobre, láser de argón pulsado y Q-switched Nd: YAG láser) o luz pulsada intensa, se requiere de varias sesiones debido a que la hiperqueratosis dificulta el acceso del láser a los vasos dérmicos superficiales. Los vasos sanguíneos pequeños remanentes podrían ser eliminados con un láser vascular específico, como el láser de colorante pulsado, láser de criptón o sistemas de luz de pulsada intensa.¹⁶

Debido a que el grado de penetración en la piel del pulso largo los láseres Nd: YAG son altos, pueden mejorar los angioqueratomas que cursan hiperqueratosis y las lesiones grandes dispuestas en un patrón difuso.²⁵

También se ha descrito la utilización de diferentes agentes de escleroterapia en lesiones vasculares. El oleato de etanolamina ha demostrado su utilidad al producir irritación, inflamación y fibrosis endotelial. Aunque esta sustancia puede generar hemólisis y falla renal en exposiciones sistémicas su perfil de seguridad es bueno cuando se utiliza de forma local, la incidencia de trombosis profunda y embolia pulmonar es baja. Se ha obtenido buena respuesta en una a dos sesiones de escleroterapia de este agente en angioqueratoma de Fordyce.²⁶

PROTOCOLO DE INVESTIGACION

1.-PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El angioqueratoma es una dermatosis poco frecuente que por su presentación suele confundirse con otras patologías, por lo que puede resultar un reto para el clínico realizar el diagnóstico presuntivo. Esto hace indispensable el estudio histológico para diferenciarlas de aquellas entidades que cursan con un aspecto morfológico clínico similar. Al ser una patología poco común son limitados los estudios en los que se describen las características clínicas e histológicas más frecuentes.

2.-JUSTIFICACION

No existen estudios clínico-histológicos de esta entidad en nuestro país. El Centro Dermatológico Dermatológico "Dr. Ladislao de la Pascua" es un centro de referencia de múltiples padecimientos de la piel por lo que es importante conocer las características clínico-histológicas en dicho periodo. Esta información nos dará un panorama general de la enfermedad en nuestro medio y permitirá generar una base de datos para futuras investigaciones.

3.-PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuáles son las características clínico-histológicas de los pacientes con el diagnóstico de angioqueratoma en el Centro Dermatológico "Dr. Ladislao de la Pascua" en el periodo de enero de 2006 a diciembre de 2017?

4.-OBJETIVO GENERAL

1.- Determinar las características clínico-histológicas del angioqueratoma respecto a las biopsias recibidas en el laboratorio de Dermatopatología del Centro Dermatológico "Dr. Ladislao de la Pascua" en el periodo comprendido entre enero de 2006 y diciembre de 2017.

4.1-OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- 1.- Determinar el número de casos de angioqueratoma en el periodo estudiado.
- 2.- Determinar datos sociodemográficos como edad y sexo.
- 3.- Identificar las características histológicas del angioqueratoma.
- 4.- Describir la topografía en los pacientes diagnosticados histológicamente como angioqueratoma.
- 5.- Determinar otros datos de interés como el diagnóstico de envío y tiempo de evolución.

5.-MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño:

Se realizará un estudio transversal, retrospectivo, con muestreo no probabilístico de tipo casos consecutivos, revisando todas las biopsias enviadas al laboratorio de dermatopatología del Centro Dermatológico "Dr. Ladislao de la Pascua", en el periodo comprendido entre enero de 2006 y diciembre de 2017 con diagnóstico final histológico de Angioqueratoma.

Criterios de inclusión:

Casos registrados en laboratorio de Dermatopatología con resultado histopatológico de Angioqueratoma durante el periodo comprendido entre enero de 2006 y diciembre de 2017.

Criterios de exclusión:

Casos cuyo resultado histopatológico no corresponda a Angioqueratoma durante el periodo ya establecido.

Reportes histopatológicos de Angioqueratoma sin datos clínicos de la pieza enviada.

Diagnóstico histológico únicamente de compatibilidad.

Definición de las variables

1. Variables socio-demográficas

Variable	Definición Conceptual	Definición operacional	Indicadores	Atributos	Nivel de Medición
Sexo	Conjunto de características biológicas que definen a una persona como hombre o mujer	El dato se registrará en base a las características biológicas y se corroborará con lo registrado en el expediente clínico		-Femenino -Masculino	Cualitativa Nominal
Edad	Tiempo transcurrido desde el nacimiento del paciente hasta el día de la evaluación como parte del estudio	Se registrará la edad de acuerdo a lo registrado en el expediente Clínico		-Años	Cuantitativa Razón

2. Variables clínicas

Tiempo de evolución	Tiempo desde el inicio de los síntomas hasta el momento de la elaboración de la historia clínica.	Resultará de calcular el tiempo transcurrido desde el año de inicio de los síntomas hasta la elaboración de la historia clínica para el expediente clínico.	Fecha de inicio de síntomas Fecha de primera consulta	Número de años	Cuantitativa Nominal
Topografía	Sitio anatómico referido del cuerpo	Se obtendrá de los datos recabados en el expediente clínico	Sitio anatómico	Cabeza Cuello Tronco Extremidades superiores Extremidades inferiores	Cualitativa Nominal
Diagnóstico de envío	Enfermedad probable determinada por el dermatólogo clínico enviada al servicio de Dermatopatología	Se revisarán los datos del expediente clínico		Angioqueratoma Hemangioma verrugoso	Cualitativa Nominal

DESCRIPCION GENERAL DEL ESTUDIO

Se analizará el total de biopsias registradas dentro de este periodo para determinar el número casos de angioqueratoma. Se buscará en todas las libretas de registro del servicio de dermatopatología del Centro Dermatológico Pascua, los pacientes en los que se haya hecho el diagnóstico histológico de angioqueratoma entre los años 2006 y 2017. Se buscarán las laminillas correspondientes en el archivo del mismo servicio. Las laminillas serán revisadas por el investigador y el asesor para confirmar el diagnóstico de angioqueratoma y se buscarán los hallazgos presentes en cada una, con el fin de hacer un concentrado por medio de tablas. La información clínica se obtendrá del expediente clínico electrónico y de la solicitud de biopsia. Se registrarán los datos clínicos, la edad, sexo, tiempo de evolución, topografía y diagnóstico de envío. Desde el punto de vista histológico, se registrarán la presencia de hiperqueratosis, acantosis, vasos capilares y linfáticos dilatados y congestionados en dermis superficial, presencia y calidad del infiltrado inflamatorio.

ASPECTOS CLINICO-PATOLOGICOS DEL ANGIOQUERATOMA EN EL CENTRO DERMATOLOGICO "DR. LADISLAO DE LA PASCUA"

Variable	Definición Conceptual	Definición operacional	Atributos	Nivel de Medición
Hiperqueratosis	Capa cornea con aumento de su grosor	Se revisarán las laminillas de los pacientes con diagnostico histológico de Angioqueratoma	Ausente/Presente	Cualitativa Nominal
Ortoqueratosis	Células de la capa cornea sin núcleo	Se revisarán las laminillas de los pacientes con diagnostico histológico de Angioqueratoma	Ausente/Presente	Cualitativa Nominal
Paraqueratosis	Células de la capa cornea con núcleo	Se revisarán las laminillas de los pacientes con diagnostico histológico de Angioqueratoma	Ausente/Presente	Cualitativa Nominal
Acantosis	Aumento en el número de células del estrato espinoso	Se revisarán las laminillas de los pacientes con diagnostico histológico de Angioqueratoma	Ausente/ Presente	Cualitativa Nominal
Vasos capilares dilatados y congestionados	Presencia de vasos sanguíneos capilares	Se revisarán las laminillas de los pacientes con diagnostico	Ausente/ Presente	Cualitativa Nominal

ASPECTOS CLINICO-PATOLOGICOS DEL ANGIOQUERATOMA EN EL CENTRO DERMATOLOGICO "DR. LADISLAO DE LA PASCUA"

	con aumento en su diámetro y presencia de eritrocitos abundantes en la luz del mismo	histológico de Angioqueratoma		
Vasos linfáticos dilatados	Presencia de vasos linfáticos con aumento en su diámetro y presencia de material linfático en la luz del mismo	Se revisarán las laminillas de aquellos pacientes con diagnostico histológico de Angioqueratoma	Ausente/ Presente	Cualitativa Nominal
Infiltrado inflamatorio	Presencia de células inflamatorias	Se revisarán las laminillas de aquellos pacientes con diagnostico histológico de Angioqueratoma	Ausente/ Presente	Nominal
Tipo y disposición del infiltrado	Elementos celulares presentes en el tejido	Se revisarán las laminillas de aquellos pacientes con diagnostico	Leve, moderado o denso. Focal y difuso Linfocitos,	Nominal

	en una cantidad mayor a la normal	histológico de Angioqueratoma	Histiocitos, Neutrófilos	
--	--	----------------------------------	-----------------------------	--

RECURSOS

Humanos

Doctor José Alberto Ramos Garibay
Doctora Gisela Navarrete Franco
Doctora Martha Alejandra Morales Sánchez
Doctor Fabio Iván Anzueto Sánchez

Físicos

Instalaciones del Centro Dermatológico Dr. Ladislao de la Pascua,
expediente electrónico.

Materiales

-Expedientes
-Computadora personal
-Microscopio de luz

Financiamiento

- No se requiere
- Los gastos serán absorbidos por los investigadores.

CONSIDERACIONES ÉTICAS

Al ser un estudio retrospectivo y descriptivo, no se revelarán los nombres ni demás datos personales de los pacientes estudiados, ni de sus familiares.

RESULTADOS

Se revisaron 22 expedientes con diagnostico final histológico de Angioqueratoma, uno de los cuales cuenta con 2 estudios histológicos por lo que se muestra un total de 23 estudios histológicos.

1.- Cantidad de pacientes estudiados.

El mayor número de pacientes observados en el periodo del estudio fue en 2017 con 6 casos.

(Tabla 1)

Descripción	Casos n=22	%
2006	1	4.5%
2007	1	4.5%
2008	1	4.5%
2009	0	0%
2010	1	4.5%
2011	2	9%
2012	1	4.5%
2013	2	9%
2014	1	4.5%
2015	2	9%
2016	4	18%
2017	6	28%
Total	22	100%

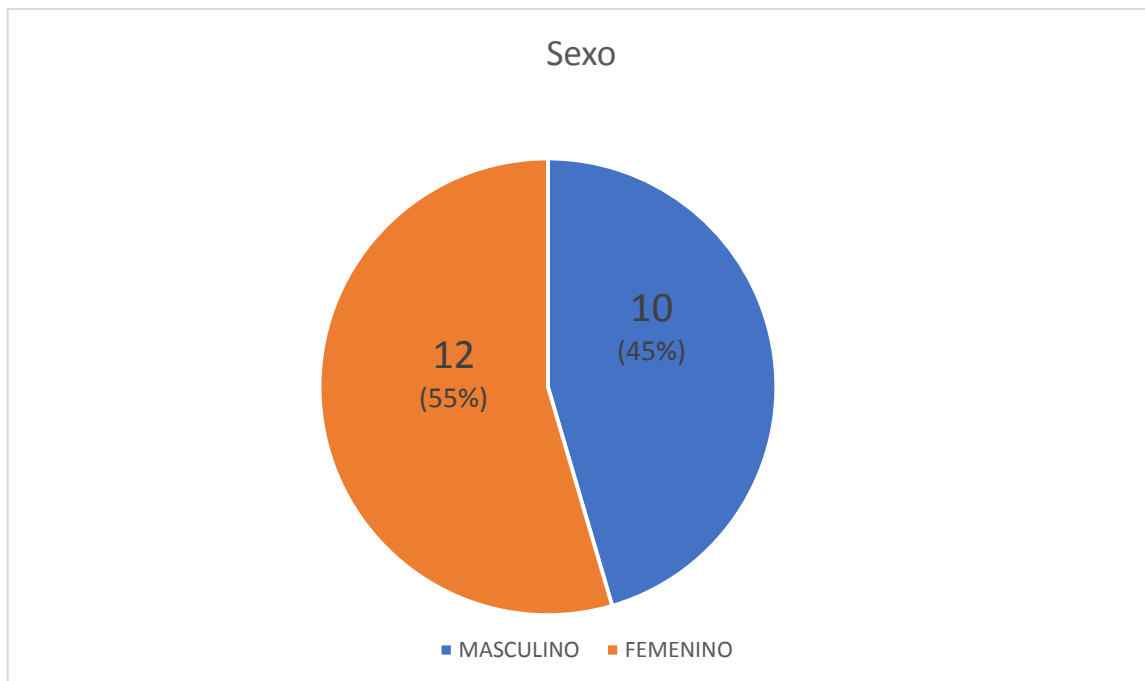
2.- Sexo

Hubo un ligero predominio en el sexo femenino con 12 casos (55%).

(Tabla 2)

Descripción	Casos n=22	%
Femenino	12	55%
Masculino	10	45%
Total	22	100%

Grafica 1.-



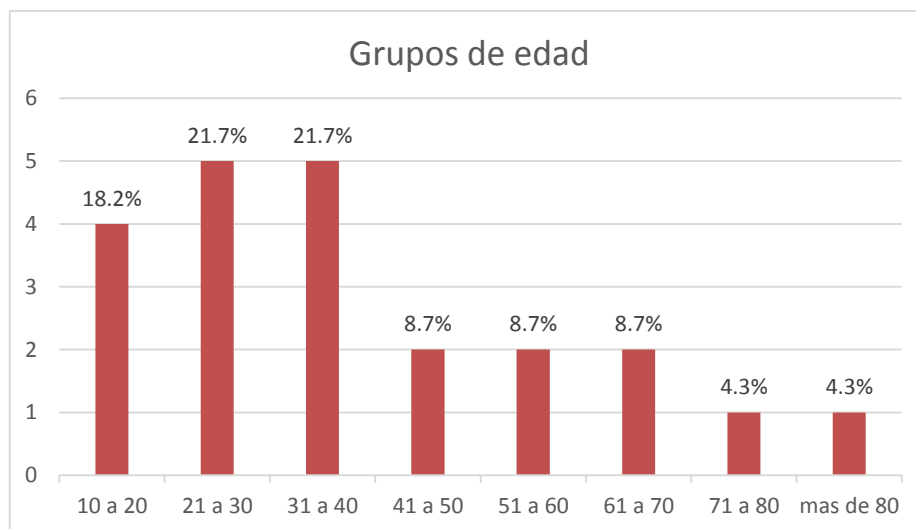
3.- Edad

El grupo etario más afectado se ubicó entre los 21 y los 40 años. (10 casos=45.4%)

(Tabla 3)

	Casos n=22	%
10 a 20	4	18.2%
21 a 30	5	22.7%
31 a 40	5	22.7%
41 a 50	2	9.1%
51 a 60	2	9.1%
61 a 70	2	9.1%
71 a 80	1	4.5%
> 80	1	4.5%
Total	22	100%

Grafica 2.-



4.- Características histológicas

4.1.- Se encontró hiperqueratosis en 21 muestras (91%)

(Tabla 4)

n=23

Descripción	Presente	Ausente
Hiperqueratosis	21 (91%)	2 (9%)

El tipo de hiperqueratosis principal fue de tipo ortoqueratósica en 15 casos (71%)
(Figs. 7 y 8)

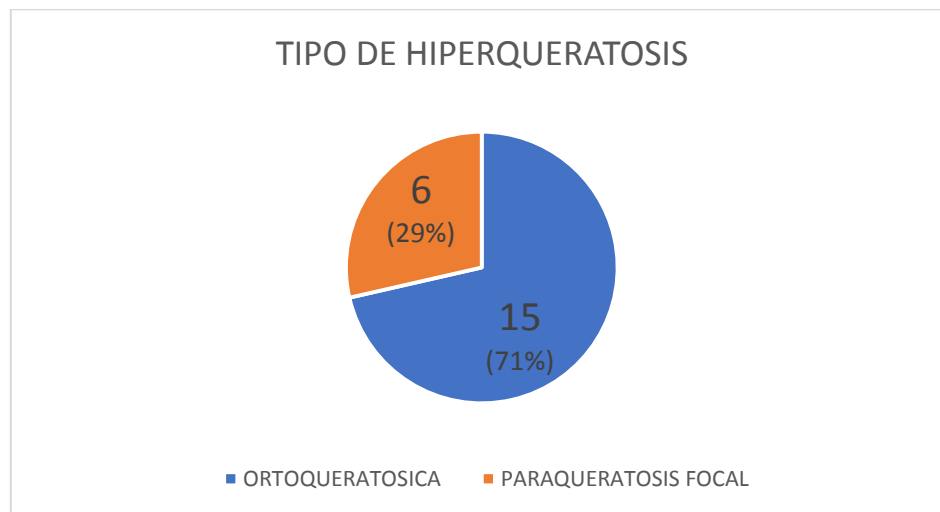


(Tabla 5)

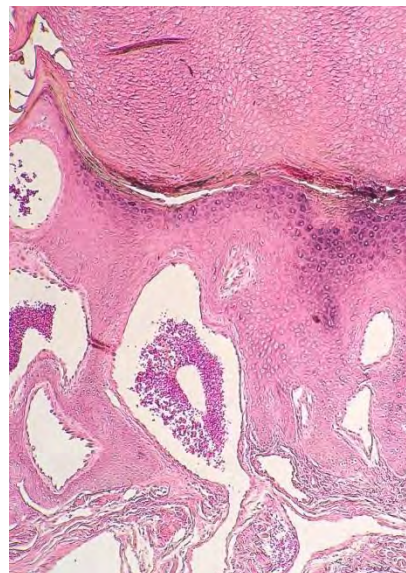
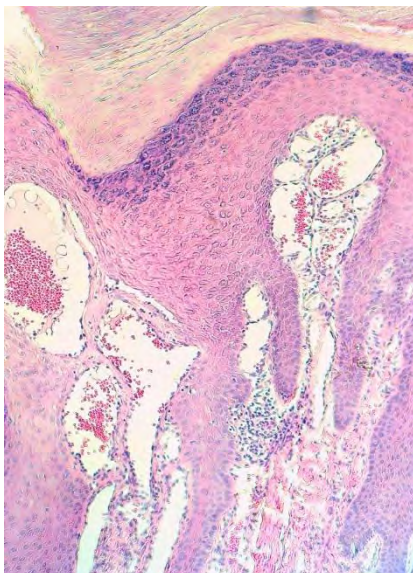
n=21

Descripción (Tipo de hiperqueratosis)	Ortoqueratosis	Paraqueratosis focal
Casos	15 (71%)	6 (29%)

Grafica 3.-



4.2.- En 20 casos hubo acantosis (86%) (Figs. 9 y 10).

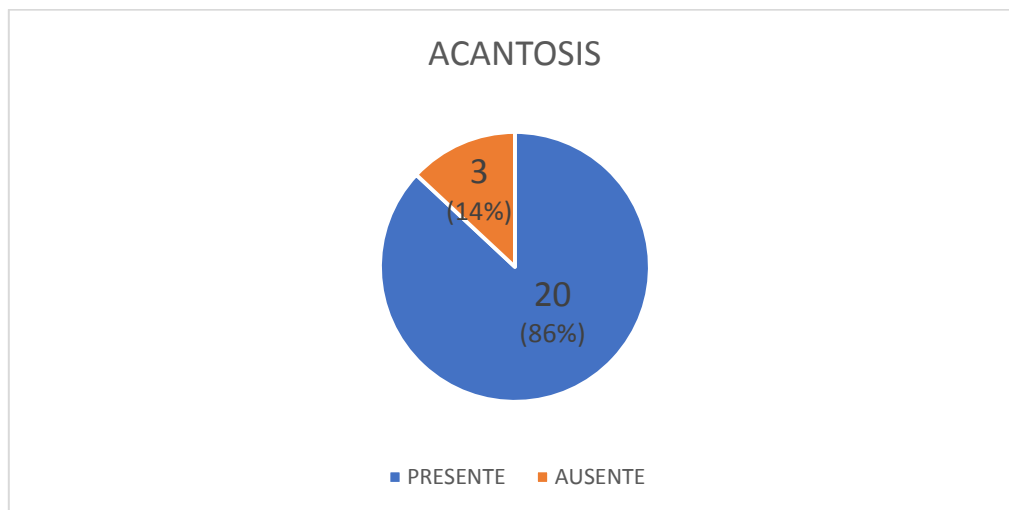


(Tabla 6)

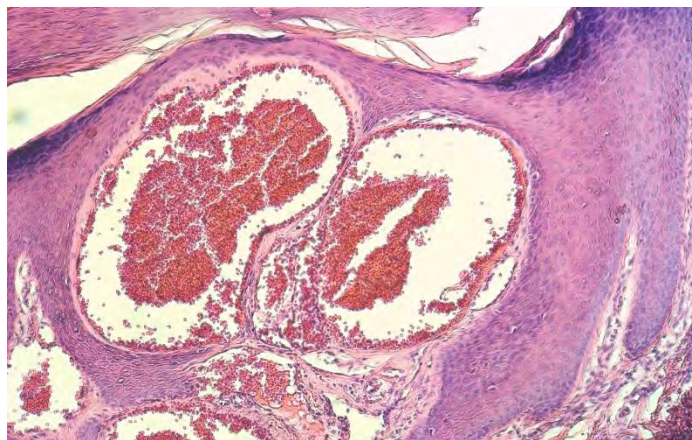
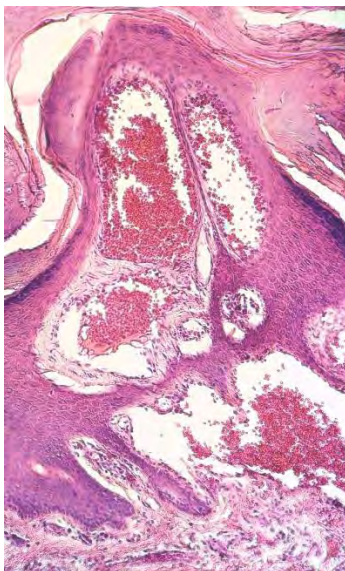
n=23

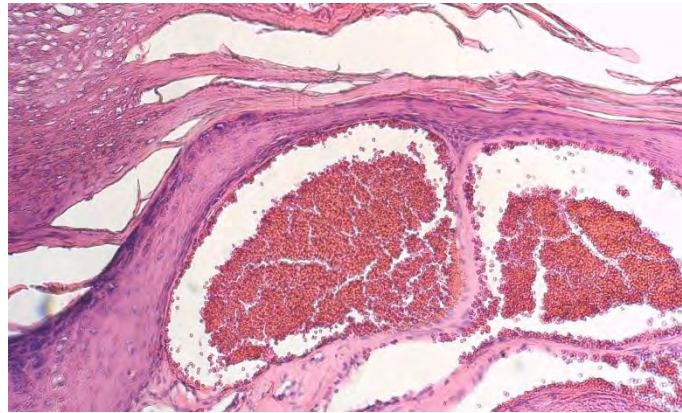
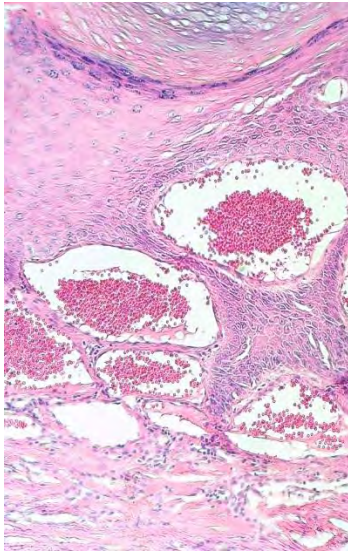
Descripción	Presente	Ausente
Acantosis	20 (86%)	3 (14%)

Grafica 4.-



4.3.- Las 23 piezas histológicas mostraron vasos neoformados, dilatados y congestionados en la dermis superficial (Figs. 11,12,13 y 14)



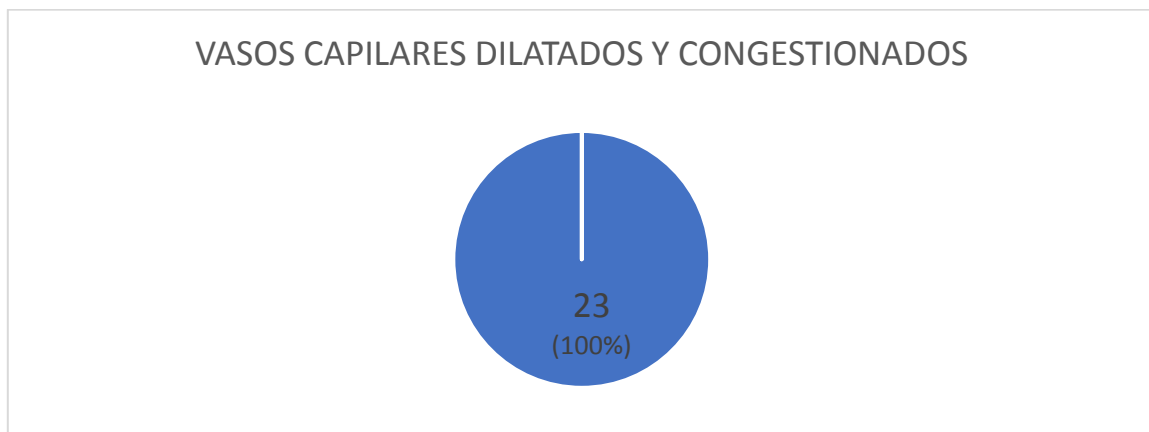


(Tabla 7)

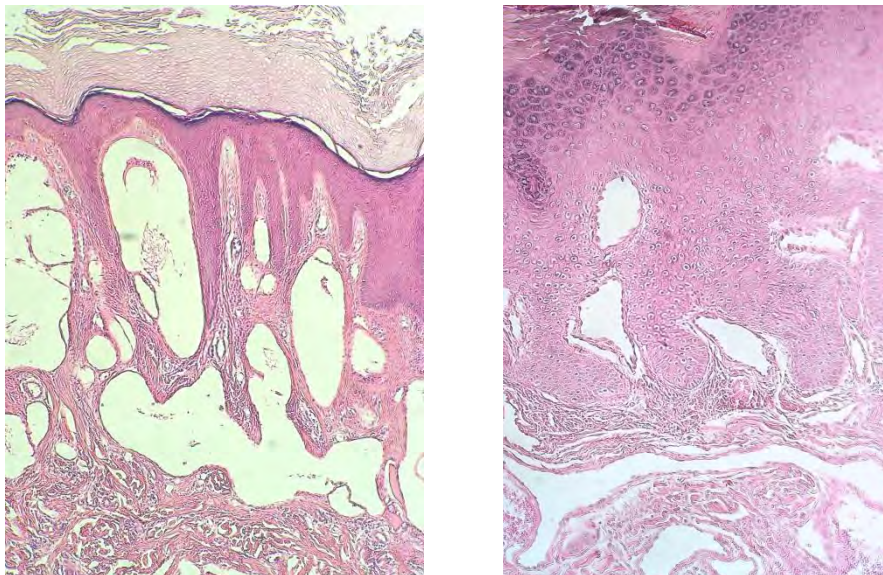
n=23

Descripción	Presente	Ausente
Vasos capilares neoformados, dilatados y congestionados en dermis superficial	23 (100%)	0 (0%)

Grafica 5.-



4.4.- Se observaron 15 piezas histológicas (65%) con escasos vasos linfáticos dilatados y congestionados. (Figs. 15 y 16)

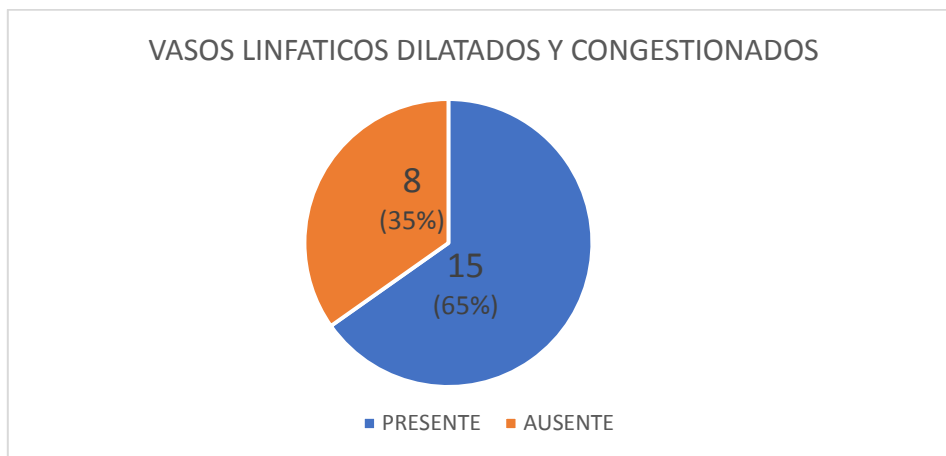


(Tabla 8)

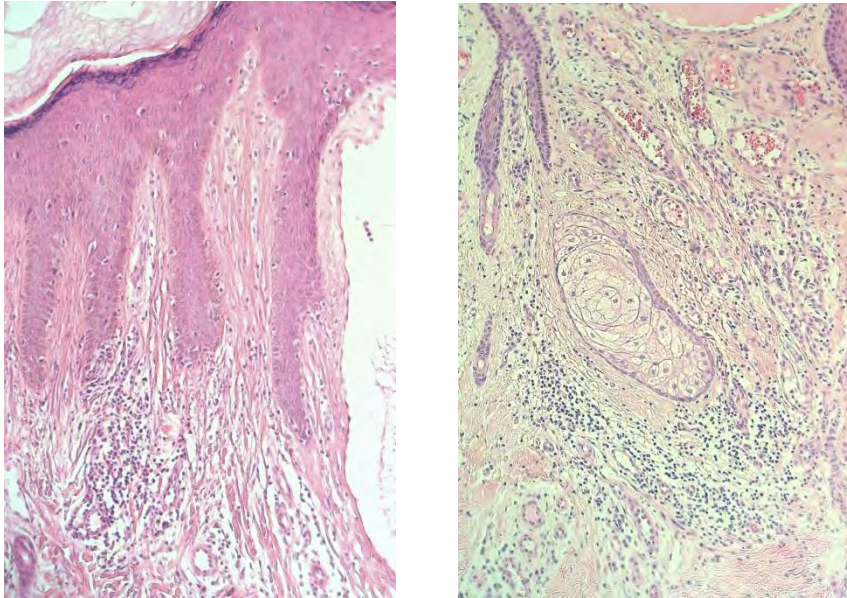
n=23

Descripción	Presente	Ausente
Vasos linfáticos dilatados y congestionados	15 (65%)	8 (35%)

Grafica 6.-



4.5.- Todas las muestras presentaron infiltrado inflamatorio en la dermis. (Figs.17 y 18)



(Tabla 9)

n=23

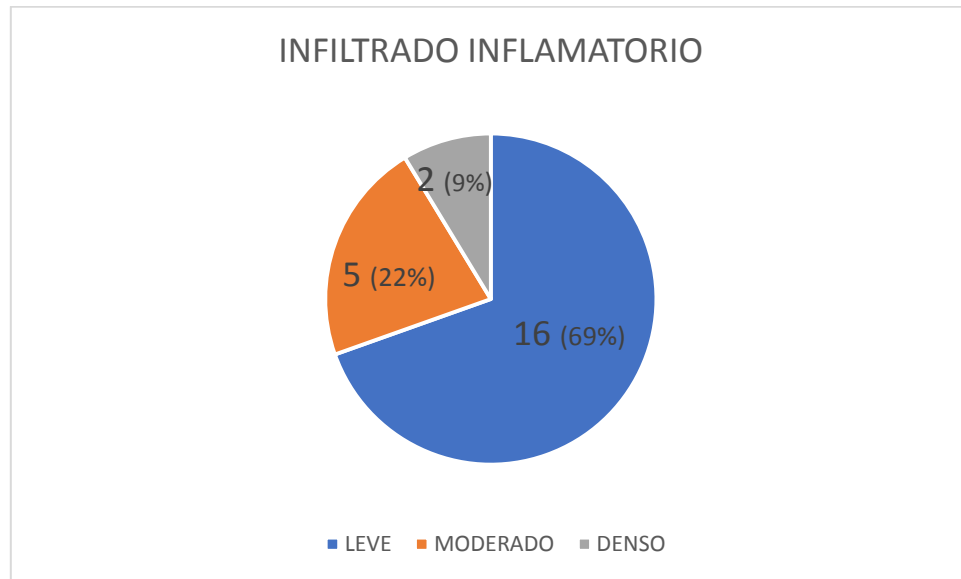
Descripción	Presente	Ausente
Infiltrado inflamatorio	23 (100%)	0 (0%)

(Tabla 10)

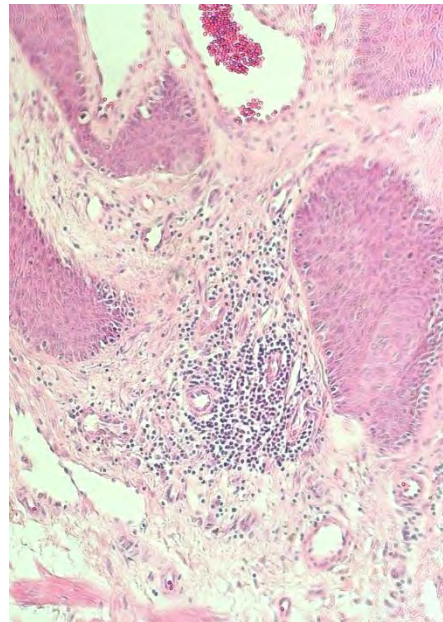
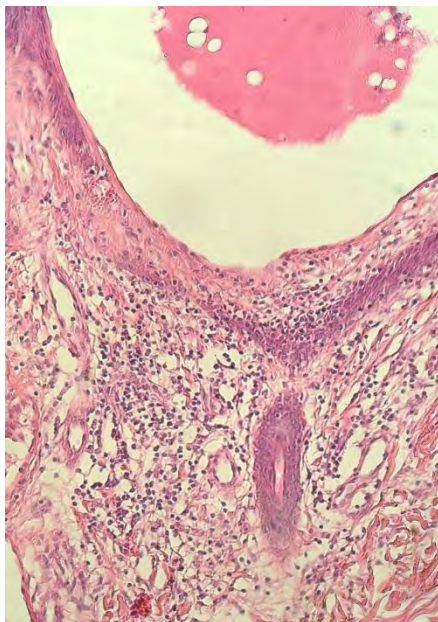
n=23

Descripción	Leve	Moderado	Denso
Calidad del infiltrado	16 (69%)	5 (22%)	2(9%)

Grafica 7.-



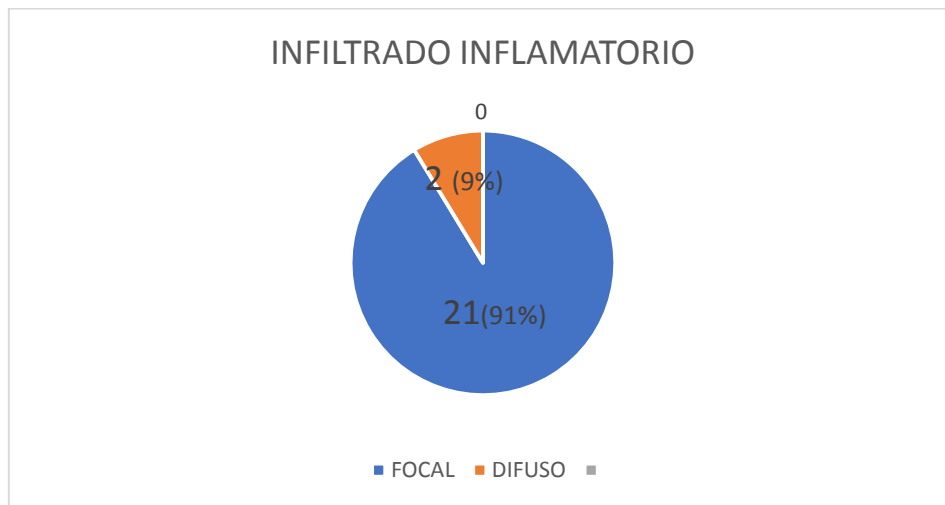
4.6.- La disposición del infiltrado fue principalmente focal (91%). (Figs. 19 y 20)



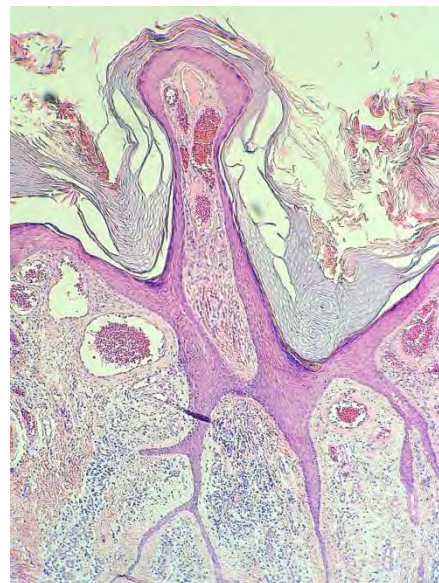
(Tabla 11)

Descripción	Focal	Difuso
Disposición del infiltrado	21 (91%)	2(9%)

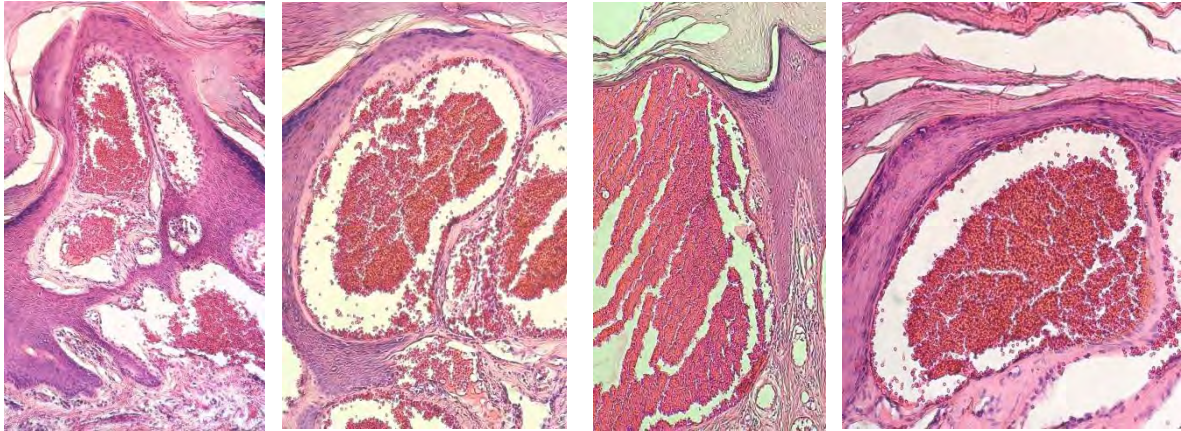
Grafica 8.-



Vale la pena mencionar también que, en varios casos observamos distintos grados de papilomatosis (figs. 21 y 22)



Además, en todos los casos revisados, la epidermis que está por encima de las papilas se encuentra ostensiblemente atrófica; un dato que usualmente no está descrito en la literatura. Estos hallazgos dan la impresión de que los vasos tan dilatados y congestionados provocan aplanamiento de los procesos interpapilares. (Figs. 23, 24, 25 y 26)



5.- Topografía

Las extremidades inferiores fueron las principalmente afectadas con 11 casos (39.3%).

(Tabla 12)

Descripción	n=22	%
Cabeza	1	3.5%
Tronco	8 <ul style="list-style-type: none"> • Tórax anterior (4) • Tórax posterior (1) • Abdomen (1) • Región glútea (1) • Región genital (1) 	28.6%

Extremidades superiores	8 <ul style="list-style-type: none"> • Antebrazo (4) • Palma (2) • Falange (2) 	28.6%
Extremidades inferiores	11 <ul style="list-style-type: none"> • Muslo (5) • Pierna (3) • Pie (3) 	39.3%
Total	28	100%

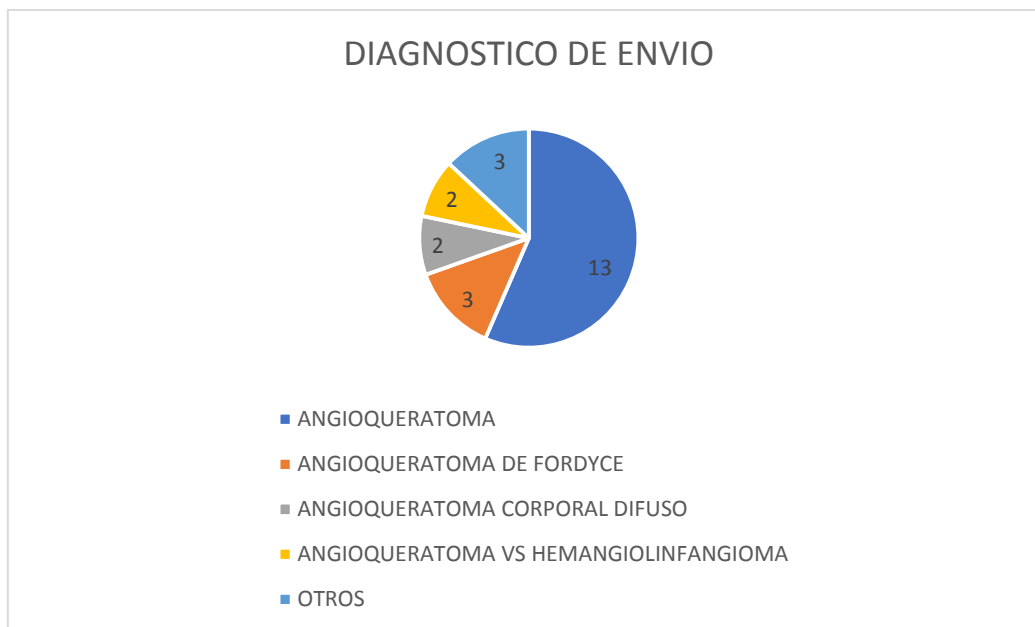
6.- Diagnostico de envío

El diagnóstico clínico de envío fue de angioqueratoma en 20 casos (88%).

(Tabla 13)

Descripción	n=23	%
Angioqueratoma	13	57%
Angioqueratoma de Fordyce	3	13%
Angioqueratoma corporal difuso	2	9%
Angioqueratoma vs Hemangiolinfangioma	2	9%
Otros	3	12%
Total	23	100%

Grafica 9.-



7.- Tiempo de evolución

El tiempo de evolución más corto fue menor a 1 año y el más largo fue de 6.

(Tabla 14)

Descripción	n=22
Sin datos	7
Menor a 1 año	2
1 año	6
2 año	2
3 años	1
4 años	1
5 años	2
6 años	1

Grafica 10.-



DISCUSION

El angioqueratoma es una patología poco frecuente y existen pocos estudios científicos enfocados en la descripción clinico-histologica de una serie grande de pacientes. La mayoría de las publicaciones corresponden a reportes de caso y revisión de la literatura. En nuestro estudio hubo un ligero predominio en el sexo femenino, contrario a lo encontrado en la bibliografía. Respecto a la edad vimos que se presenta en edades tempranas de la vida, alcanzando un pico máximo entre la segunda y la cuarta década, en contraste con lo señalado anteriormente en donde se hace referencia que la prevalencia se incrementa en personas de edad avanzada. La topografía más afectada fueron las extremidades, tanto superiores como inferiores, que en conjunto representan casi el 70% de los casos que estudiamos, lo que difiere con lo publicado en la mayoría de los artículos donde se señala que el área genital es la región más afectada, esto debido a que el angioqueratoma de Fordyce se considera la variedad más frecuente. Los hallazgos histológicos encontrados principalmente fueron la hiperqueratosis ortoqueratosica, acantosis y vasos capilares neoformados, dilatados y congestionados, los que han sido considerados clásicamente como características indispensables para el diagnóstico histológico de angioqueratoma. Algunos casos presentaron escasos vasos linfáticos dilatados y congestionados, lo cual consideramos un hallazgo secundario. El infiltrado inflamatorio estuvo presente en todos los casos y a pesar de que esto no ha sido tomado en cuenta anteriormente debemos señalar que se presenta en diversas patologías tumorales como respuesta inflamatoria muchas veces secundaria a traumatismo, tratamientos tópicos o incluso como parte de la activación inmunitaria del paciente. El diagnóstico de envío para su estudio histológico fue de angioqueratoma en más del 85% de los casos, lo que nos traduce que la mayoría de las veces se sospechó de este diagnóstico inicialmente desde el punto de vista clínico. A pesar de esto, la forma clínica solo fue especificada en el expediente en el 22% de los casos. Solo hubo un caso de angioqueratoma asociado a enfermedad de Fabry, lo que nos confirma lo raro de esta enfermedad sistémica.

La mayoría de los estudios señalan que el tiempo de evolución de la enfermedad suele ser largo, sin embargo, en nuestro trabajo más del 50% de los pacientes en donde se pudo obtener este dato presentaron un tiempo de evolución menor a 2 años.

CONCLUSIONES

Acorde a nuestros objetivos, determinamos que el angioqueratoma es una lesión poco frecuente en el Centro Dermatológico Pascua, que afecta principalmente al sexo femenino. Los hallazgos histológicos fueron similares a los descritos en la literatura; sin embargo, nosotros hacemos énfasis en que los casos estudiados mostraron una importante atrofia de la epidermis que reviste a las papilas, mientras que el resto permanece acantósica. Este dato no ha sido mencionado en la literatura. Por lo que pensamos que forme también parte de los cambios histológicos de esta entidad. La asociación con enfermedad de Fabry es todavía menos frecuente, demostrado en el único paciente de nuestra casuística. Concluimos que es necesario diferenciarlo de otras lesiones debido a que el tratamiento puede ser distinto. A saber: neoplasias malignas como Carcinoma Epidermoide, tumoraciones como queratosis seborreicas traumatizadas, lesiones virales como verrugas y otras neoformaciones de origen vascular.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Mibelli V. Di una nuova forma di cheratosi "angiocheratoma". *G Ital Dermatol Venereol.* 1889; 30:285-301.
- 2.- Patigaroo SA, Khan NA, Manzoor S, Gupta N, Jain P, Shakeel M. Isolated multiple angiokeratoma of tongue -A case report and review of literature-. *Int J Pediatr Otorhinolaryngology.* 2012; 7:126–128.
- 3.- Garrido-Ríos AA, Sánchez-Velicia L, Marino-Harrison JM, Torrero-Atón MV, Miranda-Romero A. Hemangioma verrugoso. Estudio histopatológico y radiológico. *Actas Dermosifiliogr.* 2008; 99:723-726.
- 4.- Peña-Chacón AJ, Zambada-Sentíes C, Irineo AB, Cuetos-Martínez C. Enfermedad de Fabry (1 parte). *Bol Med.* 2004;1:3-7
- 5.- Peralta I, Risoglio N, Azcurra Z. Enfermedad de Fabry-Anderson Angioqueratomas. Acroparestesias. *Arch. Argent. Dermatol.* 2007; 58:65-8.
- 6.- Bhagan LB, Knaus JV. Concurrent diagnosis of vulvar angiokeratoma with recurrent squamous cell carcinoma after radical vulvectomy and radiation therapy. *Gynecol Oncol Case Rep.* 2012;2(3):80–2.
- 7.- Chowdappa V, Narasimha A, Bhat A, Masamatti SS. Solitary Angiokeratoma: Report of Two Uncommon Cases. *J Clin Diagn Res.* 2015;9(5): WD01-2. doi: 10.7860/JCDR/2015/12163.5946.
- 8.- Zampetti A, Orteu CH, Antuzzi D, Bongiorno MR, Manco S, Gnarra M, et al. Angiokeratoma: decision-making aid for the diagnosis of Fabry disease. *Br J Dermatol.* 2012;166(4):712-20. doi: 10.1111/j.1365-2133.2012.10742.x.
- 9.- García-Trabanino R, Badilla-Porras R, Carazo K, Courville K, de Luna E, Lemus P. et al. Consenso del Grupo Centroamericano y del Caribe para el Estudio y Tratamiento de la Enfermedad de Fabry. *Nefrol Latinoam.* 2017;14(1):27–38.
- 10.- Cevallos-Riva LK, Sáenz-Anduaga E, Pancorbo-Mendoza J, Thomas-Gavelán E, Antonio-Travezán PS. Angioqueratoma solitario: reporte de dos casos, características dermatoscópicas y revisión bibliográfica. *Dermatol Perú.* 2014;24(1):51-5.

- 11.- Zaballos P, Daufí C, Puig S, Argenziano G, Moreno-Ramírez D, Cabo H. et al. Dermoscopy of solitary angiokeratomas: a morphological study. *Arch Dermatol*. 2007;143(3):318-25.
- 12.- Piqué-Duran E, Pérez-Cejudo JA, Cameselle-Martínez D, García-Vázquez O. Angioqueratoma de Fordyce unilateral. *Actas Dermosifiliogr*. 2013;104(2):163-172.
- 13.- Espinel-Vazquez ML, Martín-Jaramillo JA, Contreras-Steysls M, Vazquez-Navarret S. Forma cutánea de angioqueratoma corporis diffusum: descripción de un caso. *Piel*. 2014;29:280-2.
- 14.- Pianezza ML, Singh D, Van Der Kwast T, Jarvi K. Rare case of recurrent angiokeratoma of Fordyce on penile shaft. *Urology*. 2006;68(4): 891.e1-3.
- 15.-Jimenez F. y cols. Angioqueratoma de Fordyce. *Rev Cent Dermatol Pascua*. 2008; 17 (3): 92-95.
- 16.- Yiğiter M, Arda IS, Tosun E, Çelik M, Hiçsönmez A. Angiokeratoma of clitoris: a rare lesion in an adolescent girl. *Urology*. 2008;71(4):604-6.
- 17.- del Pozo J, Fonseca E. Angiokeratoma circumscriptum naeviforme: successful treatment with carbon-dioxide laser vaporization. *Dermatol Surg* 2005;31(2):232-6.
- 18.- Requena L, Sanguenza OP. Cutaneous vascular anomalies. Part I. Hamartomas, malformations, and dilation of preexisting vessels. *J Am Acad Dermatol*. 1997;37(4):523–49; quiz 549–52.
- 19.- Sommer S, Merchant WJ, Sheehan-Dare R. Severe predominantly acral variant of angiokeratoma of Mibelli: response to long-pulse Nd:YAG (1064 nm) laser treatment. *J Am Acad Dermatol*. 2001;45(5):764–6.
- 20.- Leung CS, Jordan RCK. Solitary angiokeratoma of the oral cavity. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 1997;84:51–3.
- 21.- Requena L, Kutzner H. Angiokeratomas. In: Requena L, Kutzner H. Cutaneous soft tissue tumors. 1st ed. Philadelphia: Wolters Kluwer Health; 2014:387-94.

- 22.- Erkal EY, Karabey MS, Vural C, Mutluc F, Aksua G, Sarper B. et al. Solitary angiokeratoma of the tongue in an adult patient treated with intensity modulated radiation therapy. *Am J Otolaryngol.* 2013;34(5):582-5.
- 23.- Cruces MJ, De la Torre C. Multiple eruptive verrucous hemangiomas: a variant of multiple hemangiomatosis. *Dermatologica.* 1985;171(2):106-1.
- 24.-Nagarajan K, Banushree CS: Usefulness of MRI in delineation of dermal and subcutaneous verrucous hemangioma. *Indian J Dermatol.* 2015;60: 525
- 25.-Ozdemir M, Baysal I, Engin B, Ozdemir S. Treatment of angiokeratoma of Fordyce with long-pulse neodymium-doped yttrium aluminium garnet laser. *Dermatol Surg.* 2009;35(1):92-7.
- 26.- Seo SH, Chin HW, Sung HW. Angiokeratoma of Fordyce treated with 0.5% ethanolamine oleate or 0.25% sodium tetradecyl sulfate. *Dermatol Surg.* 2010;36(10):1634–7.