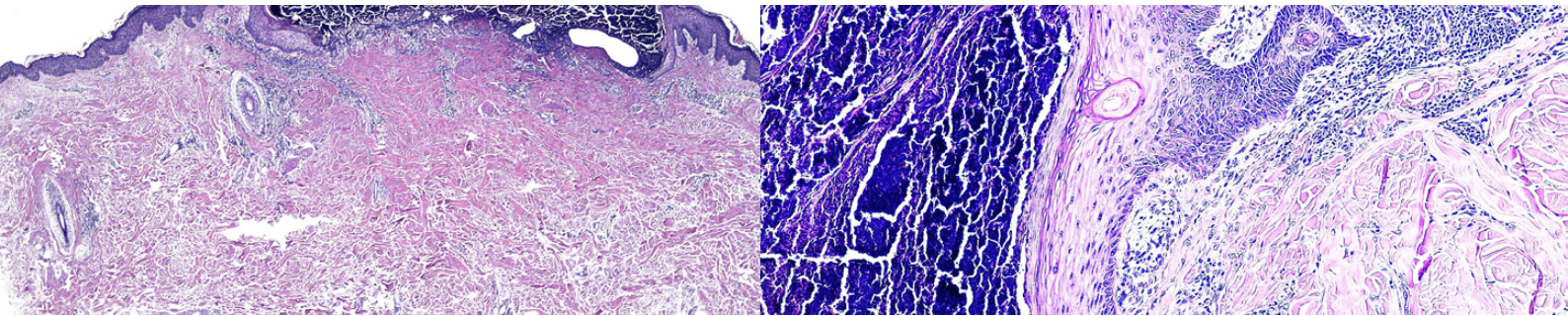




EDITORIAL

Enseñar lo que sabemos y algo más.
Teaching what we know and more.

ARTÍCULO DE REVISIÓN / REVIEW ARTICLE

Metformina. Su uso en dermatología. Pequeña
revisión bibliográfica al respecto.
*Metformin. Its use in dermatology. Small
bibliographic review on the subject.*

CASOS CLÍNICOS / CASE REPORTS

Enfermedad de Kyrle en un paciente de 57 años.
Kyrle's Disease in a 57-year-old patient.

Carcinoma de Células Escamosas de Vulva:
Reporte de un caso.
Squamous Cell Carcinoma of the vulva: Case report.

Granuloma Anular Diseminado: Reporte de caso
y revisión de la literatura.
*Disseminated Granuloma Annulare:
Case report and review of the literature.*

CASOS CLÍNICOS / CASE REPORTS

Síndrome de HAIR-AN. Reporte de un caso y
revisión de la literatura.
*HAIR-AN syndrome. Case report and literature
review.*

Atrofoderma Lineal de Moulin.
Linear Atrophoderma of Moulin.

DERMATOLOGÍA EN IMÁGENES / IMAGES IN DERMATOLOGY

Epidermolisis ampollar.
Epidermolysis bullosa.

Oniscoquicia.
Onychosquicia.



MAXIDERM®

Desonide (Prednacinolona)

¡Versatilidad que restaura!

Nuevas presentaciones

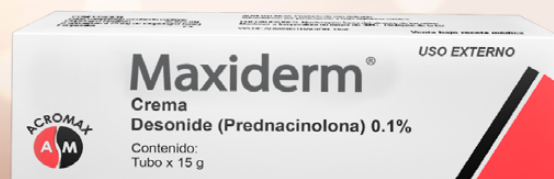
Espuma X 50 g



Emulsión X 120 mL



Crema x 15 g



Venta bajo
receta médica



Disponible en todas
las farmacias del país



Su salud nos mueve

ENDOCARE

RENEWAL

MÁXIMA EFICACIA R

NUEVO RETINOL PURO EN MICROESPONJAS

RENUEVA • RETEXTURIZA • REJUVENECE

Sérum de textura
anhidra

Reducción visible
de arrugas finas

Mejora la textura de
la piel (más lisa y suave)

Reducción de las
manchas de la edad

Mejora la apariencia
y luminosidad de la piel



Retinol puro
al 0,2%



Pilexil®

Previene & **Detiene**

LA CAÍDA DEL CABELLO EN

Hombres y Mujeres

Si probaste
de todo para
detener
la caída
del cabello

Es porque
no probaste
Pilexil®



Controla el exceso
de grasa del cuero
cabelludo.

Aporta vitaminas y
minerales esenciales
para el mantenimiento y
correcto fortalecimiento
y crecimiento del
cabello.

Fortalece el folículo,
da fuerza y vigor a la
hebra capilar.

Pilexil previene y
detiene la caída del
cabello **sin efectos
secundarios**

Engrosa el cabello
haciéndolo más
fuerte.

Mejora la circulación
sanguínea para que
las vitaminas y
nutrientes lleguen al
folículo.

Hay un
UMBRELLA
para cada tipo de piel



PROTECTORES SOLARES 
Umbrella

EL PESO NO IMPORTA

BIENVENIDOS AL
MUNDO BILAXTEN

DÍGALE ADIÓS A LA
DOSIS PONDERAL.



Bilaxten 2,5mg/ml solución oral: Tratamiento sintomático de rinoconjuntivitis alérgica (estacional y perenne) y de la urticaria, indicado en niños de 2 a 11 años. Dosis: 10 mg de Bilastina (4 ml de solución oral) en niños de 2 a 11 años. Contraindicaciones: Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes. Presentación: Frasco x 120 ml + inserto. REG. SAN. 5492-MEE-0920

Bilaxten 20mg comprimidos: Tratamiento sintomático de la rinoconjuntivitis alérgica (estacional y perenne) y de la urticaria. Bilaxten 20 mg comprimidos está indicado en adultos y adolescentes (edad igual o superior a 12 años). Dosis: 20 mg de Bilastina (1 comprimido) una vez al día para el alivio de los síntomas de la rinoconjuntivitis alérgica (RAE y RAP) y de la urticaria. Contraindicaciones: Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes. Presentación: Caja x 1 blíster x 10 comprimidos c/u + inserto, Caja x 2 blíster x 10 comprimidos c/u + inserto, Caja x 3 blíster x 10 comprimidos c/u + inserto. REG. SAN. 361570812

Consérvese a una temperatura no mayor a 30°C.
Manténgase fuera del alcance de los niños.
Producto de uso delicado, adminístrese por prescripción y bajo vigilancia médica.
Venta bajo receta médica

Más información disponible a solicitud a FAES FARMA DEL ECUADOR S.A., Quito
Av. Naciones Unidas E2-30 y Nuñez de Vela
Edificio Metropolitano, piso 8, oficina 807
Teléfono: +593 2450-4219
Material publicitario dirigido única y exclusivamente a profesionales de la salud.

Comité Editorial Editorial Committee

DIRECTOR

Dr. Enrique Úraga P.

REDACTOR JEFE / CHIEF EDITOR

Dra. María Cecilia Briones

Dr. Alfredo Chávez Cifuentes

COMITÉ EDITORIAL NACIONAL / NATIONAL EDITORIAL COMMITTEE

Dra. María Cecilia Briones C.
mariaceciliabriones@gmail.com

Dr. Alfredo Chávez Cifuentes
alfredochavezmd@gmail.com

Dr. Juan Carlos Garcés S.
juancarlosgarces.s@gmail.com

Dr. Enrique Loayza S.
drloayza@hotmail.com

Dra. Annette Morán A.
annettemoran-79@hotmail.com

Dra. Verónica Úraga W.
veronica_uraga@hotmail.com

Dr. César Augusto Sandoval
sandovaldermatologo@gmail.com

Dra. Cristina Solórzano T.
cris_solorzano39@yahoo.es

Dra. Gabriela Crespo A.
dra.gabrielacrespo@hotmail.com

Dra. María Luisa Silva
malusilm16@gmail.com

COLABORADORES/COLLABORATORS

Dr. Juan José Ambrossi
jjambrosi@hotmail.com

Dra. María Belén Estrella
mb.estrellar@gmail.com

Dr. Santiago Palacios
santiagopalacios@gmail.com

COMITÉ EDITORIAL INTERNACIONAL / INTERNATIONAL EDITORIAL COMMITTEE

Dr. Juan Guillermo Chalela Mantilla

Dr. Xavier Alonso—ESP
jalonso2@med.miami.edu

Dr. Juan Carlos Díez De Medina—BOL
juancarlos.diezdemedina@gmail.com

Dr. Manuel Del Solar—PER
solderma@gmail.com

Dra. Elda Giansante—VEN
elda.giansante@gmail.com

Dr. Jorge Ocampo—MEX
jocampo@medipiel.com

Dr. Ricardo Pérez—VEN
perezalfonso.ricardo@gmail.com

Dr. Martín Sanguenza—BOL
sanguenza@hotmail.com

Dr. Fernando Valenzuela—CHI
dr.fvalenzuela@gmail.com

Dr. Pablo de la Cueva—ESP
pdelacueva@yahoo.com

Dr. Diego del Ojo—ESP
doctordelojo@yahoo.es

RECEPCIÓN DE ARTÍCULOS

Lcda. Leonor Moreno
Secretaría Académica Centro Úraga
Jefe de Área

DEPARTAMENTO DE TRADUCCIÓN

Lcda. Leonor Moreno
Secretaría Académica Centro Úraga
Jefe de Área

DISEÑO EDITORIAL / EDITORIAL DESIGN

Daniela Santibáñez B.
hola@felizdiseno.com

Andrés Roca M.
roca@felizdiseno.com

EDITORIAL

10

Enseñar lo que sabemos y algo más

Úraga E.

ARTÍCULO DE REVISIÓN

12

Metformina. Su uso en dermatología. Pequeña revisión bibliográfica al respecto.

Úraga V., Briones MC, Úraga E.

REPORTES DE CASOS

26

Enfermedad de Kyrle en un paciente de 57 años .

Solórzano C., Pazmiño C., Úraga E., Loayza E.

32

Carcinoma de Células Escamosas de Vulva: Reporte de un caso.

Santillán M., Dávila D., Loayza E., Úraga E.

42

Granuloma Anular Diseminado: Reporte de caso y revisión de la literatura.

Ortiz L., Quiroz L., Morán A., Loayza E., Úraga E.

50

Síndrome de HAIR-AN. Reporte de un caso y revisión de la literatura.

Palacios D., Méndez K., Chamba A., Lascano N.

57

Atrofoderma Lineal de Moulin.

Silva ML, Úraga E., Loayza E. .

DERMATOLOGÍA EN IMÁGENES

64

Epidermolisis ampollar.

Félix C., Basantes A., Palacios S.

66

Oniscoquicia.

Chang P.

EDITORIAL

11

Teaching what we know and more

Úraga E.

REVIEW ARTICLES

19

Metformin. Its use in dermatology. Small bibliographic review on the subject.

Úraga V., Briones MC, Úraga E.

CASE REPORTS

29

Enfermedad de Kyrle en un paciente de 57 años .

Solórzano C., Pazmiño C., Úraga E., Loayza E.

37

Carcinoma de Células Escamosas de Vulva: Reporte de un caso.

Santillán M., Dávila D., Loayza E., Úraga E.

46

Granuloma Anular Diseminado: Reporte de caso y revisión de la literatura.

Ortiz L., Quiroz L., Morán A., Loayza E., Úraga E.

54

Síndrome de HAIR-AN. Reporte de un caso y revisión de la literatura.

Palacios D., Méndez K., Chamba A., Lascano N.

61

Atrofoderma Lineal de Moulin.

Silva ML, Úraga E., Loayza E. .

DERMATOLOGÍA EN IMÁGENES

65

Epidermolisis ampollar.

Félix C., Basantes A., Palacios S.

67

Oniscoquicia.

Chang P.

— Editorial

ENSEÑAR LO QUE SABEMOS Y ALGO MÁS

Cuando una institución seria, acepta la difícil tarea de formar nuevos especialistas dentro del área dermatológica, como ocurre en nuestro caso, nos abocamos a esa gran responsabilidad, que es el hacer una excelente obra en su formación y no simplemente cumplir la tarea llenando horas y temas que supuestamente cumplan los tiempos y justifiquen honorarios.

Recuerdo aquella frase del famoso filósofo hindú cuando decía: *“Dar lo mejor de mí a mis discípulos, no es entregar lo que puedo ni lo que quiero, sino dar todo aquello que permita forjar seres mejores y más preparados que yo,”* es pasar no solo la experiencia de lo ya conocido, sino transmitir la pasión por la investigación, por desbrozar senderos aparentemente impenetrables, para llegar a descubrir no sin esfuerzo, lo viejo que no sabemos o lo nuevo que nadie conoce, siempre con el mismo entusiasmo, acuciosidad y curiosidad, que nos otorgue la fuerza para lograr lo aparentemente inlograble y por sobre todo, con la loable sinceridad y valentía para saber decir “NO SE” y con una sonrisa de ímpetu y persistencia, avanzar hasta lograr cambiar lo desconocido por lo evidente y lo nuevo convertirlo en ya conocido, hasta poder gritar, ahora si con seguridad, “YA SE.”

Nos dirigimos a nuevos posgradistas, diletantes e ingenuos médicos que tal vez piensan que dermatología son sencillas dolencias de la piel o simplemente el arte de dar belleza, sin sospechar muchas veces, que es una compleja especialidad en la que se mezclan un inmenso conocimiento clínico, cirugía, histopatología, genética, cosmiatría, alergia dermatológica y múltiples subespecialidades, cada una más compleja que la otra, como tricología, onicopatías, etc, pero todas apasionantes para quien se enamora de ellas.

La mayor enseñanza que podemos brindarles es nuestra experiencia, a fin de ahorrarles áridos senderos que dificultan el llegar, enseñarles que no solo hay que cumplir, sino empeñarse en aprender y alcanzar aún lo que no les han pedido, inculcarles que el tercermundismo solo esta en nuestras mentes y que con voluntad y deseo brincaremos esa valla limitante para incorporarnos a paso firme en la élite del conocimiento, la organización y las publicaciones, hasta llegar a soñar que vamos alcanzando esa meta que un día nos parecía de otro mundo, y entonces, tal vez y solo tal vez, podremos decir parafraseando al filósofo Nietzsche cuando decía, *“Hace falta tener un caos dentro de si para dar a luz una estrella,”* nosotros quisiéramos decir *“Hizo falta un arduo recorrido de 3 años, para por fin dar a luz a un verdadero dermatólogo.”* Si logramos estos sueños entonces si sentiremos en nuestro pecho, estallar un grito de inmensa satisfacción que también, parafraseando a Pablo Neruda cuando él decía *“Confieso que he vivido,”* yo anhelaría poder decir, *“Confieso que he cumplido.”*

Dr. Enrique Úraga P.
Director

— Editorial

TEACHING WHAT WE KNOW AND MORE

When a serious institution accepts the difficult task of training new specialists in the dermatological area, as in our case, we are committed to that great responsibility, which is to do an excellent job in their training and not simply fulfill the task by filling hours and topics that supposedly meet the time and justify fees.

I remember that phrase of the famous Hindu philosopher when he said: *“To give the best of myself to my disciples, is not to give what I can or what I want, but to give everything that allows to forge better and more prepared beings than me,”* is to pass not only the experience of what is already known, but to transmit the passion for research, for clearing seemingly impenetrable paths, to discover not without effort, the old that we do not know or the new that no one knows, always with the same enthusiasm, keenness and curiosity, which gives us the strength to achieve the seemingly unattainable and above all, with the laudable sincerity and courage to know how to say “I DON’T KNOW” and with a smile of impetus and persistence, move forward until we change the unknown for the obvious and the new become already known, until we can shout, now with confidence, “I KNOW.”

We are addressing new postgraduates, dilettantes and naive doctors who perhaps think that dermatology is simple skin ailments or simply the art of giving beauty, often without suspecting that it is a complex specialty that mixes immense clinical knowledge, surgery, histopathology, genetics, cosmiatry, dermatological allergy and multiple subspecialties, each one more complex than the other, such as trichology, onychopathies, etc, but all exciting for those who fall in love with them.

The greatest lesson we can give them is our experience, in order to save them arid paths that make it difficult to reach, to teach them that we must not only comply, but strive to learn and achieve even what they have not asked for, to instill in them that the third world is only in our minds and that with will and desire we will overcome that limiting fence to join the elite of knowledge, organization and publications, to the point of dreaming that we are reaching that goal that one day seemed to us of another world, and then, maybe and only maybe, we can say paraphrasing the philosopher Nietzsche when he said, *“It takes a chaos inside to give birth to a star”*, we would like to say *“It took an arduous journey of 3 years, to finally give birth to a true dermatologist.”* If we achieve these dreams then we will feel in our chest, bursting a cry of immense satisfaction that also, paraphrasing Pablo Neruda when he said *“I confess that I have lived”*, I would like to be able to say, *“I confess that I have fulfilled.”*

Dr. Enrique Úraga P.
Director

ARTÍCULO DE REVISIÓN

Metformina. Su uso en dermatología. Pequeña revisión bibliográfica al respecto.

Verónica Úraga*, María Cecilia Briones,** Enrique Úraga***

* Dermatólogo del Centro Dermatológico "Dr. Úraga"
<https://orcid.org/0009-0009-7195-6417>

** Dermatólogo del Centro Dermatológico "Dr. Úraga"

*** Director del Centro Dermatológico "Dr. Úraga"
<https://orcid.org/0009-0004-1531-8916>

Correspondencia a:
drenriqueuragap@hotmail.com

Palabras clave: Metformina, Terapia, Dermatopatías, Revisión bibliográfica

Fecha de recepción: 9/10/2023
 Fecha de aceptación: 10/27/2023

RESUMEN

La metformina es actualmente y desde hace muchos años, el tratamiento de elección para millones de pacientes afectados por la diabetes mellitus tipo 2. Aproximadamente desde el año 2010 se reportan diversas enfermedades dermatológicas como el hirsutismo, la hidrosadenitis supurativa, el acné y otros procesos son tratadas con esta droga con prometedores resultados no sin tener igualmente efectos colaterales indeseables. Haremos una pequeña revisión bibliográfica del tema centrándonos especialmente en sus usos dermatológicos.

INTRODUCCIÓN

La metformina es una biguanida muy conocida por ser un medicamento especialmente utilizado en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2. Históricamente este producto, originario de Europa Central y Meridional, Asia Menor e Irán, está unido a la Galega officinalis (Foto No. 1) la cual también es conocida como ruda de cabra, lila francesa o hierba profesora, entre otros nombres, un medicamento de uso tradicional medieval en el viejo mundo, rico en guanidina y que ya en el año 1918 se demostró que reducía la glucosa en la sangre,¹ si bien, ya desde el año 1772 era utilizado para tratar los síntomas de la diabetes como la poliuria y la polidipsia,² para sin embargo, ser posteriormente olvidada, siendo en la década de 1940 cuando es redescubierta como un medicamento útil para tratar la influenza, notándose entonces que en estos pacientes con influenza, se producía una disminución de la glucosa en sangre. Podemos resumir entonces indicando, que esta droga (clorhidrato



Foto No.1. Galega officinalis. Tomado de Wikipedia.

de 1,1-dimetilbiguanida) durante los últimos 60, años ha sido el medicamento más utilizado para reducir la glucosa y es el producto farmacológico considerado como de primera línea para pacientes con diagnóstico reciente de diabetes mellitus tipo 2, estimándose que al momento,

es utilizada diariamente por más de 200 millones de pacientes, bien sea como monoterapia o combinada con sulfonilureas o inhibidores de la dipeptidil peptidasa³. El nombre Galega proviene del griego gala, que significa leche y de ega, que significa provocar, ya que se la usaba como galactógeno en pequeños animales domésticos (tomado de Wikipedia)⁴.

En adultos el tratamiento con metformina por lo común se inicia con una dosis de 500 mg a 850 mg dos veces al día, dosis que se puede incrementar 500 mg cada semana o 850 mg cada dos semanas hasta alcanzar una dosis máxima de 2550 mg⁵.

No debemos olvidar que este medicamento no está exento de efectos adversos. Se calcula que el 10% de estos efectos incluyen alteraciones gastrointestinales, cefalea, erupción cutánea, mareos, déficit de vitamina B12, hipoglucemia, hemólisis y con menor frecuencia y siempre asociado a dosis elevadas, la acidosis láctica, que se puede presentar junto con otras complicaciones como insuficiencia renal y disfunción hepática, sin descuidar la posibilidad de intoxicación por metformina⁶. Se ha reportado igualmente la posibilidad de pesadillas y sueños anormales con la administración de este medicamento y que se atribuyen a una alteración de la glucosa cerebral durante la noche, la hipoglucemia nocturna, si bien suele ser clínicamente asintomática, puede ocasionar molestias relacionadas con una mala calidad del sueño⁷.

Si bien existen incógnitas sobre el mecanismo exacto de acción de la metformina dada su complejidad y dificultad para su comprensión, se ha podido determinar ciertos aspectos de gran importancia sobre su mecánica de acción³:

- El hígado y el intestino son los principales órganos diana de esta droga.
- Las mitocondrias y los lisosomas son los orgánulos objetivos de la actividad hipoglucemiante de la metformina.
- La interacción huésped-microbiota intestinal contribuyen a los efectos terapéuticos de la metformina.
- La metformina posee capacidad antiinflamatoria e inmunomoduladora en diversas patologías relacionadas con el sistema inmune, a través de meca-

nismos dependientes e independientes de la enzima AMPK (proteína quinasa activada por AMP) que involucran tanto al sistema inmunológico innato como al adaptativo.

- La terapia con metformina en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 mejora la liberación de la citoquina GDF15, lo que podría facilitar la pérdida de peso, pero no necesariamente reduce los niveles de glucosa en sangre.

CONTRAINDICACIONES

En lo que respecta a contraindicaciones para el uso de la metformina, se podría indicar dos puntos esenciales, el primero, la hipersensibilidad a este fármaco y el segundo, pacientes con alto riesgo de acidosis láctica entre los que se incluyen⁵:

1. Insuficiencia renal moderada
2. Casos de acidosis metabólica aguda y crónica incluida la cetoacidosis diabética
3. Casos de hipoxemia como insuficiencia cardíaca descompensada, insuficiencia respiratoria, etc.
4. Insuficiencia hepática, alcoholismo crónico

NUEVAS INDICACIONES DE LA METFORMINA: DERMATOLOGÍA

En los últimos años se ha intensificado el interés por nuevos usos de este medicamento que permiten abordar el tratamiento del síndrome metabólico, síndrome de ovario poliquístico, estados hiperandrogénicos y últimamente múltiples patologías dermatológicas, como son enfermedades inflamatorias de la piel tales como, psoriasis o hidradenitis supurativa, cáncer de piel demostrando propiedades antitumorales, dermatosis relacionadas con patología endócrina, como hirsutismo o acantosis nigricans y el uso de crema tópica de metformina, que ha demostrado buenos resultados en el tratamiento del melasma^{5,8,9}.

Conocemos que el hiperandrogenismo asociado con hiperinsulinemia y resistencia a la insulina pueden tener una significativa importancia en la aparición de varios procesos dermatológicos. La resistencia a la insulina se

caracteriza por una disminución de la absorción celular de glucosa. La fracción citoplasmática del transportador de glucosa 4 sensible a la insulina (GLUT4) disminuye significativamente y la metformina contrarresta este proceso permitiendo una mayor absorción de glucosa y por tanto una disminución de la resistencia a la insulina, todo lo anterior le da a la metformina una marcada importancia en el tratamiento de diferentes dermatosis.¹⁰

METFORMINA EN EL ACNÉ VULGAR

Sabemos que la patogenia del acné vulgar se asocia con un fuerte aumento de los andrógenos, la hormona del crecimiento y su mediador, el factor de crecimiento similar a la insulina 1 (IGF-1). Este hiperandrogenismo, la elevación de IGF-1 y la resistencia a la insulina están igualmente asociados con el síndrome de ovario poliquístico de gran influencia en la persistencia y gravedad del acné. La metformina mejora la sensibilidad a la insulina e inhibe la lipogénesis y además disminuye la biodisponibilidad de IGF-1 en pacientes con síndrome de ovario poliquístico.

Si pensamos que el acné moderado a grave a pesar de los adelantos terapéuticos, sigue constituyéndose en un dilema en muchas ocasiones y que los pacientes expresan en muchas ocasiones preocupación por los tratamientos antibióticos o con isotretinoína, se hacen necesarias otras opciones y eso, le da importancia al tratamiento complementario con metformina.¹¹

La eficacia de la metformina en pacientes que no adolecen de síndrome de ovario poliquístico es de conocimiento limitado. Existe un estudio que nos dice que la metformina puede ser utilizada como terapia complementaria en el acné, al inhibir la mecánica del complejo de rapamicina 1 (mTORC1), sin embargo, y a pesar de existir un consenso sobre los beneficios del uso de la metformina en el acné, aún se precisan estudios para conocer el mecanismo de acción de este medicamento en esta patología.¹²

En un estudio realizado en pacientes con acné¹³ se sugirió que el mecanismo de acción no era totalmente atribuible a su acción directa contra la resistencia a la insulina. Si pensamos que la administración oral de metformina

mejora la glicemia y que la administración IV no logra el mismo resultado, podemos deducir que la acción de la metformina podría estar relacionada con el intestino. Por otra parte, hace tiempo se conoce que el acné vulgar afecta a algunos mecanismos gastrointestinales, y estos autores, concluyen que su trabajo demuestra que la metformina podría tratar el acné de moderado a grave mediante la regulación de la microbiota intestinal.¹³

Rosas et al., revisan varios artículos sobre el mismo tema y obtienen como conclusión que la metformina produce una mejoría notoria en el acné, reduciendo tanto las lesiones inflamatorias como las no inflamatorias con relativamente pocos efectos adversos, siendo los más notorios, los trastornos y distensión abdominal, así como cefalea, trastornos todos de carácter autolimitado.¹⁴

En el estudio realizado por Albalat et al.¹⁵ en 50 pacientes en los cuales se investigaron los niveles de IGF-1 (factor de crecimiento similar a la insulina 1) en todos, antes y después de la administración de metformina, basándose en el hecho de que en otro estudio realizado por Rahaman et al.¹⁶ en pacientes con acné, se encontraron niveles séricos de IGF-1 elevados y que ese nivel se correlaciona con la gravedad del acné, siendo más alto entre los casos graves que entre los leves y moderados. Estos pacientes fueron tratados con metformina y se demostró una disminución estadísticamente significativa, lo que sugiere que el nivel elevado de IGF-1 y la resistencia a la insulina juegan un papel en pacientes con acné y concluyen que especialmente en aquellos casos resistentes a otras terapias, la metformina puede jugar un papel interesante disminuyendo su gravedad así como el recuento de lesiones inflamatorias.

METFORMINA EN HIDRADENITIS SUPURATIVA

Este proceso consiste en una inflamación crónica cutánea y sistémica, que compromete zonas de la piel con glándulas apocrinas ubicadas sobre todo en axilas, ingles y zonas anogenitales, con lesiones inflamatorias, dolorosas y profundas en forma de nódulos, abscesos y fistulas que dejan cicatrices cribiformes acompañadas de contracturas y, que por lo común, se inicia en la etapa pospuberal. La oclusión folicular, como consecuencia de hiperplasia epitelial folicular es

muy importante en la patogenia de la hidradenitis supurativa lo que posteriormente conduce a la formación de quistes, inflamación y ruptura folicular posterior. Este proceso si bien no tiene aún una patogenia claramente establecida, se la ha encontrado asociada con diabetes, hipertensión, hiperlipidemia, síndrome metabólico, resistencia a la insulina y obesidad.

Los tratamientos si bien múltiples y bajo variados protocolos, tienen un éxito variable y muchas veces no abordan las comorbilidades que tienen un alto porcentaje de asociación con esta enfermedad.¹⁷ Los autores concluyen que la metformina es un tratamiento eficaz, bien tolerado y económico con la ventaja adicional de mejorar la resistencia a la insulina que es una comorbilidad frecuente.

En otro reporte de una paciente de 22 años con hidradenitis supurativa, con sobrepeso pero sin resistencia a la insulina ni presencia de ovarios poliquísticos, que había recibido antibióticos tópicos y orales durante meses, cloruro de aluminio tópico y corticoides intralesionales, todo ello con muy poca respuesta. Ante estos decepcionantes resultados se le administró metformina y sorpresivamente luego de 12 días, las lesiones remitieron y un año después seguía libre de lesiones. La metformina podría constituirse en una excelente opción para el manejo de esta enfermedad.¹⁸

METFORMINA EN ACANTOSIS NIGRICANS

Este proceso se caracteriza por un engrosamiento e hiperpigmentación de la piel afectando axilas, ingles, cuello, nuca, región submamaria y piel articular del dorso de las manos. Se clasifica según su etiología en: familiar benigna, asociada a obesidad, sindrómica, maligna, inducida por fármacos y mixta. La forma benigna ha sido claramente relacionada con obesidad, hiperinsulinemia y resistencia a la insulina, siendo los tratamientos más utilizados rosiglitazona, octreotida, análogos de la vitamina D, ácido retinoico y la metformina, la cual ha sido aceptada como beneficiosa para el tratamiento de esta dolencia, reportándose buenos resultados incluso en niños obesos con este problema, especialmente cuando se la combina con cambios en el estilo de vida, lo que contribuye a una disminución del índice de masa corporal.^{19,20}

Existen reportes de tratamiento exitoso de acantosis nigricans muy intensa, combinando terapia sistémica para actuar sobre las causas subyacentes y terapia tópica cosmética a fin de lograr mayor rapidez en la respuesta clínica. Se administró a una paciente con un cuadro severo, metformina 850 mg / día, además, se le recetó un anticonceptivo oral con drospirenona / etinilestradiol para reducir el hiperandrogenismo y mejorar el síndrome de ovario poliquístico, dieta hipocalórica (150 Kcal) y actividad física para reducir la hiperinsulinemia. A lo anterior se agregó crema de tacalcitol QD, obteniéndose marcada mejoría a los 2 meses de tratamiento especialmente en cuello y axilas.²¹

En resumen, el tratamiento se basa en primer lugar en solucionar las causas subyacentes. Los agentes tópicos son de primera elección cuando se desconoce la causa subyacente o en la forma familiar, siendo lo más usado, queratolíticos, aclarantes, esteroides tópicos (útiles al combinarse con otros agentes), mientras que sistémicamente la metformina y la rosiglitazona han demostrado beneficios en la AN con resistencia a la insulina.²²

METFORMINA EN HIRSUTISMO

El hirsutismo es una afección en la que se presenta una cantidad excesiva de vellos maduros en zonas corporales dependientes de andrógenos, lo que significa un porcentaje de afección en mujeres de entre el 5 y el 10 % provocando una alteración en la calidad de vida y en su fondo emocional, dado que otros lo definen como el desarrollo anormal de vello de patrón masculino en el cuerpo de una mujer. Dentro de sus causales, 75 a 80% de los casos se deben al síndrome de ovario poliquístico asociado a niveles elevados de andrógenos, entre 5 y 20% es idiopático y menos del 5% a causas poco frecuentes como hiperplasia suprarrenal congénita no clásica, tumores dependientes de andrógenos, síndrome de Cushing y reacciones a fármacos.²³

En diversos trabajos como los de Barrionuevo et al.²⁴ se pudo demostrar que la combinación de anticonceptivos orales e insulinsensibilizadores o de fármacos antandrogénicos e insulinsensibilizadores se asociaban con una reducción estadísticamente significativas del hirsutismo, y en lo que respecta a fármacos específicos, la

combinación de píldoras anticonceptivas y metformina o de flutamida y metformina obtenían similares resultados pero, precisan mayores estudios.²⁴ Otros autores afirman que reducir los niveles circulantes de insulina reduce la cantidad de testosterona libre en la circulación, lo que sugiere que la metformina tendría utilidad en el tratamiento del hirsutismo.²⁵

METFORMINA EN PSORIASIS

La psoriasis es una enfermedad inflamatoria crónica con etiología genética, inmunológica y metabólica. Algunos estudios han demostrado, los beneficios de la metformina en pacientes con psoriasis.

Sabemos que en la psoriasis existe un riesgo aumentado de trastornos sistémicos como son obesidad, síndrome metabólico, diabetes mellitus y morbilidad cardiovascular y que, en estos pacientes, se sobreproducen muchos factores inflamatorios como TNF alfa, IL-6, IL-8, IL-12, IL-17, IL-19 e, IL-23, todo lo cual conduce al síndrome metabólico.²⁶

Los pacientes que adolecen de diabetes tienen mayor riesgo de desarrollar psoriasis, es por ello que es interesante el hecho de que estos pacientes diabéticos tienen un riesgo menor de sufrir psoriasis si usan metformina con frecuencia, en comparación con aquellos que la utilizan ocasionalmente.²⁶

Los autores concluyen resumiendo que:

- a) la metformina juega un papel importante en las enfermedades autoinmunes,
- b) se obtienen mejores resultados combinando metotrexato con metformina en comparación con metotrexato solo
- c) incluso con terapia tópica combinada con metformina se obtienen resultados,
- d) la metformina disminuye el riesgo de desarrollar psoriasis en pacientes diabéticos
- e) buenos resultados en pacientes con psoriasis y síndrome metabólico siendo la metformina beneficiosa en ambos casos.²⁷

En otro estudio²⁸ de 66 pacientes en el que se evaluó la terapia combinada de metformina más metotrexato vs

metotrexato solo, en pacientes con psoriasis y síndrome metabólico, se determinó una mejoría bastante más acentuada en los pacientes del primer grupo que en los tratados solo con monoterapia, no solo en su psoriasis sino igualmente en los niveles sanguíneos de azúcar y triglicéridos aproximadamente tres meses después de iniciado el tratamiento, sin presentar efectos adversos con esta terapia combinada.

En el presente año se publicó un metanálisis²⁶ realizado sobre 148 pacientes, sobre la eficacia de la metformina en el tratamiento de la psoriasis basándose especialmente en el hecho de que este medicamento puede servir como agente antiinflamatorio al activar la proteína quinasa activada a su vez por monofosfato de adenosina en la vía de señalización de la quinasa, que posteriormente inhibe la activación de las células dendríticas y de las células T al igual que la proliferación celular, todo lo cual aumenta la eficacia del tratamiento con metformina en la psoriasis. Este estudio comprobó esta afirmación, observándose la reducción tanto del PASI como del ESI (eritema, incrustación e induración) del 75% en ambos casos. El estudio confirmó una mejoría significativa de los parámetros del síndrome metabólico con beneficioso efecto sobre glicemia en ayunas, y triglicéridos, colesterol total y LDL en los pacientes con psoriasis.²⁶

Diversos estudios han mencionado que la metformina puede ser útil en el tratamiento de la psoriasis. cuando se la combina con metotrexato,²⁹ en ambos casos comparten el mismo objetivo, la vía de la proteína quinasa que ya mencionamos anteriormente. Por otra parte estudios realizados en animales afirman que la metformina puede reducir la hepatotoxicidad provocada por el uso de metotrexato a largo plazo y el presente estudio fue realizado a fin de comprobar la eficiencia y seguridad de esta terapia combinada en psoriasis.²⁸

Finalmente se publicó un estudio de cohortes que utilizó la National Health Insurance Research Database, estudio destinado a determinar la seguridad del uso de metformina en pacientes con psoriasis con diabetes mellitus. Los resultados determinaron que la metformina puede prescribirse a pacientes diabéticos con psoriasis sin problemas de seguridad.³⁰

METFORMINA EN TUMORES MALIGNOS DE PIEL

La metformina ha sido asociada con disminución del riesgo de cáncer en pacientes con diabetes tipo 2. Diversos estudios epidemiológicos sugieren que la metformina previene el cancer pero aún falta por conocer sus efectos sobre el cáncer de piel. Este trabajo evaluó si el uso de la metformina podría estar asociado con una disminución del riesgo de cáncer de piel y para ello usaron la base de datos del Seguro Nacional de Salud.³¹ Los resultados publicados apoyan el efecto protector de la metformina sobre el cáncer de piel cuando se utilizó durante 4 años y con una dosis acumulativa de 1.594.000 mg, pero por supuesto se precisan más estudios al respecto.

En otro estudio publicado en el 2021 y realizado en Islandia con metformina, basándose en su efecto anti-envejecimiento y anticarcinogénico y, utilizando estudios de toda la población islandesa mediante los bancos del ICR y el Registro Islandés de Prescripciones Médicas y, pudieron concluir que la metformina esta asociada con una disminución del riesgo de CBC y que debe ser tomada en cuenta a futuro como un agente quimioprotector en pacientes con riesgo incrementado de CBC.³²

Finalmente en otro reporte sobre metformina y melanoma se indica que este medicamento actuando igualmente sobre la vía de la proteína quinasa provoca disminución de la síntesis de proteínas y la proliferación celular. Se conoce que la metformina disminuye el riesgo de cáncer en comparación con otros tratamientos anti-diabéticos. Concluyen afirmando que la metformina y en general las biguanidas, son buenos prospectos para el desarrollo de nuevas terapias contra el melanoma, dada su acción sobre el metabolismo y la activación de los mecanismos de muerte celular en las células del melanoma.³³

CONCLUSIÓN

Todos los trabajos apuntan hacia nuevos usos de una vieja droga en la patología dermatológica, con la ventaja de prometedores resultados que en algunos casos ya son realidades y con un espectro de efectos adversos muy limitados que generalmente no impiden su utilización. El acné, la acantosis nigricans, la psoriasis, son claros

ejemplos del beneficio de esta droga como un complemento terapéutico y con un horizonte muy prometedor de una posible acción anticancerosa dentro del panorama de la oncología dermatológica.

BIBLIOGRAFÍA

1. Bailey CJ. Metformin: historical overview. *Diabetologia* 2017; 60:1566–1576
2. Ayala R., Martínez M., Mendieta M., Cassis DB., Frade R. Metformina: interacciones moleculares, celulares y su repercusión en la Obstetricia. *Revisión bibliográfica. Ginecol Obstet Mex.* 2020;88:161–175.
3. Foretz M., Guigas B., Violett B. Metformin: update on mechanisms of action and repurposing potential. *Nature Reviews Endocrinology* |2023; 19: 460–476
4. Metformina. Wikipedia
5. Monte J., Villagrasa P., Cruañes J., Arbués P., Martínez S., García MF. Metformina en el tratamiento de enfermedades dermatológicas: una revisión narrativa. *Atención Primaria* 2022; 54: 102354
6. Upegui S, Orozco MA, Berrouet MC. Toxicidad por metformina, más allá de la falla renal y la acidosis láctica: reporte de dos casos. *Med UPB.* 2021;40:80–83.
7. Agrawal PK, Gautam A, Pursnani N, Parihar A, Singh B. An unusual side effect of metformin—Nightmare and abnormal dreams. *J Diabetol* 2021;12:530–532.
8. Bubna A., Metformin – For the dermatologist. *Indian J Pharmacol.* 2016; 48: 4–10.
9. Sung C, Chao T, Lee A, Foulad D, Choi F, Juhasz M, et al. Oralmetformin for treating dermatological diseases: A systematic review. *J Drugs Dermatol.* 2020;19:713–20.4
10. Hussein RS, Abdelbasset WK, Mahfouz O. Novel Metformin Indications and Skin Disorders. *International Journal of Biomedicine.* 2022;12:521–525.
11. Badr D., Kurban M., Abbas O. Metformin in dermatology: an overview. *JEADV* 2013, 27, 1329–1335
12. Kamboj P., Kaushnik A., Handa S., Dutta P., Saikia UN., Pal A., De D. Effects of metformin on clinical, hormonal and relevant gene expression parameters in patients with acne: an observational study. *Clin Exp Dermatol* 2023; 48: 617–722
13. Deng Y., Jiang S., Huang Y., Tan Y., Huang Y., Chen L., Xu J., Xiong W., Zhou J., Xu Y. Metformin Contributes to the Therapeutic Effects of Acne Vulgaris by Modifying the Gut Microbiome *Dermatologic Therapy* Volume 2023, Article ID 9336867, 12 pages.

14. Rosas Morett MT., Jurado F., Peralta ML., Morales A., La eficacia de la metformina en el tratamiento del acné moderado a severo: una revisión sistemática. *Rev Cent Dermatol Pascua*. 2022; 31 (3): 75-78
15. Albalat W, Darwish H, Abd-Elaalm WH, AbouHadeed MH, Essam R. The potential role of insulin-like growth factor 1 in acne vulgaris and its correlation with the clinical response before and after treatment with metformin. *J Cosmet Dermatol*. 2022;21:6209-6214.
16. Rahaman SMA, Dipankar D, Handa S, et al. Association of insulin-like growth factor (IGF)-1 gene polymorphisms with plasma levels of IGF-1 and acne severity. *J Am Acad Dermatol*. 2016;75(4):768-773.
17. Jennings L, Hambly R., Hughes R, Moriarty B., Kirby B. Metformin use in hidradenitis suppurativa. *Journal of Dermatological Treatment*, 2020;31: 261-263-
18. Niklitschek S, Vial V, Traipe MP, Kinzel F, Ramírez C, KolbachC. Hidradenitis suppurativa: Dramática respuesta a metformina en una paciente sin resistencia a la insulina. *RC Derm* 2016; 32:47-49
19. Badr D, Kurban M, Abbas O. Metformin in dermatology: an overview. *JEADV* 2013, 27, 1329-1335
20. Giri D, Alsaffar H, Ramakrisman R. Acanthosis Nigricans and Its Response to Metformin *Pediatric Dermatology* 2017;34 e281-e282
21. Rizzo A, TognettiL, Rubegni P, Cinotti E. Acanthosis nigricans monster successfully treated with topical tacalcitol, metformin, and oral contraceptives. *Dermatologic Therapy*. 2020;33:e13660.
22. Alkhayrat A, Alshamrani N, Lama A, Madhawi A, Atheer A, et al. Metformin as Adjunctive Therapy in Acanthosis Nigricans Treatment: Two Arms Single Blinded Clinical Trial. *Clin Dermatol Res J* 2019; 4:1.
23. Kadylak D, Polk K, Wojciechowska K, Bergler B. Metformin in skin diseases. *Dermatol Rev/Przegl Dermatol* 2021, 108: 27-37
24. Barrionuevo P., Nabhan M., Altayar O., Wang Z., Erwin P.J., Asi N., et al.: Treatment options for hirsutism: a systematic review and network meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2018; 103: 1258-1264
25. Hussein RS, Abdelbasset WK, Mahfouz O. Nuevas indicaciones de metformina y trastornos de la piel. *Revista Internacional de Biomedicina*. 2022;12(4):521-525
26. Huang Z, Li J, Chen H, Yu D, Sun A. The efficacy of metformin for the treatment of psoriasis: a meta-analysis study *Adv Dermatol Allergol* DOI: <https://doi.org/10.5114/ada>. 2023.130524
27. Simionescu, AA; Florea, M.; Diaconu, CC ¿Es la metformina un posible tratamiento beneficioso para la psoriasis? Una revisión del alcance. *J. Pers. Medicina*. 2021,11, 251-262
28. Xuan H, Dac LN, Minh N, Ngoc T, Thi B. The Combined Use of Metformin and Methotrexate in Psoriasis Patients with Metabolic Syndrome. *Dermatology Research and Practice* 2022; ID 9838867: 7 pages
29. Glossmann H, and Reider N. "A marriage of two "Methusalem" drugs for the treatment of psoriasis?" *Dermato-Endocrinology*, 2913;5: 252-263
30. Su Y, Chen T, Hsu C, Chiu W, Lin Y, Chi C. Safety of Metformin in Psoriasis Patients With Diabetes Mellitus: A 17-Year Population-Based Real-World Cohort Study. *Clin Endocrinol Metab* 2019; 104: 3279-3286
31. Tseng C. Metformin is associated with decreased skin cancer risk in Taiwanese patients with type 2 diabetes. *J Am Acad Dermatol* 2018;78:694-700
32. Adalsteinsson JA, Muzumdar S, Waldman R, Wu R, Ratner D, Feng H, Ungar J, Silverberg JI, Olafsdottir GH, Kristjansson AK, Tryggvadottir L, Jonnasson JG. Metformin is associated with decreased risk of basal cell carcinoma: A whole-population case-control study from Iceland *J Am Acad Dermatol* 2021;85:56-61
33. Jaune E and Rocchi S. Metformin: Focus on Melanoma. *Front. Endocrinol*. 2018;9:Art 472.

REVIEW ARTICLE

Metformin. Its use in dermatology. Small bibliographic review on the subject.

Verónica Úraga*, María Cecilia Briones,** Enrique Úraga***

* Dermatologist of the
Dermatological Center "Dr. Úraga"
<https://orcid.org/0009-0009-7195-6417>

** Dermatologist of the
Dermatological Center "Dr. Úraga"

*** Director of the Dermatological
Center "Dr. Úraga"
<https://orcid.org/0009-0004-1531-89166>

Corresponding author:
drenriqueuragap@hotmail.com

Key words: Therapy,
dermatopathies, bibliographic
review

Reception date: 9/10/2023

Acceptance date: 10/27/2023

ABSTRACT

Metformin is currently and for many years, the treatment of choice for millions of patients affected by type 2 diabetes mellitus. Approximately since 2010, several dermatological diseases such as hirsutism, hidrosadenitis suppurativa, acne and other processes are reported to be treated with this drug with promising results but also with undesirable side effects. We will make a small bibliographic review of the subject focusing especially on its dermatological uses.

INTRODUCTION

Metformin is a biguanide well known for being a drug especially used in the treatment of type 2 diabetes mellitus. Historically this product, native to Central and Southern Europe, Asia Minor and Iran, is linked to *Galega officinalis* (Photo No. 1) which is also known as goat's rue, French lilac or teacher's herb, among other names, a medicine of traditional medieval use in the Old World, rich in guanidine and which as early as 1918 was shown to reduce blood glucose; although it was used as early as 1772 to reduce blood glucose, However, since 1772 it was already used to treat the symptoms of diabetes such as polyuria and polydipsia,² to be later forgotten, being in the 1940s when it was rediscovered as a useful drug to treat influenza, noting then that in these patients with influenza, there was a decrease in blood glucose. We can summarize by indicating that this drug (1,1-dimethyl-biguanide hydrochloride) has been the most widely used glucose-lowering drug for the last 60 years and is the first-line pharmacological product for patients recently diagnosed with type 2 diabetes mellitus, and it is esti-



Photo No.1. *Galega officinalis*. Taken from Wikipedia

mated that it is currently used daily by more than 200 million patients, either as monotherapy or in combination with sulfonylureas or dipeptidyl 1 peptidase inhibitors.³ The name *Galega* comes from the Greek gala, meaning milk, and ega, meaning to provoke, since it was used as a galactogen in small domestic animals (taken from Wikipedia)⁴

In adults, treatment with metformin is usually started with a dose of 500 mg to 850 mg twice daily, which can be increased by 500 mg every week or 850 mg every two weeks until a maximum dose of 2550 mg is reached.⁵

We should not forget that this drug is not exempt from adverse effects. It is estimated that 10% of these effects include gastrointestinal disturbances, headache, skin rash, dizziness, vitamin B12 deficiency, hypoglycemia, hemolysis and, less frequently and always associated with high doses, lactic acidosis, which can occur together with other complications such as renal failure and hepatic dysfunction, without neglecting the possibility of metformin intoxication.⁶ The possibility of nightmares and abnormal dreams has also been reported with the administration of this drug and attributed to an alteration of cerebral glucose during the night; nocturnal hypoglycemia, although it is usually clinically asymptomatic, can cause discomfort related to poor sleep quality.⁷

Although there are unknowns about the exact mechanism of action of metformin due to its complexity and difficulty in understanding it, it has been possible to determine certain aspects of great importance about its mechanics of action³:

- Liver and intestine are the main target organs of this drug.
- Mitochondria and lysosomes are the target organelles for the hypoglycemic activity of metformin.
- Host-intestinal microbiota interaction contributes to the therapeutic effects of metformin.
- Metformin has anti-inflammatory and immunomodulatory capacity in several pathologies related to the immune system, through AMPK (AMP-activated protein kinase) enzyme-dependent and -independent mechanisms involving both the innate and adaptive immune systems.
- Metformin therapy in patients with type 2 diabetes mellitus enhances the release of the cytokine GDF15, which may facilitate weight loss, but does not necessarily reduce blood glucose levels.

CONTRAINDICATIONS

Regarding contraindications for the use of metformin, two essential points could be indicated, the first one, hyper-

sensitivity to this drug and the second one, patients with high risk of lactic acidosis among which are included³:

1. Moderate renal insufficiency
2. Cases of acute and chronic metabolic acidosis including diabetic ketoacidosis.
3. Cases of hypoxemia such as decompensated heart failure, respiratory failure, etc.
4. Hepatic insufficiency, chronic alcoholism

NEW INDICATIONS FOR METFORMIN: DERMATOLOGY

In recent years, interest has intensified in new uses of this drug that allow addressing the treatment of metabolic syndrome, polycystic ovary syndrome, hyperandrogenic states and lately multiple dermatological pathologies, such as inflammatory skin diseases such as, psoriasis or hidradenitis suppurativa, skin cancer demonstrating antitumor properties, dermatoses related to endocrine pathology, such as hirsutism or acanthosis nigricans and the use of metformin topical cream, which has shown good results in the treatment of melasma.^{5,8,9}

We know that hyperandrogenism associated with hyperinsulinemia and insulin resistance can play a significant role in the appearance of various dermatological processes. Insulin resistance is characterized by decreased cellular glucose uptake. The cytoplasmic fraction of the insulin-sensitive glucose transporter 4 (GLUT4) is significantly decreased and metformin counteracts this process allowing a greater glucose uptake and therefore a decrease in insulin resistance, all of which gives metformin a marked importance in the treatment of different dermatoses.¹⁰

METFORMIN IN ACNE VULGARIS

We know that the pathogenesis of acne vulgaris is associated with a strong increase in androgens, growth hormone and its mediator, insulin-like growth factor 1 (IGF-1). This hyperandrogenism, IGF-1 elevation and insulin resistance are also associated with polycystic ovary syndrome, which has a strong influence on the persistence and severity of acne. Metformin improves insulin sensitivity and inhibits lipogenesis and also decreases IGF-1 bioavailability in patients with polycystic ovary syndrome.

If we consider that moderate to severe acne, despite therapeutic advances, continues to be a dilemma on many occasions and that patients often express concern about antibiotic or isotretinoin treatments, other options are necessary and this gives importance to complementary treatment with metformin.¹¹

The efficacy of metformin in patients who do not have polycystic ovary syndrome is of limited knowledge. There is a study that tells us that metformin can be used as an adjunctive therapy in acne, by inhibiting the mechanics of the rapamycin complex 1 (mTORC1), however, and despite a consensus on the benefits of the use of metformin in acne, studies are still needed to know the mechanism of action of this drug in this pathology.¹²

In a study conducted in patients with acne¹³ it was suggested that the mechanism of action was not entirely attributable to its direct action against insulin resistance. If we think that oral administration of metformin improves glycemia and that IV administration does not achieve the same result, we can deduce that the action of metformin could be related to the intestine. On the other hand, it has long been known that acne vulgaris affects some gastrointestinal mechanisms, and these authors conclude that their work demonstrates that metformin could treat moderate to severe acne by regulating the intestinal microbiota.¹³

Rosas et al. reviewed several articles on the same subject and concluded that metformin produces a notorious improvement in acne, reducing both inflammatory and non-inflammatory lesions with relatively few adverse effects, the most notorious being abdominal distension and distension, as well as headache, all of which are self-limiting.¹⁴

In the study performed by Albalat et al.¹⁵ in 50 patients in which IGF-1 (insulin-like growth factor 1) levels were investigated in all, before and after administration of metformin, based on the fact that in another study performed by Rahaman et al.¹⁶ in patients with acne, elevated serum IGF-1 levels were found and that this level correlated with the severity of acne, being higher among severe cases than among mild and moderate cases. These

patients were treated with metformin and a statistically significant decrease was demonstrated, suggesting that elevated IGF-1 level and insulin resistance play a role in patients with acne and concluding that especially in those cases resistant to other therapies, metformin may play an interesting role in decreasing their severity as well as the count of inflammatory lesions.

METFORMIN IN HIDRADENITIS SUPPURATIVA

This process consists of a chronic cutaneous and systemic inflammation, which involves areas of the skin with apocrine glands located mainly in the axillae, groin and anogenital areas, with inflammatory, painful and deep lesions in the form of nodules, abscesses and fistulas that leave cribriform scars accompanied by contractures and usually begins in the post-pubertal stage. Follicular occlusion, as a consequence of follicular epithelial hyperplasia is very important in the pathogenesis of hidradenitis suppurativa which subsequently leads to cyst formation, inflammation and subsequent follicular rupture. Although the pathogenesis of this process has not yet been clearly established, it has been found to be associated with diabetes, hypertension, hyperlipidemia, metabolic syndrome, insulin resistance and obesity.¹⁷ The authors conclude that metformin is an effective, well-tolerated and inexpensive treatment with the additional advantage of improving insulin resistance, which is a frequent comorbidity.

In another report of a 22-year-old patient with hidradenitis suppurativa, overweight but without insulin resistance or presence of polycystic ovaries, who had received topical and oral antibiotics for months, topical aluminum chloride and intralesional corticosteroids, all with very little response. Given these disappointing results, metformin was administered and surprisingly after 12 days, the lesions remitted and one year later she was still free of lesions. Metformin could be an excellent option for the management of this disease.¹⁸

METFORMIN IN ACANTHOSIS NIGRICANS

This process is characterized by thickening and hyperpigmentation of the skin affecting the axillae, groin,

neck, nape of the neck, submammary region and articular skin on the back of the hands. It is classified according to etiology as benign familial, obesity-associated, syndromic, malignant, drug-induced and mixed. The benign form has been clearly related to obesity, hyperinsulinemia and insulin resistance, the most commonly used treatments being rosiglitazone, octreotide, vitamin D analogs, retinoic acid and metformin, which has been accepted as beneficial for the treatment of this condition, with good results reported even in obese children with this problem, especially when combined with lifestyle changes, which contributes to a decrease in body mass index.^{19,20}

There are reports of successful treatment of very intense acanthosis nigricans, combining systemic therapy to act on the underlying causes and cosmetic topical therapy to achieve faster clinical response. Metformin 850 mg/day was administered to a patient with a severe case, in addition, an oral contraceptive with drospirenone/ethinylestradiol was prescribed to reduce hyperandrogenism and improve polycystic ovary syndrome, hypocaloric diet (150 Kcal) and physical activity to reduce hyperinsulinemia. To the above, tacalcitol QD cream was added, obtaining marked improvement after 2 months of treatment, especially in the neck and armpits.²¹

In summary, treatment is based first of all on resolving the underlying causes. Topical agents are the first choice when the underlying cause is unknown or in the familial form, the most commonly used being keratolytics, lightening agents, topical steroids (useful when combined with other agents), while systemically metformin and rosiglitazone have shown benefits in AN with insulin resistance.²²

METFORMIN IN HIRSUTISM

Hirsutism is a condition in which there is an excessive amount of mature hair in androgen-dependent body areas, which means a percentage of affection in women between 5 and 10% causing an alteration in the quality of life and in their emotional background, since others define it as the abnormal development of male pattern hair on a woman's body. Among its causes, 75 to 80% of the cases are due to polycystic ovary syndrome asso-

ciated to high levels of androgens, between 5 and 20% are idiopathic and less than 5% to infrequent causes such as non-classical congenital suprarenal hyperplasia, androgen-dependent tumors, Cushing's syndrome and reactions to drugs.²³

In various studies such as those of Barrionuevo et al.,²⁴ it was demonstrated that the combination of oral contraceptives and insulinsensitizers or anti-androgenic drugs and insulinsensitizers were associated with a statistically significant reduction in hirsutism, and with regard to specific drugs, the combination of contraceptive pills and metformin or flutamide and metformin obtained similar results, but further studies are needed.²⁴ Other authors claim that reducing circulating levels of insulin reduces the amount of free testosterone in the circulation, suggesting that metformin was useful in the treatment of hirsutism.²⁵

METFORMIN IN PSORIASIS

Psoriasis is a chronic inflammatory disease with genetic, immunological and metabolic etiology. Some studies have shown the benefits of metformin in patients with psoriasis.

We know that in psoriasis there is an increased risk of systemic disorders such as obesity, metabolic syndrome, diabetes mellitus and cardiovascular morbidity and that, in these patients, many inflammatory factors such as TNF alpha, IL-6, IL-8, IL-12, IL-17, IL-19 and IL-23 are overproduced, all of which leads to metabolic syndrome.²⁶

Patients with diabetes have a higher risk of developing psoriasis, which is why it is interesting that these diabetic patients have a lower risk of psoriasis if they use metformin frequently, compared to those who use it occasionally.²⁶

The authors conclude by summarizing that:

- metformin plays an important role in autoimmune diseases,
- better results are obtained by combining methotrexate with metformin compared to methotrexate alone.
- even with topical therapy combined with metformin, results are obtained,

- d) metformin decreases the risk of developing psoriasis in diabetic patients.
- e) good results in patients with psoriasis and metabolic syndrome, with metformin being beneficial in both cases.²⁷

In another study²⁸ of 66 patients in which the combined therapy of metformin plus methotrexate vs. methotrexate alone was evaluated in patients with psoriasis and metabolic syndrome, a much more pronounced improvement was determined in the patients of the first group than in those treated with monotherapy alone, not only in their psoriasis but also in their blood sugar and triglyceride levels approximately three months after starting treatment, with no adverse effects with this combined therapy.

A meta-analysis²⁶ on 148 patients was published this year on the efficacy of metformin in the treatment of psoriasis based especially on the fact that this drug can serve as an anti-inflammatory agent by activating adenosine monophosphate-activated protein kinase in the kinase signaling pathway, which subsequently inhibits dendritic cell and T-cell activation and cell proliferation, all of which increases the efficacy of metformin treatment in psoriasis. This study verified this claim, with both PASI and ESI (erythema, encrustation and induration) reduced by 75% in both cases. The study confirmed a significant improvement of metabolic syndrome parameters with beneficial effect on fasting glycemia, triglycerides, total cholesterol and LDL cholesterol in patients with psoriasis.²⁶

Several studies have mentioned that metformin can be useful in the treatment of psoriasis when combined with methotrexate,²⁹ in both cases they share the same target, the protein kinase pathway that we mentioned above. On the other hand, animal studies affirm that metformin can reduce the hepatotoxicity caused by the use of methotrexate in the long term and the present study was carried out in order to prove the efficiency and safety of this combined therapy in psoriasis.²⁸

Finally, a cohort study was published using the National Health Insurance Research Database to determine the safety of metformin use in psoriasis patients with diabetes mellitus. The results determined that metformin can be prescribed to diabetic patients

with psoriasis without safety concerns.³⁰

METFORMIN IN MALIGNANT SKIN TUMORS

Metformin has been associated with a decreased risk of cancer in patients with type 2 diabetes. Several epidemiological studies suggest that metformin prevents cancer but its effects on skin cancer remain to be known. This work evaluated whether metformin use could be associated with a decreased risk of skin cancer using the National Health Insurance database.³¹ The published results support the protective effect of metformin on skin cancer when used for 4 years and with a cumulative dose of 1,594,000 mg, but of course further studies are needed.

In another study published in 2021 and conducted in Iceland with metformin, based on its anti-aging and anticarcinogenetic effect and using studies of the entire Icelandic population using ICR banks and the Icelandic Prescription Drug Registry, they concluded that metformin is associated with a decreased risk of BCC and should be considered in the future as a chemoprotective agent in patients at increased risk of BCC.³²

Finally, another report on metformin and melanoma indicates that this drug, also acting on the protein kinase pathway, causes a decrease in protein synthesis and cell proliferation. It is known that metformin decreases the risk of cancer compared to other antidiabetic treatments. They conclude by stating that metformin, and biguanides in general, are good prospects for the development of new therapies against melanoma, given their action on metabolism and the activation of cell death mechanisms in melanoma cells.³³

CONCLUSION

All the works point towards new uses of an old drug in dermatological pathology, with the advantage of promising results that in some cases are already realities and with a spectrum of very limited adverse effects that generally do not prevent its use. Acne, acanthosis nigricans, psoriasis, are clear examples of the benefit of this drug as a therapeutic complement and with a very promising horizon of a possible anticancer action within the dermatological oncology panorama.

REFERENCES

1. Bailey CJ. Metformin: historical overview. *Diabetologia* 2017; 60:1566–1576.
2. Ayala R., Martínez M., Mendieta M., Cassis DB.,m Frade R. Metformin: molecular and cellular interactions and their impact on Obstetrics. Bibliographic review. *Gynecol Obstet Mex.* 2020;88:161–175.
3. Foretz M, Guigas B, Violett B. Metformin: update on mechanisms of action and repurposing potential. *Nature Reviews Endocrinology* |2023; 19: 460–476.
4. Metformin. Wikipedia
5. Monte J, Villagrasa P, Cruaños J, Arbués P, Martínez S, García MF. Metformin in the treatment of dermatologic diseases: a narrative review. *Primary Care* 2022; 54: 102354.
6. Upegui S, Orozco MA, Berrouet MC. Metformin toxicity beyond renal failure and lactic acidosis: report of two cases. *Med UPB.* 2021;40:80–83.
7. Agrawal PK, Gautam A, Pursnani N, Parihar A, Singh B. An unusual side effect of metformin–Nightmare and abnormal dreams. *J Diabetol* 2021;12:530–532.
8. Bubna A, Metformin – For the dermatologist. *Indian J Pharmacol.* 2016; 48: 4–10.
9. Sung C, Chao T, Lee A, Foulad D, Choi F, Juhasz M, et al. Oral metformin for treating dermatological diseases: A systematic review. *J Drugs Dermatol.* 2020;19:713–20.4
10. Hussein RS, Abdelbasset WK, Mahfouz O. Novel Metformin Indications and Skin Disorders. *International Journal of Biomedicine.* 2022;12:521–525.
11. Badr D, Kurban M, Abbas O. Metformin in dermatology: an overview. *JEADV* 2013, 27, 1329–1335.
12. Kamboj P., Kaushnik A., Handa S., Dutta P., Saikia UN., Pal A., De D. Effects of metformin on clinical, hormonal and relevant gene expression parameters in patients with acne: an observational study. *Clin Exp Dermatol* 2023; 48: 617–722.
13. Deng Y., Jiang S., Huang Y., Tan Y., Huang Y., Huang Y., Chen L., Xu J., Xiong W., Zhou J., Xu Y. Metformin Contributes to the Therapeutic Effects of Acne Vulgaris by Modifying the Gut Microbiome *Dermatologic Therapy* Volume 2023, Article ID 9336867, 12 pages.
14. Rosas Morett MT, Jurado F, Peralta ML, Morales A, The efficacy of metformin in the treatment of moderate to severe acne: a systematic review. *Rev Cent Dermatol Pascua.* 2022; 31 (3): 75–78
15. Albalat W, Darwish H, Abd-Elalalm WH, Abou-Hadeed MH, Essam R. The potential role of insulin-like growth factor 1 in acne vulgaris and its correlation with the clinical response before and after treatment with metformin. *J Cosmet Dermatol.* 2022;21:6209–6214.
16. Rahaman SMA, Dipankar D, Handa S, et al. Association of insulin-like growth factor (IGF)–1 gene polymorphisms with plasma levels of IGF–1 and acne severity. *J Am Acad Dermatol.* 2016;75(4):768–773.
17. Jennings L, Hambly R, Hughes R, Moriarty B, Kirby B. Metformin use in hidradenitis suppurativa. *Journal of Dermatological Treatment,* 2020;31: 261–263
18. Niklitschek S, Vial V, Traipe MP, Kinzel F, Ramirez C, Kolbach C. Hidradenitis suppurativa: dramatic response to metformin in a patient without insulin resistance. *RC Derm* 2016; 32:47–49.
19. Badr D, Kurban M, Abbas O. Metformin in dermatology: an overview. *JEADV* 2013, 27, 1329–1335.
20. Giri D, Alsaffar H, Ramakrisman R. Acanthosis Nigricans and Its Response to Metformin *Pediatric Dermatology* 2017;34 e281–e282.
21. Rizzo A, Tognetti L, Rubegni P, Cinotti E. Acanthosis nigricans monster successfully treated with topical tacalcitol, metformin, and oral contraceptives. *Dermatologic Therapy.* 2020;33:e13660.
22. Alkhayrat A, Alshamrani N, Lama A, Madhawi A, Atheer A, et al. Metformin as Adjunctive Therapy in Acanthosis Nigricans Treatment: Two Arms Single Blinded Clinical Trial. *Clin Dermatol Res J* 2019; 4:1.
23. Kadylak D, Polk K, Wojciechowska K, Bergler B. Metformin in skin diseases. *Dermatol Rev/Przegl Dermatol* 2021, 108: 27–37.
24. Barrionuevo P., Nabhan M., Altayar O., Wang Z., Erwin P.J., Asi N., et al: Treatment options for hirsutism: a systematic review and network meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2018; 103: 1258–1264.
25. Hussein RS, Abdelbasset WK, Mahfouz O. New indications for metformin and skin disorders. *International Journal of Biomedicine.* 2022;12(4):521–525
26. Huang Z, Li J, Chen H, Yu D, Sun A. The efficacy of metformin for the treatment of psoriasis: a meta-analysis study *Adv Dermatol Allergol* DOI: <https://doi.org/10.5114/ada.2023.130524>
27. Simionescu, AA; Florea, M.; Diaconu, CC Is metformin a potential beneficial treatment for lpsoriasis? A scoping review. *J. Pers. Medicine.* 2021,11, 251–262.

28. Xuan H, Dac LN, Minh N, Ngoc T, Thi B. The Combined Use of Metformin and Methotrexate in Psoriasis Patients with Metabolic Syndrome. *Dermatology Research and Practice* 2022; ID 9838867: 7 pages.
29. Glossmann H, and Reider N. "A marriage of two "Methusalem" drugs for the treatment of psoriasis?" *Dermato-Endocrinology*, 2913;5: 252-263.
30. Su Y, Chen T, Hsu C, Chiu W, Lin Y, Chi C. Safety of Metformin in Psoriasis Patients With Diabetes Mellitus: A 17-Year Population-Based Real-World Cohort Study. *Clin Endocrinol Metab* 2019; 104: 3279-3286.
31. Tseng C. Metformin is associated with decreased skin cancer risk in Taiwanese patients with type 2 diabetes. *J Am Acad Dermatol* 2018;78:694-700.
32. Adalsteinsson JA, Muzumdar S, Waldman R, Wu R, Ratner D, Feng H, Ungar J, Silverberg JI, Olafsdottir GH, Kristjansson AK, Tryggvadottir L, Jonasso JG. Metformin is associated with decreased risk of basal cell carcinoma: A whole-population case-control study from Iceland *J Am Acad Dermatol* 2021;85:56-61.
33. Jaune E and Rocchi S. Metformin: Focus on Melanoma. *Front. Endocrinol.* 2018;9:Art 472.

CASO CLÍNICO

Enfermedad de Kyrle en un paciente de 57 años.

Cristina Solórzano Torres,* Cristina Pazmiño Solórzano, Enrique Úraga Pazmiño,*** Enrique Loayza Sánchez******

* Dermatóloga Centro Dermatológico Dr. Úraga
** Adscrita al Centro Dermatológico Dr. Úraga
*** Dermatólogo, Director del Centro Dermatológico Dr. Úraga
**** Dermatólogo, Dermatopatólogo Centro Dermatológico Loayza

Correspondencia:
cris_solorzano39@yahoo.es
<https://orcid.org/0000-0002-8522-9861>

Palabras clave: Dermatitis perforante adquirida, enfermedad de Kyrle, nódulos hiperqueratósicos

Fecha de recepción: 7/17/2023
Fecha de aceptación: 9/25/2023

RESUMEN

La Enfermedad de Kyrle es una dermatosis perforante adquirida que se caracteriza por la presencia de múltiples pápulas, placas y nódulos hiperqueratósicos comúnmente en extremidades inferiores. Reportamos el caso de un paciente de 57 años con pápulas y nódulos en piernas y abdomen cuyo examen histopatológico fue compatible para Enfermedad de Kyrle.

INTRODUCCIÓN

La Enfermedad de Kyrle (lat. hyperkeratosis follicularis et follicularis in cutempenetrans) o hiperqueratosis follicular, es una dermatosis perforante adquirida que se manifiesta más frecuentemente en la edad adulta, asociada por lo común a enfermedad renal crónica, diabetes mellitus y raramente a enfermedad hepática.¹ Las lesiones en piel están caracterizadas por pápulas y nódulos eritematosos e hiperpigmentados con un centro costroso y un tapón queratósico ubicadas preferentemente en superficies extensoras de extremidades, tronco y poco común en cara y cuero cabelludo.²

CASO CLÍNICO

Un paciente masculino de 57 años de edad con antecedentes de diabetes e insuficiencia renal II, consultó en el “Centro Dermatológico Dr. Úraga” por presentar pápulas nodulares hiperpigmentadas, erosionadas, múltiples, con centro queratósico localizadas en brazos, piernas y abdomen de 3 meses de evolución, acompañadas de prurito intenso (Figura 1). Se decide tomar muestra de biopsia de una lesión del brazo.

La histopatología demostró la epidermis con sus márgenes laterales acantósicos, en el centro aplanamiento e invaginación con gran cantidad de queratina paraqueratótica y restos celulares de neutrófilos. La dermis presenta gran cantidad de vasos capilares dilatados y moderado infiltrado inflamatorio, diagnóstico compatible con Foliculitis perforante (Enfermedad de Kyrle) (Figura 2). Recibió tratamiento con corticoide tópico y antihistamínicos, presentando mejoría de las lesiones.

DISCUSIÓN

La Enfermedad de Kyrle fue diagnosticada por primera vez en el siglo XX.³ Fue J. Kyrle quien la describió en 1916 en una mujer con diabetes.⁴

La etiología de la enfermedad es desconocida pero se propusieron varias hipótesis como la diferenciación defectuosa de la epidermis y la unión dermoepidérmica secundaria a procesos de glicosilación, otros pueden tener etiología infecciosa por bacterias anaeróbicas y entre otros los de etiología genética.⁵

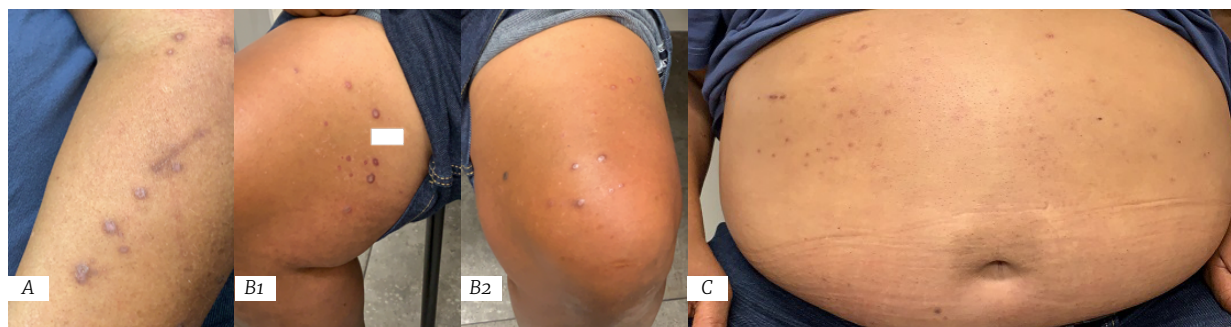


Figura 1. A) pápulas color pardo brazo. B1 y B2) pápulas centro queratósico piernas. C) pápulas abdomen

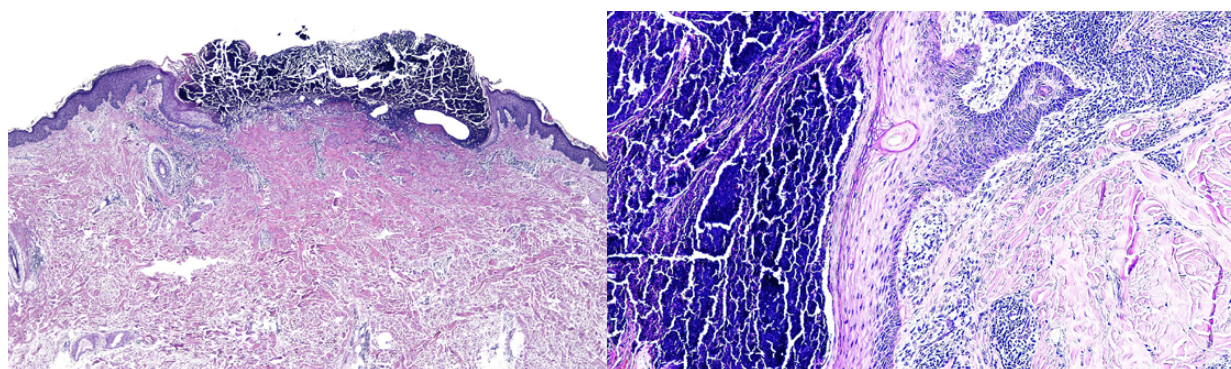


Figura 2. A) Epidermis hacia los márgenes laterales acantósica, tapón de queratina con paraqueratosis y restos celulares fundamentalmente de neutrófilos. B) En la dermis adyacente observamos gran cantidad de vasos capilares dilatados y moderado infiltrado inflamatorio.

Se desconoce la patogenia de la enfermedad, pero se piensa que el trauma superficial es un incitador en pacientes susceptibles de desarrollar desórdenes de perforación adquirida, mientras la vasculopatía y los depósitos de materiales exógenos dérmicos parecen ser factores predisponentes.⁵

Clínicamente se describe la enfermedad por la presencia de pápulas o nódulos con un tapón central queratósico, las lesiones pueden confluir y formar placas, de ubicación principal en extremidades y en menor frecuencia en tronco, pruriginosas en la mayoría de los casos.^{1,2}

En la dermatoscopia no hay un patrón característico que defina a la enfermedad, sin embargo existen dos publicaciones en la literatura con patrones sugestivos, describiendo un patrón concéntrico de 3 zonas, caracterizado por escamas de color marrón blanquecino brillante en el centro, un área gris blanquecina sin estructura que rodea las costras centrales y una pigmentación marrón periférica.^{6,7}

La histopatología presenta un tapón queratósico en una invaginación epitelial, la queratinización puede afectar todo el espesor de la epidermis, hay células basófilas, puede haber infiltrado linfocítico e histiocítico.^{1,8}

La enfermedad de Kyrle debe diferenciarse de otros desórdenes que presentan tapón central hiperqueratósico entre éstos: la foliculitis perforante, la elastosis perforante serpiginosa, prurigo nodular, liquen plano, poroqueratosis.^{2,5}

Las opciones de tratamiento para la enfermedad de Kyrle incluyen corticosteroides y retinoides tópicos, queratolíticos fototerapia nb-UVB y PUVA, doxiciclina, minociclina y acitretin, también se han realizado sesiones con láser de CO₂, cirugía y crioterapia. Maurelli et al. reportan el caso de una paciente de 69 años con enfermedad de Kyrle tratada eficazmente con dosis bajas de isotretinoína y remisión completa a los 4 meses de su uso.⁹

La combinación terapéutica de los antihistamínicos para modular el prurito junto con los esteroides tópicos

son los más ampliamente usados. Ensayos clínicos recientes respaldan nuevos fármacos inmunomoduladores antipruriginosos dirigidos a receptores de IL4 y a la señalización intracelular como la Janus quinasa, éstos pueden tener un papel potencial en el tratamiento de la Enfermedad de Kyrle y demuestran ser terapias emergentes prometedoras en trastornos pruriginosos como en otras enfermedades.¹⁰

CONCLUSIÓN

La enfermedad de Kyrle se desarrolla a menudo como consecuencia de enfermedades sistémicas previamente diagnosticadas, al ser de tipo recurrente puede afectar la calidad de vida del paciente, por lo cual es necesario tener un diagnóstico y tratamiento adecuado.

BIBLIOGRAFÍA

- Gómez-Chicre V, Ochoa-Bermúdez JF, Gómez-Martínez L, Valencia-Aguirre P, Valderrama AJ, Herrera H. Concomitant Kyrle disease and kidney disease. *Piel*. 2021 Aug 1;36(7):488–90.
- Hartati Purbo Dharmadji CPFUS. Generalized lesions of Kyrle's Disease: A Rare Case. *Int Med Case Rep J* [Internet]. 2022;15:187–91. Available from: www.tcpdf.org
- Leonik S, Smoczok M, Kulig K, Bergler-Czop B, Miziołek B. Letter to the Editor The diagnostic process of Kyrle's disease in a 65-year-old patient. Vol. 3, *Advances in Dermatology and Allergology*. 2022.
- Lokesh V, Lakshmikantha A, Kannan S. Kyrle's disease: a cutaneous manifestation of diabetes mellitus. *BMJ Case Rep*. 2017 Nov 1;2017.
- Tampa M, Sârbu MI, Matei C, Mihăilă DE, Potecă TD, Georgescu SR. Kyrle's Disease in a Patient with Delusions of Parasitosis. *Rom J Intern Med*. 2016 Jan 1;54(1):66–9.
- Ozbagcivan O, Lebe B, Fetil E. Dermoscopic pattern of Kyrle's disease. *An Bras Dermatol*. 2020 Mar 1;95(2):244–6.
- Russo T, Piccolo V, Mascolo M, Staibano S, Alfano R, Argenziano G. Dermoscopy of Kyrle disease. *J Am Acad Dermatol* [Internet]. 2016;75(3):e99–101. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaad.2016.02.1169>
- Gupta NM, Parikh MP, Panginikkod S, Rawal H, Feasel P. Kyrle's disease. *QJM*. 2018 Feb 1;111(2):129–30.
- Maurelli Martina GPGG. Kyrle's disease effectively treated with oral isotretinoin. *J Dermatology Treat*. 2018 Jan 10;29(6):630–2.
- Forouzandeh M, Stratman S, Yosipovitch G. The treatment of Kyrle's disease: a systematic review. Vol. 34, *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. Blackwell Publishing Ltd; 2020. p. 1457–63.

CASE REPORT

Kyrle's Disease in a 57-year-old patient.

Cristina Solórzano Torres,* Cristina Pazmiño Solórzano, Enrique Úraga Pazmiño,*** Enrique Loayza Sánchez******

* Dermatologist, Dr. Úraga Dermatological Center
 ** Attached to the Dr. Úraga Dermatological Center
 *** Dermatologist, Director of Dr. Úraga Dermatological Center
 **** Dermatologist, Dermatopathologist Loayza Dermatological Center

Correspondence:
 cris_solorzano39@yahoo.es
<https://orcid.org/0000-0002-8522-9861>

Key words: Acquired perforating dermatosis, Kyrle's disease, hyperkeratotic nodules

Fecha de recepción: 7/17/2023
 Fecha de aceptación: 9/25/2023

ABSTRACT

Kyrle's disease is an acquired perforating dermatosis characterized by the presence of multiple hyperkeratotic papules, plaques and nodules commonly on the lower extremities. We report the case of a 57-year-old patient with papules and nodules on legs and abdomen whose histopathologic examination was compatible with Kyrle's disease.

INTRODUCTION

Kyrle's disease (lat. hyperkeratosis follicularis et follicularis in cutempenetrans) or follicular hyperkeratosis is an acquired perforating dermatosis that most commonly manifests in adulthood, usually associated with chronic kidney disease, diabetes mellitus and rarely with liver disease.¹ Skin lesions are characterized by erythematous and hyperpigmented papules and nodules with a crusty center and a keratotic cap, preferentially located on extensor surfaces of the extremities, trunk and rarely on the face and scalp.²

CLINICAL CASE

A 57-year-old male patient with a history of diabetes and renal insufficiency II, consulted the "Centro Dermatológico Dr. Úraga" for presenting hyperpigmented, eroded, multiple nodular papules with keratotic center located on the arms, legs and abdomen of 3 months of evolution, accompanied by intense pruritus (Figure 1). It was decided to take a biopsy sample from a lesion on the arm.

Histopathology showed the epidermis with acanthotic lateral margins, flattening and invagination in the center with a large amount of parakeratotic keratin and cellular remains of neutrophils. The dermis presents a large number of dilated capillaries and moderate inflammatory infiltrate, diagnostic compatible with perforating folliculitis (Kyrle's disease) (Figure 2). The patient was treated with topical corticosteroids and antihistamines, presenting improvement of the lesions.

DISCUSSION

Kyrle's disease was first diagnosed in the 20th century.³ It was J. Kyrle who described it in 1916 in a woman with diabetes.⁴

The etiology of the disease is unknown but several hypotheses were proposed such as defective differentiation of the epidermis and dermoepidermal junction secondary to glycosylation processes, others may have infectious etiology by anaerobic bacteria and among others those of genetic etiology.⁵

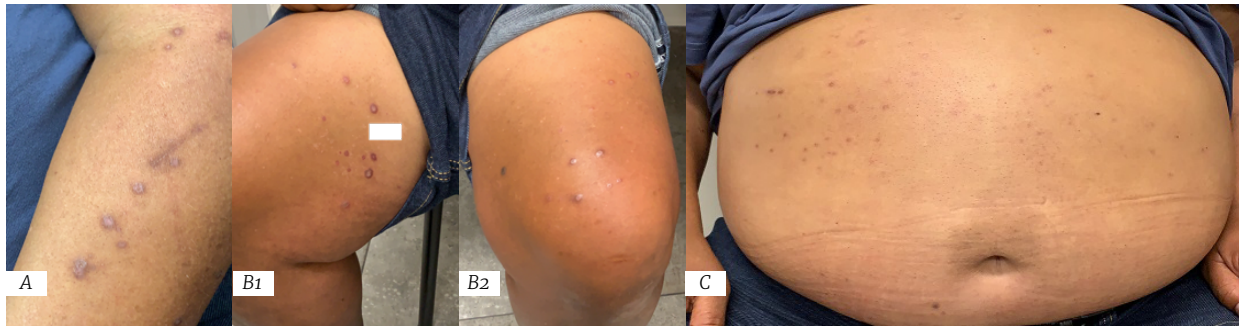


Figure 1. A) brownish papules on the arm. B1 and B2) keratotic center papules on legs. C) papules abdomen.

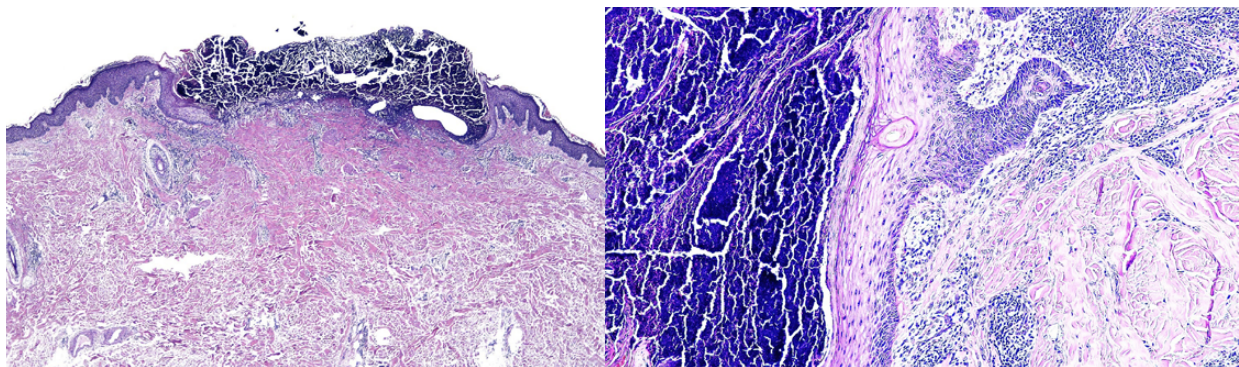


Figure 2. A) Acanthotic epidermis towards the lateral margins, keratin plug with parakeratosis and cellular debris mainly of neutrophils. B) In the adjacent dermis we observe a large number of dilated capillaries and moderate inflammatory infiltrate.

The pathogenesis of the disease is unknown, but superficial trauma is thought to be an inciter in patients susceptible to developing acquired perforating disorders, while vasculopathy and deposits of dermal exogenous materials appear to be predisposing factors.⁵

Clinically, the disease is described by the presence of papules or nodules with a central keratotic cap, the lesions may confluence and form plaques, mainly located on the extremities and less frequently on the trunk, pruritic in most cases.^{1,2}

On dermoscopy there is no characteristic pattern that defines the disease, however there are two publications in the literature with suggestive patterns, describing a concentric pattern of 3 zones, characterized by bright whitish-brown scales in the center, a whitish-gray area without structure surrounding the central crusts and a peripheral brown pigmentation.^{6,7}

Histopathology shows a keratotic plug in an epithelial invagination, keratinization may affect the entire thickness of the epidermis, there are basophilic cells, there may be lymphocytic and histiocytic infiltrate.^{1,8}

Kyrle's disease must be differentiated from other disorders that present central hyperkeratotic plug among these: perforating folliculitis, elastosis perforans serpiginosa, prurigo nodularis, lichen planus, porokeratosis.^{2,5}

Treatment options for Kyrle's disease include topical corticosteroids and retinoids, keratolytic nb-UVB and PUVA phototherapy, doxycycline, minocycline and acitretin; CO₂ laser sessions, surgery and cryotherapy have also been performed. Maurelli et al. report the case of a 69-year-old patient with Kyrle's disease effectively treated with low doses of isotretinoin and complete remission 4 months after its use.⁹

The therapeutic combination of antihistamines to modulate pruritus together with topical steroids are the most widely used. Recent clinical trials support new immunomodulatory antipruritic drugs targeting IL4 receptors and intracellular signaling such as Janus kinase, these may have a potential role in the treatment of Kyrle's disease and show promise as emerging therapies in pruritic disorders as in other diseases.¹⁰

CONCLUSION

Kyrle's disease often develops as a consequence of previously diagnosed systemic diseases. As it is a recurrent disease, it can affect the patient's quality of life, so it is necessary to have an adequate diagnosis and treatment.

REFERENCES

1. Gómez-Chicre V, Ochoa-Bermúdez JF, Gómez-Martínez L, Valencia-Aguirre P, Valderrama AJ, Herrera H. Concomitant Kyrle disease and kidney disease. *Piel*. 2021 Aug 1;36(7):488-90.
2. Hartati Purbo Dharmadji CPFUS. Generalized lesions of Kyrle's Disease: A Rare Case. *Int Med Case Rep J* [Internet]. 2022;15:187-91. Available from: www.tcpdf.org
3. Leonik S, Smoczok M, Kulig K, Bergler-Czop B, Miziołek B. Letter to the Editor The diagnostic process of Kyrle's disease in a 65-year-old patient. Vol. 3, *Advances in Dermatology and Allergology*. 2022.
4. Lokesh V, Lakshmikantha A, Kannan S. Kyrle's disease: a cutaneous manifestation of diabetes mellitus. *BMJ Case Rep*. 2017 Nov 1;2017.
5. Tampa M, Sârbu MI, Săbel, Matei C, Mihăilă DE, Potecă TD, Georgescu SR. Kyrle's Disease in a Patient with Delusions of Parasitosis. *Rom J Intern Med*. 2016 Jan 1;54(1):66-9.
6. Ozbacivan O, Lebe B, Fetiş E. Dermoscopic pattern of Kyrle's disease. *An Bras Dermatol*. 2020 Mar 1;95(2):244-6.
7. Russo T, Piccolo V, Mascolo M, Staibano S, Alfano R, Argenziano G. Dermoscopy of Kyrle disease. *J Am Acad Dermatol* [Internet]. 2016;75(3):e99-101. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaad.2016.02.1169>
8. Gupta NM, Parikh MP, Panginikkod S, Rawal H, Feasel P. Kyrle's disease. *QJM*. 2018 Feb 1;111(2):129-30.
9. Maurelli Martina GPGG. Kyrle's disease effectively treated with oral isotretinoin. *J Dermatology Treat*. 2018 Jan 10;29(6):630-2.
10. Forouzandeh M, Stratman S, Yosipovitch G. The treatment of Kyrle's disease: a systematic review. Vol. 34, *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. Blackwell Publishing Ltd; 2020. p. 1457-63.

CASO CLÍNICO

Carcinoma de Células Escamosas de Vulva: Reporte de un caso.

Maite Santillán,* Diana Dávila Quijano,** Enrique Loayza,**
Jorge Enrique Úraga Pazmiño.****

* Posgradista Dermatología Primer Año UEES, Centro Dermatológico “Dr. Úraga” Guayaquil-Ecuador.
** Dermatóloga, Centro Dermatológico “Dr. Úraga” Guayaquil-Ecuador.
*** Dermatólogo – Centro Dermatológico Loayza, Guayaquil-Ecuador.
**** Dermatólogo, Director del Centro Dermatológico “Dr. Úraga”

Correspondencia:
maitesantillan92@gmail.com
<https://orcid.org/0000-0002-1366-8187>

Palabras clave: Carcinoma de células escamosas, neoplasia intraepitelial vulvar (VIN), virus de papiloma humano, neuronales

Fecha de recepción: 6/16/2023
Fecha de aceptación: 9/25/2023

RESUMEN

El carcinoma de células escamosas (SCC) es el tumor maligno más común de la vulva, afecta principalmente a mujeres posmenopáusicas. Se clasifica de acuerdo con su etiología como dependiente de virus de papiloma humano (VPH) e independiente de VPH los cuales tienen su origen en el contexto de una dermatosis crónica. Se realiza el diagnóstico mediante un estudio histopatológico.

Se presenta el caso de una paciente de 56 años con diagnóstico de Carcinoma Epidermoide, bien diferenciado de vulva y se hace una revisión del tema.

INTRODUCCIÓN

El carcinoma de células escamosas de vulva constituye el 90% de todas las neoplasias malignas vulvares y surge de lesiones epiteliales preinvasoras que presentan atipia celular con la posibilidad de progresar a enfermedad invasora, unificadas dentro del concepto de neoplasia intraepitelial vulvar (VIN).¹

Alrededor de 1/3 de los carcinomas escamosos de vulva son causados por el virus del papiloma humano (VPH), y la lesión precursora habitual de este grupo es la lesión intraepitelial escamosa de alto grado. Sin embargo, la mayoría son independientes del VPH y surgen en el contexto de dermatosis crónicas.²

PRESENTACIÓN DE CASO

Paciente femenina de 56 años, con antecedentes patológicos personales de hipertensión arterial y dentro de los ginecológicos tuvo 7 gestas de los cuales pre-

sentó 2 cesáreas, 1 parto y 4 abortos, su menopausia la presentó a los 50 años. El Papanicolau y mamografía realizados demostraron estar normales, no presentaron antecedentes familiares patológicos de relevancia.

Acudió al Centro Dermatológico Úraga, por presentar una lesión en área vulvar de 1 año 6 meses de evolución, que comenzó como una pápula de 0.5 cm de diámetro localizada en el labio mayor derecho de crecimiento gradual, acompañado de prurito y leve dolor, durante éste periodo de tiempo la paciente fue tratada con ungüentos tópicos sin mejoría en otros centros médicos.

Al examen físico en el labio mayor parte superior derecho presentó una placa infiltrada eritematoviolácea de 5 cm de diámetro, en el borde lateral una úlcera de bordes irregulares y otra úlcera de menor tamaño en borde proximal, acompañadas de secreción serohemática y fétida (Figura 1). Se realizó dermatoscopia en

Figura 1. Al examen físico se observa placa infiltrada eritemato-violacea de 5 cm de diámetro, que presentaba una úlcera lateral de bordes irregulares y otra úlcera de menor tamaño en borde proximal de la lesión.

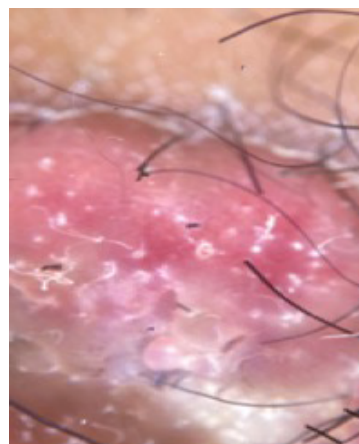


Figura 2. A la dermatoscopia se observa placa eritematosa, con áreas descamativas, fondo rosado, vasos puntiformes y estrías blanquecinas en su superficie.

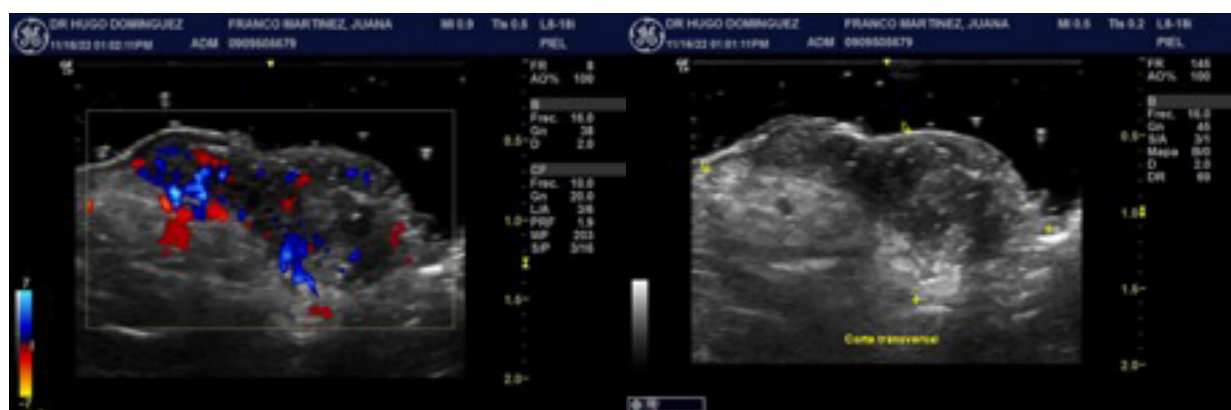


Figura 3A. En la ecografía se visualiza una zona focal sólida, dérmica e hipodérmica, heterogénea (hipoecoica en su zona superior hiperecoica en su zona inferior), de contornos ligeramente definidos. 3B. A la Ecografía Doppler se detecta una vascularización prominente en su interior.

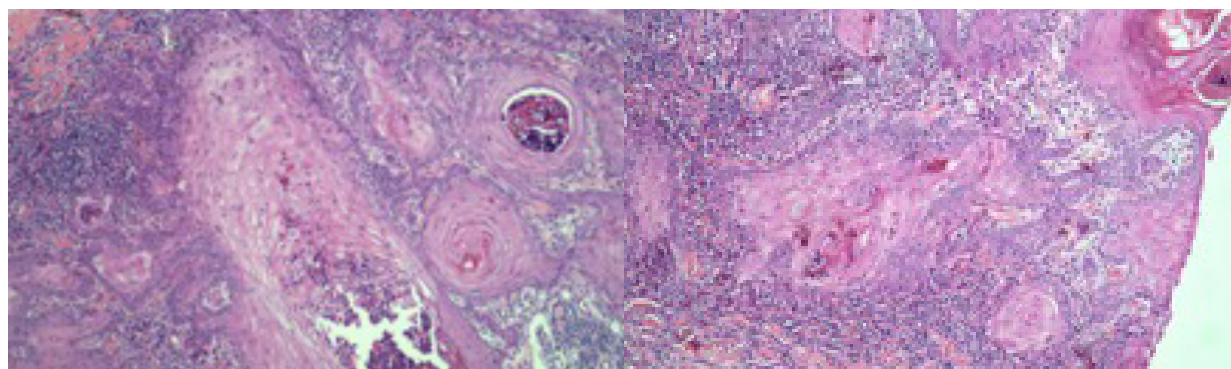


Figura 4. A Los hallazgos histopatológicos demostraron denso infiltrado linfocitario. 4B Se observa nidos de queratinocitos de citoplasma amplio eosinófilo, pérdida de la polaridad, pleomorfismo, y atipia nuclear. La proliferación se extiende a la dermis profunda. Bordes quirúrgicos comprometidos, compatible con carcinoma Epidermoide.

la que se observó una placa eritematosa, con áreas descamativas, fondo rosado, vasos puntiformes y estrías blanquecinas en su superficie (Figura 2).

Se realizó ecografía, la cual nos reportó zona focal sólida, dérmica e hipodérmica, heterogénea (hipoecoica en su zona superior, hiperecoica en su zona inferior), de contornos ligeramente definidos.

Al Doppler color se detectó una vascularización prominente en su interior (Figura 3).

Dentro del diagnóstico diferencial se plantearon las siguientes patologías: Dermatofibrosarcoma, Protuberans, Fístula Secundaria, Carcinoma Espinocelular. (Figura 3).



Figura 5A. Se observa posquirúrgico de 6 meses de vulvectomy parcial derecha con óptimos resultados. 5B. Se observa posquirúrgico de ganglio centinela negativo.

Se realizó biopsia de la lesión, cuyo estudio histopatológico nos reveló nidos de queratinocitos de citoplasma amplio eosinofílico, pérdida de la polaridad, pleomorfismo, y atipia nuclear, la proliferación se extiende a la dermis profunda. Bordes quirúrgicos comprometidos (Figura 4). El diagnóstico histopatológico fue de carcinoma epidermoide bien diferenciado que invade dermis profunda.

La paciente fue derivada al servicio de Oncología para tratamiento quirúrgico donde se le realizó vulvectomy parcial derecha, con límites de resección libres de lesión neoplásica, se estudió ganglio centinela en transoperatorio marcado por radioisótopos negativos motivo por el cual no se indicó la linfadenectomía. (Figura 5). Se evaluó con la escala de Karnofsky siendo 100% asintomática, sin evidencia de la enfermedad en el primer control 6 meses posterior a tratamiento quirúrgico. Se propone seguimiento cada 6 meses durante 5 años.

DISCUSIÓN

El cáncer de vulva es una neoplasia muy rara, constituye el 5% de todos los cánceres ginecológicos.⁹ El carcinoma de células escamosas (SCC) es el tumor maligno más común de la vulva, y afecta principalmente a mujeres posmenopáusicas.³ De todas las neoplasias malignas vulvares el 90% está constituido por el carcinoma de células escamosas y surge de la lesión precursora, la neoplasia intraepitelial vulvar (VIN).⁴ Alrededor de 1/3 de los SCC son causados por el virus del papiloma humano (VPH), y la lesión precursora de este grupo es

la VIN habitual/lesión intraepitelial escamosa de alto grado (uVIN/HSIL). Sin embargo, la mayoría de los SCC son independientes del VPH y surgen en el contexto de dermatosis crónicas.^{5,2} Se estima que anualmente se diagnostican 44.235 casos nuevos a nivel mundial.⁶

El SCC asociado con el VPH generalmente afecta a mujeres más jóvenes, comúnmente muestra una fuerte tinción de tipo bloque para p16 en inmunohistoquímica (IHC), generalmente se desarrolla a partir de un precursor intraepitelial inducido por el VPH llamado lesión de células escamosas de alto grado (HSIL), caracterizada por células inmaduras de apariencia basal que afectan todo el espesor del epitelio, también conocida como neoplasia intraepitelial vulvar (VIN) de tipo habitual.⁵ Las lesiones intraepiteliales escamosas de bajo grado representan verrugas benignas o atipia leve con cambio coilocitario y, a menudo, se deben a los tipos 6 y 11 de VPH de bajo riesgo. Las lesiones intraepiteliales escamosas de alto grado, generalmente se derivan de los tipos de VPH de alto riesgo 16, 18 y 33 y representan atipia de moderada a grave.⁷ Clínicamente, se presenta cerca de los labios menores como una mácula o pápula verrugosa, eritematosa o blanca.⁸

Por el contrario, el SCC independiente de VPH afecta a mujeres mayores, entre 60 y 80 años, comúnmente muestra características queratinizantes maduras, bien diferenciadas, no sobreexpresa p16, frecuentemente muestra un patrón IHC p53 anormal y usualmente surge en el contexto de lesiones inflamatorias crónicas

de la piel de la vulva, como el liquen simple crónico y el liquen escleroso.⁵ Clínicamente, las lesiones pueden aparecer como decoloraciones focales de color blanco grisáceo con una superficie rugosa, placas blancas gruesas vagamente definidas o nódulos elevados.⁸

La mayoría de los trabajos refieren cifras de progresión de la neoplasia intraepitelial vulvar a carcinoma de alrededor del 7%.¹

El diagnóstico final de carcinoma epidermoide vulvar se realiza por histopatología, distinguiendo entre formas bien diferenciadas y tumores poco diferenciados.

En el SCC bien diferenciado independiente del VPH la histopatología muestra acantosis, paraqueratosis, elongación y anastomosis de las crestas intercelulares con puentes intercelulares prominentes. La atipia citológica se limita a las capas basal y parabasal del epitelio y consiste en un ligero aumento en la proporción nuclear-citoplasmática, citoplasma eosinofílico retenido y agrandamiento nuclear con nucleolos prominentes. Una de las características más útiles se relaciona con el fenómeno de la “diferenciación prematura o queratinización.”^{7,8} Mientras que en el SCC pobremente diferenciado dependiente del VPH se encuentra nidos de células escamosas de tipo basal inmaduras con citoplasma escaso. Las células muestran un citoplasma basófilo y una alta proporción nuclear citoplasmática, ausencia de perlas de queratina y presencia de necrosis geográfica o necrosis tipo comedón.³

Los hallazgos dermatoscópicos en el SCC bien diferenciado son: presencia de múltiples lóbulos, redondeados, separados por tabiques eritematosos, pocos vasos irregulares lineales. Mientras que en el SCC pobremente diferenciado hay arquitectura dermatoscópica alterada y ‘caótica’, ausencia de lobulillos y tabiques, vasos irregulares lineales rodeados de vasos más delgados, contorneados, polimorfismo vascular severo y gran variabilidad en diámetro de los vasos.³

Las opciones de tratamiento dependiendo del estadio de la enfermedad incluyen escisión local, imiquimod tópico, cidofovir, 5-fluorouracilo, terapia fotodinámica y ablación con láser.⁸

El tratamiento de las mujeres con cáncer vulvar avanzado es complejo y debe ser llevado a cabo por un equipo multidisciplinario.¹⁰ Lo ideal es determinar primero el estado de los ganglios linfáticos inguinales de la paciente, ya que esto ayudará a planificar su tratamiento.¹¹ La escisión local amplia y radical del tumor vulvar, siempre que sea posible, es el tratamiento de referencia.¹⁰ El tipo de cirugía se individualiza para cada paciente, en función del tamaño y la localización del tumor.¹² Se recomienda la quimioradioterapia cuando exista afectación anorrectal, vaginal o uretral; si el tumor está fijado al hueso; o si se observa afectación macroscópica de los ganglios linfáticos.¹³

El pronóstico del SCC vulvar es comparativamente malo, y el tratamiento a veces es difícil porque aproximadamente el 40 % de las pacientes con carcinoma vulvar no son diagnosticadas hasta que su cáncer ha alcanzado una etapa avanzada.¹⁴

Mediante la escala de Karnofsky se mide la capacidad funcional del paciente con una puntuación que va del 0 al 100, siendo 100 normal sin quejas ni evidencia de la enfermedad y 0 es muerte, teniendo en cuenta su capacidad de realizar sus tareas diarias y la dependencia a la asistencia médica.¹⁵

La recurrencia del cáncer de vulva generalmente se presentan en los primeros 1 a 2 años desde el diagnóstico inicial. Sin embargo, hay varios casos de SCC vulvar recurrente que ocurren a los 5 años después del diagnóstico inicial, lo que hace imperativa la vigilancia de rutina.⁷

CONCLUSIÓN

El carcinoma de células escamosas de vulva es una neoplasia maligna rara, a menudo subdiagnosticada, por lo que realizar un examen físico complementando con hallazgos dermatoscópicos e histopatológicos son importantes para realizar el correcto abordaje y tratamiento oportuno, mejorando así la calidad de vida de las pacientes e incrementando la supervivencia de quienes la padecen.

BIBLIOGRAFÍA

1. Puig-tintoré L, Ordi J, Torné A, Jou P, Pahisa J, et al. Neoplasia vulvar intraepitelial (VIN). *Prog Obstet Gynecol.* 2002;45(11):487-96.
2. Dasgupta S, Ewing-Graham PC, Swagemakers SMA, van der Spek PJ, van Doorn HC, Noordhoek Hegt V, et al. Precursor lesions of vulvar squamous cell carcinoma - histology and biomarkers: A systematic review. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2020 Mar;147:102866.
3. Vaccari S, Barisani A, Tosti G, Pirola S, Dika E, D'Antuono A, et al. Vulval squamous cell carcinoma: a clinicodermoscopic correlation. *Clin Exp Dermatol.* 2019 Dec;44(8):939-41.
4. OMS, 2014. Clasificación de los tumores de los órganos reproductores femeninos, 4.^a ed. Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer, Lyon.
5. Carreras-Díeguez N, Saco A, Del Pino M, Pumarola C, Del Campo RL, Manzotti C, et al. Vulvar squamous cell carcinoma arising on human papillomavirus-independent precursors mimicking high-grade squamous intra-epithelial lesion: a distinct and highly recurrent subtype of vulvar cancer. *Histopathology.* 2023 Apr;82(5):731-44.
6. Falcón MF, Paradedá ME, Kamermann FG, Maldonado V, Díaz L, Cardinal L. [Immunohistochemistry of p16 and p53 in vulvar cancer]. *Medicina.* 2020;80(2):127-33.
7. Michalski BM, Pfeifer JD, Mutch D, Council, M. Laurin. Cancer of the Vulva: A Review. *Dermatol Surg.* 2021 Feb;47(2):174.
8. Hoang LN, Park KJ, Soslow RA, Murali R. Squamous precursor lesions of the vulva: current classification and diagnostic challenges. *Pathology.* 2016 Jun;48(4):291-302.
9. Velasco Boza, Alejandro Jesús et al. Carcinoma escamoso de vulva. *Rev Cubana Obstet Ginecol, Ciudad de la Habana*, v. 44, n. 1, p. 1-8, marzo 2018.
10. Rogers L. J. (2021). Management of Advanced Squamous Cell Carcinoma of the Vulva. *Cancers*, 14(1), 167. <https://doi.org/10.3390/cancers14010167>.
11. Virarkar, M., Vulasala, S. S., Daoud, T., Javadi, S., Lall, C., & Bhosale, P. (2022). Vulvar Cancer: 2021 Revised FIGO Staging System and the Role of Imaging. *Cancers*, 14(9), 2264. <https://doi.org/10.3390/cancers14092264>
12. Morrison, J., Baldwin, P., Buckley, L., Cogswell, L., Edey, K., Faruqi, A., Ganesan, R., Hall, M., Hillaby, K., Reed, N., Rolland, P., & Fotopoulou, C. (2020). British Gynaecological Cancer Society (BGCS) vulval cancer guidelines: Recommendations for practice. *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology*, 252, 502-525. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2020.05.054>
13. Alkatout, I., Schubert, M., Garbrecht, N., Weigel, M. T., Jonat, W., Mundhenke, C., & Günther, V. (2015). Vulvar cancer: epidemiology, clinical presentation, and management options. *International journal of women's health*, 7, 305-313. <https://doi.org/10.2147/IJWH.S68979>
14. Tying S. K. (2003). Vulvar squamous cell carcinoma: guidelines for early diagnosis and treatment. *American journal of obstetrics and gynecology*, 189(3 Suppl), S17-S23. [https://doi.org/10.1067/s0002-9378\(03\)00792-0](https://doi.org/10.1067/s0002-9378(03)00792-0).
15. Blagden, S. P., Charman, S. C., Sharples, L. D., Magee, L. R., & Gilligan, D. (2003). Performance status score: do patients and their oncologists agree?. *British journal of cancer*, 89(6), 1022-1027. <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6601231>

CASE REPORT

Squamous Cell Carcinoma of the vulva: Case report.

Maite Santillán,* Diana Dávila Quijano, Enrique Loayza,**
Jorge Enrique Úraga Pazmiño.******

- * Postgraduate Dermatology First Year UEES, Dermatological Center "Dr. Úraga" Guayaquil-Ecuador.
 ** Dermatologist, Dermatological Center "Dr. Úraga" Guayaquil-Ecuador.
 *** Dermatologist - Dermatological Center Loayza, Guayaquil-Ecuador.
 **** Dermatologist, Director of the Dermatological Center "Dr. Úraga".

Correspondence:
 maitesantillan92@gmail.com
<https://orcid.org/0000-0002-1366-8187>

Key words: squamous cell carcinoma, vulvar intraepithelial neoplasia (VIN), human papillomavirus.

Reception date: 6/16/2023
 Acceptance date: 9/25/2023

ABSTRACT

Squamous cell carcinoma (SCC) is the most common malignant tumor of the vulva, affecting mainly postmenopausal women. It is classified according to its etiology as human papillomavirus (HPV)-dependent and HPV-independent, both of which originate in the context of a chronic dermatosis. Diagnosis is made by histopathological study.

The case of a 56-year-old patient with a diagnosis of well-differentiated squamous cell carcinoma of the vulva is presented and a review of the subject is made.

INTRODUCTION

Squamous cell carcinoma of the vulva constitutes 90% of all vulvar malignancies and arises from pre-invasive epithelial lesions that present cellular atypia with the possibility of progressing to invasive disease, unified within the concept of vulvar intraepithelial neoplasia (VIN)¹

About 1/3 of vulvar squamous cell carcinomas are caused by human papillomavirus (HPV), and the usual precursor lesion of this group is the high-grade squamous intraepithelial lesion. However, most are HPV-independent and arise in the context of chronic dermatoses.²

CASE PRESENTATION

Female patient of 56 years old, with personal pathological history of arterial hypertension and within the gynecological history she had 7 gestations of which she presented 2 cesarean sections, 1 delivery and 4 abortions, her menopause was at the age of 50 years old. Pap

smear and mammography showed normal results. She had no relevant pathological family history.

She went to the Centro Dermatológico Úraga, presenting a lesion in the vulvar area of 1 year and 6 months of evolution, which began as a papule of 0.5 cm in diameter located on the right labium majus of gradual growth, accompanied by pruritus and mild pain, during this period of time the patient was treated with topical ointments without improvement in other medical centers.

Physical examination of the right upper lip showed an erythematous-violaceous infiltrated plaque 5 cm in diameter, an ulcer with irregular borders on the lateral border and another smaller ulcer on the proximal border, accompanied by serohaematic and fetid secretion (Figure 1). Dermoscopy showed an erythematous plaque with scaly areas, pink background, punctate vessels and whitish striae on the surface (Figure 2).

Figure 1. Physical examination revealed an infiltrated erythematous-violaceous plaque, 5 cm in diameter, with a lateral ulcer of irregular borders and another smaller ulcer on the proximal border of the lesion.



Figure 2. Dermoscopy shows an erythematous plaque with scaly areas, pinkish background, punctate vessels and whitish striae on the surface.

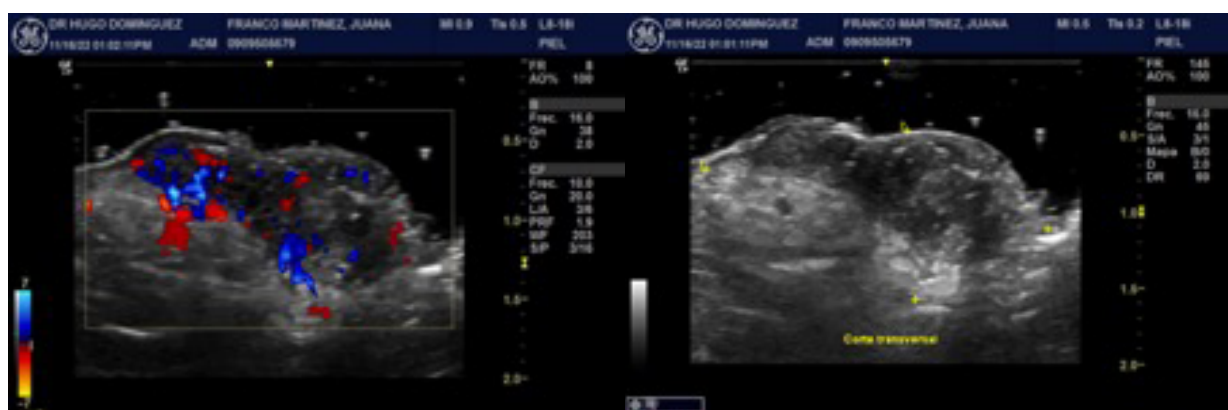
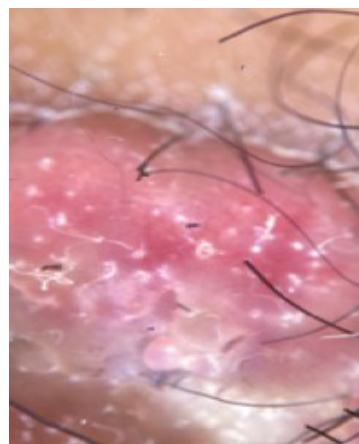


Figure 3A. On ultrasound, a solid, dermal and hypodermal, heterogeneous focal area (hypoechoic in its upper zone, hyperechoic in its lower zone), with slightly defined contours is visualized. 3B. Doppler ultrasound shows a prominent vascularization in its interior.

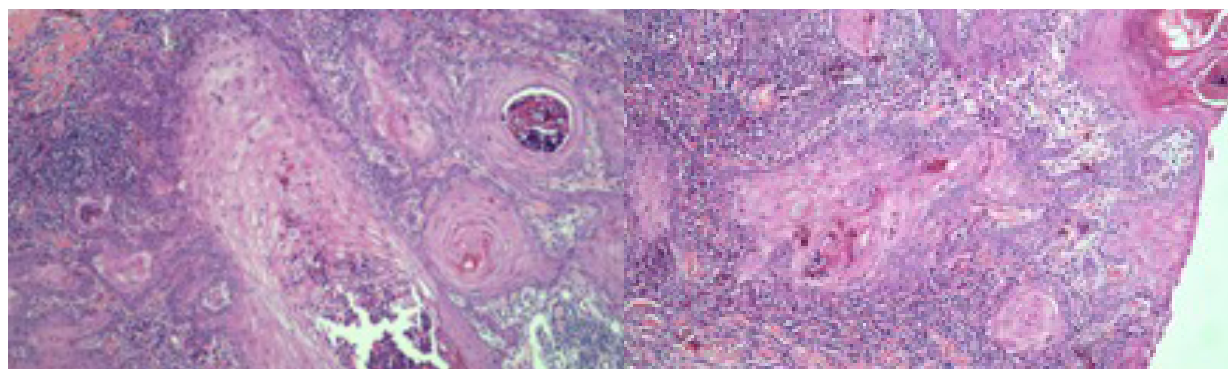


Figure 4. Histopathologic findings demonstrated a dense lymphocytic infiltrate. 4B Nests of keratinocytes with broad eosinophilic cytoplasm, loss of polarity, pleomorphism, and nuclear atypia are observed. Proliferation extends to the deep dermis. Surgical edges involved, compatible with squamous cell carcinoma.

Ultrasound was performed, which reported a solid focal area, dermal and hypodermic, heterogeneous (hypoechoic in its upper zone, hyperechoic in its lower zone), with slightly defined contours. Color Doppler showed a prominent vascularization in its interior (Figure 3). Within the differential diagnosis the following pathologies were considered: Dermatofibrosarcoma Protuberans, Secondary Fistula, Spinocellular Carcinoma (Figure 3).

A biopsy of the lesion was performed and histopathological study revealed keratinocyte nests with large eosinophilic cytoplasm, loss of polarity, pleomorphism, and nuclear atypia, with proliferation extending to the deep dermis. Compromised surgical edges (Figure 4). The histopathologic diagnosis was well-differentiated squamous cell carcinoma invading deep dermis.



Figura 5A. Postoperative 6-month postoperative right partial vulvectomy with optimal results. 5B. Negative sentinel lymph node postoperative picture.

The patient was referred to the Oncology service for surgical treatment where she underwent right partial vulvectomy, with resection limits free of neoplastic lesion, sentinel lymph node was studied during surgery, marked by negative radioisotopes, for which reason lymphadenectomy was not indicated (Figure 5). The patient was evaluated with the Karnofsky scale being 100% asymptomatic, with no evidence of disease in the first control 6 months after surgical treatment. Follow-up every 6 months for 5 years is proposed.

DISCUSSION

Vulvar cancer is a very rare neoplasm, constituting 5% of all gynecologic cancers.² Squamous cell carcinoma (SCC) is the most common malignant tumor of the vulva, mainly affecting postmenopausal women.³ Of all vulvar malignancies 90% consist of squamous cell carcinoma and arise from the precursor lesion, vulvar intraepithelial neoplasia (VIN).⁴ About 1/3 of SCCs are caused by human papillomavirus (HPV), and the precursor lesion of this group is the usual VIN/high-grade squamous intraepithelial lesion (uVIN/HSIL). However, most SCCs are HPV-independent and arise in the context of chronic dermatoses.^{2,5} An estimated 44,235 new cases are diagnosed annually worldwide.⁶

HPV-associated SCC usually affects younger women, commonly shows strong block-type staining for p16 on immunohistochemistry (IHC), usually develops from an HPV-induced intraepithelial precursor called a hi-

gh-grade squamous cell lesion (HSIL), characterized by basal-like immature cells affecting the entire thickness of the epithelium, also known as vulvar intraepithelial neoplasia (VIN) of the usual type.⁵ Low-grade squamous intraepithelial lesions represent benign warts or mild atypia with koilocytic change and are often due to low-risk HPV types 6 and 11. High-grade squamous intraepithelial lesions are usually derived from high-risk HPV types 16, 18 and 33 and represent moderate to severe atypia.⁷ Clinically, they present near the labia minora as a warty, erythematous or white macule or papule.⁸

In contrast, HPV-independent SCC affects older women, aged 60–80 years, commonly shows mature, well-differentiated keratinizing features, does not overexpress p16, frequently shows an abnormal p53 IHC pattern, and usually arises in the context of chronic inflammatory lesions of the vulvar skin, such as lichen simplex chronicus and lichen sclerosus.⁵ Clinically, lesions may appear as focal grayish-white discolorations with a rough surface, vaguely defined thick white plaques, or raised nodules.⁸

Most studies report a progression rate of vulvar intraepithelial neoplasia to carcinoma of around 7%.¹

The final diagnosis of vulvar squamous cell carcinoma is made by histopathology, distinguishing between well-differentiated forms and poorly differentiated tumors. In HPV-independent well-differentiated SCC histopathology shows acanthosis, parakeratosis, elongation and anastomosis of the intercellular ridges with prominent

intercellular bridges. Cytologic atypia is limited to the basal and parabasal layers of the epithelium and consists of a slightly increased nuclear-to-cytoplasmic ratio, retained eosinophilic cytoplasm and nuclear enlargement with prominent nucleoli. One of the most useful features is related to the phenomenon of “premature differentiation or keratinization”.^{7,8} Whereas in HPV-dependent poorly differentiated SCC one finds nests of immature basal-type squamous cells with scant cytoplasm. The cells show a basophilic cytoplasm and a high cytoplasmic nuclear ratio, absence of keratin pearls and presence of geographic necrosis or comedo-like necrosis.³

The dermoscopic findings in well-differentiated SCC are: presence of multiple lobules, rounded, separated by erythematous septa, few linear irregular vessels. While in poorly differentiated SCC there is altered and ‘chaotic’ dermoscopic architecture, absence of lobules and septa, linear irregular vessels surrounded by thinner, contoured vessels, severe vascular polymorphism and great variability in vessel diameter.³

Treatment options depending on the stage of the disease include local excision, topical imiquimod, cidofovir, 5-fluorouracil, photodynamic therapy, and laser ablation.⁸

The treatment of women with advanced vulvar cancer is complex and should be carried out by a multidisciplinary team.¹⁰ Ideally, the status of the patient’s inguinal lymph nodes should be determined first, as this will help to plan her treatment.¹¹ Radical wide local excision of the vulvar tumor, whenever possible, is the gold standard treatment.¹⁰ The type of surgery is individualized for each patient, depending on the size and location of the tumor.¹² Chemoradiotherapy is recommended when there is anorectal, vaginal or urethral involvement; if the tumor is fixed to the bone; or if macroscopic lymph node involvement is observed.¹³

The prognosis of vulvar SCC is comparatively poor, and treatment is sometimes difficult because approximately 40% of patients with vulvar carcinoma are not diagnosed until their cancer has reached an advanced stage.¹⁴

The Karnofsky scale measures the functional capacity of the patient with a score ranging from 0 to 100, with 100 being normal without complaints or evidence of the disease and 0 being death, taking into account the patient’s ability to perform daily tasks and dependence on medical assistance.¹⁵

Recurrences of vulvar cancer usually occur in the first 1 to 2 years from initial diagnosis. However, there are several cases of recurrent vulvar SCC occurring 5 years after initial diagnosis, making routine surveillance imperative.⁷

CONCLUSION

Squamous cell carcinoma of the vulva is a rare malignant neoplasm, often underdiagnosed, so a physical examination complemented by dermoscopic and histopathologic findings are important to perform the correct approach and timely treatment, thus improving the quality of life of patients and increasing the survival of those who suffer from it.

REFERENCES

1. Puig-tintoré L, Ordi J, Torné A, Jou P, Pahisa J, et al. Vulvar intraepithelial neoplasia (VIN). *Prog Obstet Gynecol.* 2002;45(11):487–96.
2. Dasgupta S, Ewing-Graham PC, Swagemakers SMA, van der Spek PJ, van Doorn HC, Noordhoek Hegt V, et al. Precursor lesions of vulvar squamous cell carcinoma – histology and biomarkers: A systematic review. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2020 Mar;147:102866.
3. Vaccari S, Barisani A, Tosti G, Pirola S, Dika E, D’Antuono A, et al. Vulval squamous cell carcinoma: a clinicodermoscopic correlation. *Clin Exp Dermatol.* 2019 Dec;44(8):939–41.
4. WHO, 2014. Classification of tumors of the female reproductive organs, 4th ed. International Agency for Research on Cancer, Lyon.
5. Carreras-Díez N, Saco A, Del Pino M, Pumarola C, Del Campo RL, Manzotti C, et al. Vulvar squamous cell carcinoma arising on human papillomavirus-independent precursors mimicking high-grade squamous intra-epithelial lesion: a distinct and highly recurrent subtype of vulvar cancer. *Histopathology.* 2023 Apr;82(5):731–44.

6. Falcón MF, Paradedá ME, Kamermann FG, Maldonado V, Díaz L, Cardinal L. [Immunohistochemistry of p16 and p53 in vulvar cancer]. *Medicine* . 2020;80(2):127-33.
7. Michalski BM, Pfeifer JD, Mutch D, Council, M. Laurin. Cancer of the Vulva: A Review. *Dermatol Surg*. 2021 Feb;47(2):174.
8. Hoang LN, Park KJ, Soslow RA, Murali R. Squamous precursor lesions of the vulva: current classification and diagnostic challenges. *Pathology*. 2016 Jun;48(4):291-302.
9. Velasco Boza, Alejandro Jesús et al . Squamous carcinoma of the vulva. *Rev Cubana Obstet Ginecol*, Ciudad de la Habana , v. 44, n. 1, p. 1-8, March 2018 .
10. Rogers L. J. (2021). Management of Advanced Squamous Cell Carcinoma of the Vulva. *Cancers*, 14(1), 167. <https://doi.org/10.3390/cancers14010167>.
11. Virarkar, M., Vulasala, S. S., Daoud, T., Javadi, S., Lall, C., & Bhosale, P. (2022). Vulvar Cancer: 2021 Revised FIGO Staging System and the Role of Imaging. *Cancers*, 14(9), 2264. <https://doi.org/10.3390/cancers14092264>.
12. Morrison, J., Baldwin, P., Buckley, L., Cogswell, L., Edey, K., Faruqi, A., Ganesan, R., Hall, M., Hillaby, K., Reed, N., Rolland, P., & Fotopoulou, C. (2020). British Gynaecological Cancer Society (BGCS) vulval cancer guidelines: Recommendations for practice. *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology*, 252, 502-525. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2020.05.054>.
13. Alkatout, I., Schubert, M., Garbrecht, N., Weigel, M. T., Jonat, W., Mundhenke, C., & Günther, V. (2015). Vulvar cancer: epidemiology, clinical presentation, and management options. *International journal of women's health*, 7, 305-313. <https://doi.org/10.2147/IJWH.S68979>.
14. Tying S. K. (2003). Vulvar squamous cell carcinoma: guidelines for early diagnosis and treatment. *American journal of obstetrics and gynecology*, 189(3 Suppl), S17-S23. [https://doi.org/10.1067/s0002-9378\(03\)00792-0](https://doi.org/10.1067/s0002-9378(03)00792-0).
15. Blagden, S. P., Charman, S. C., Sharples, L. D., Magee, L. R., & Gilligan, D. (2003). Performance status score: do patients and their oncologists agree?. *British journal of cancer*, 89(6), 1022-1027. <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6601231>.

CASO CLÍNICO

Granuloma Anular Diseminado: Reporte de caso y revisión de la literatura.

Lucy Ortiz Andrade,* Lorena Quiroz,** Annette Morán,*** Enrique Loayza****

* Residente de dermatología de primer año de la Universidad Espíritu Santo
** Dermatóloga del Centro Dermatológico "Dr. Úraga"
*** Dermatóloga del Centro Dermatológico "Dr. Úraga"
**** Dermatopatólogo
***** Dermatólogo, Director del Centro Dermatológico "Dr. Úraga"

Correspondencia:
lucyortiz_94@hotmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2687-0309>

Palabras clave: granuloma anular (GA), placas, diseminado

Fecha de recepción: 6/16/2023
Fecha de aceptación: 9/25/2023

RESUMEN

El granuloma anular (GA) es una dermatosis benigna, crónica muy frecuente en la niñez y la etapa adulta. Se caracteriza por nódulos y placas de borde anular que afecta más tronco y extremidades. Se desconoce las causas, pero se reportan ciertos factores potenciales que predisponen el desarrollo de la enfermedad como traumas, picaduras de insectos, vacunas, exposición solar y ciertas drogas. Además, el GA tiene relación con ciertas enfermedades, principalmente la obesidad y dislipidemias. Existen 4 tipos de GA. Aún se desconoce de un tratamiento definitivo para el GA, ya que existen múltiples reportes terapéuticos no definidos por la falta de evidencia científica. Se presenta el caso de un paciente de 55 años con pápulas y placas de borde anular en brazo, cuello y tronco, con diagnóstico de granuloma anular diseminado.

INTRODUCCIÓN

El granuloma anular (GA) es una afección común, que se puede presentar tanto en la infancia como en la adultez.¹ Se caracteriza por presentar pápulas o placas con borde anular eritematosas que afectan la parte más distal de las extremidades.^{1,2} Suelen ser asintomáticas, pero en ciertos casos se acompaña de prurito.¹ Muchos casos remiten espontáneamente en varios meses o años. Se han descrito 4 tipos.^{1,3} Se desconoce su causa, pero se ha relacionado con factores potenciales y ciertas enfermedades como diabetes mellitus y dislipidemias.^{1,2} Aún se desconoce de un tratamiento definitivo para tratar esta patología, ya que existen varias opciones terapéuticas. En el siguiente informe se describe un caso clínico de un paciente de 55 años con diagnóstico de GA diseminado.

CASO CLÍNICO

Paciente masculino de 55 años de edad, con APP de HTA (en tratamiento con Losartán 100mg) e hígado graso,

alérgico a Ibersartán. Acude a consulta por cuadro clínico de 2 meses de evolución caracterizado por múltiples lesiones no pruriginosas en miembros superiores y cuello. Al examen físico se observó pápulas confluyentes formando placas con borde anular acentuadas sobre una base eritemato violácea en brazos, tronco y cuello (fig. 1-2). No presenta lesiones en mano, pies, uñas ni mucosas. Con la sospecha clínica de GA vs liquen plano anular, se toma biopsia de lesión en antebrazo con centro pigmentado, la misma que reporta epidermis de aspecto normal. La dermis muestra infiltrado perivascular e intersticial de linfocitos e histiocitos, con presencia de células gigantes que fagocitan fibras de colágeno (fig. 3). También depósito de mucina en intersticio confirmando diagnóstico de GA. (fig. 4).

DISCUSIÓN

El granuloma anular (GA) es una dermatosis benigna, crónica, muy frecuente en la niñez y la etapa adulta que se caracteriza por la presencia de nódulos o placas de borde anular con una distribución simétrica.



Figura 1. Pápulas eritematosas con borde anular en cuello.



Figura 2. A. Pápulas que confluyen formando lesión nodular con depresión central en brazo izquierdo. B. Lesiones papulares de 1 a 3 mm en brazo derecho.

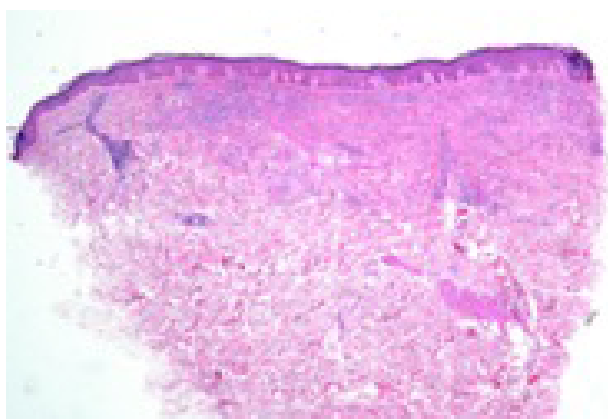


Figura 3. A. Epidermis de aspecto normal. B. Dermis con infiltrado perivascular e intersticial de linfocitos e histiocitos.

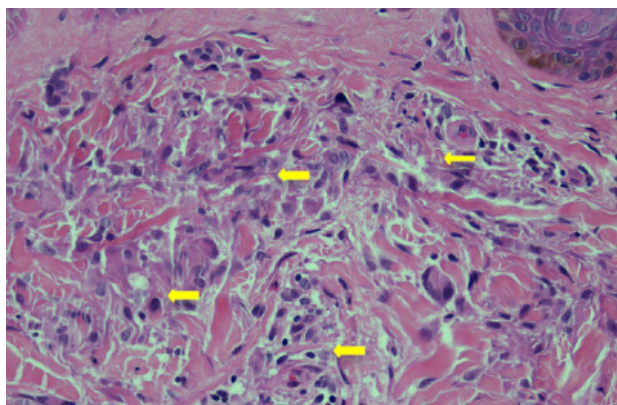


Figura 4. Pápulas eritematosas con borde anular en cuello.

Fue descrita por primera vez en 1895 por Colcott Fox, como “erupciones anilladas en dedos” en una niña de 11 años. El término granuloma anular fue introducido después en 1902 por Radcliffe y Crocker.^{4,5,6} Su prevalencia es desconocido, pero se estima que afecta a menos del 1% de la población y en entre los casos de GA, se presenta más en mujeres que en los hombres en una proporción 2,5:1¹

Aún se desconoce las causas porque se produce esta enfermedad, pero se han reportado ciertos factores potenciales como traumas, picaduras de insectos, vacunas, exposición solar y ciertas drogas (alopurinol, diclofenaco, amlodipino).^{1,2,6} Muchos estudios indican que el GA tiene relación con ciertas enfermedades como la diabetes mellitus, hiperlipidemia, tiroiditis autoinmune, artritis reumatoidea, tumores linfoproliferativos y la enfermedad celíaca. También puede estar asociado a ciertos virus como el papiloma humano (VPH) y virus del Epstein Barr (VEB).^{4,6,7} Tampoco esta claro si factores genéticos influyen en la susceptibilidad de la patología. Se piensa que el GA representa una reacción de hipersensibilidad tardía donde participan células inflamatorias conformadas por linfocitos Th1 y macrófagos.^{8,7,9}

Se han descrito 4 tipos de GA: local, diseminado subcutáneo y perforado.^{1,2} La forma más común, el GA localizado, clásicamente se presenta como una placa asin-

tomática de color piel o eritematosa, anular o arciforme con un borde firme y aclaramiento central.¹ El GA perforante es una variedad en la que el colágeno dañado de la dermis se extruye hacia la superficie de la piel. Se observa más en niños y se caracteriza por presentar pápulas umbilicadas de color amarillento que descargan un líquido claro o blanco.¹ El GA subcutáneo se presenta como nódulos indoloros, dérmicos o subcutáneos profundos, únicos o múltiple, en cuero cabelludo o extremidades.¹ El GA diseminado se define como una enfermedad generalizada con la presencia de más de 10 lesiones compuestas por pápulas y placas generalizadas con borde anular, de color piel o eritematosas que varían de milímetros a unos pocos centímetros de diámetro.^{4,5} El tronco y las extremidades son sitios prominentes de afectación en el GA diseminado, mientras que la cabeza, cuello, palmas de manos, planta de pies y mucosas están intactos. Puede ser asintomática o acompañarse de prurito.¹ Los hallazgos histopatológicos característicos son el infiltrado linfocitario, degeneración de colágeno, y los depósitos de mucina. Estos hallazgos a menudo se presentan en un patrón intersticial o en empalizada.¹

Aún se desconoce de un tratamiento definitivo para el GA, ya que existen múltiples reportes terapéuticos no definidos por la falta de evidencia científica. Los corticoides de alta potencial tópico o la triamcinolona intralesional son los fármacos más utilizados para tratar las lesiones.^{4,3} Entre otros tratamientos también se incluyen inhibidores de la calcineurina, criocirugía, láser, fototerapia, isotetrinoína, dapsona, hidroxycloquina, ciclosporinas, etarnecept, infliximab o adalimumab.^{7,8,2,10}

En los múltiples estudios de casos clínicos que se han descrito sobre la terapéutica, indican como primera línea de tratamiento los corticoides tópicos de alta potencia (furoato de mometasona, propionato de clobetazol), seguido de UVAI, yoduro de potasio, PUVA, UVB, triamcinolona intralesional, isotretinoína y plaquenil.⁷ Además, el uso de imiquimod en crema al 5% una vez al día, ha reportado buenos resultados terapéuticos.¹¹ Otra alternativa es el uso de dapsona tópica (por su actividad antimicrobiana y antiinflamatoria) como una medida terapéutica segura, sin mayor efectos adversos y accesible, aunque requieren de más estudios para evaluar su efi-

cacia terapéutica.¹² Los anticuerpos monoclonales como el adalimumab y dupilumab, la cual son usados en casos refractarios, mejoran la sintomatología e induce remisión de las lesiones.^{10,13} También informes sobre el uso de UVB como parte del tratamiento de GA diseminado, tiende a una leve-moderada mejora en lesiones.⁸

CONCLUSIÓN

El GA es una enfermedad inflamatoria benigna de origen desconocido que sigue siendo difícil de tratar. Dependiendo del tipo de variante, el curso clínico y el pronóstico pueden variar ampliamente. Existen reportes de casos clínicos, estudios retrospectivos y observacionales donde aportan información para comprender un poco más la patogenia y terapéutica de la enfermedad, sin embargo, la información es limitada. Esperemos que, en el transcurso de los años, futuros estudios o terapias se establezcan para poder definir un tratamiento definitivo para esta patología. En nuestro paciente se utilizó un corticoide de alta potencia (mometasona) por 7 días. Se realiza un control a las 3 semanas; se indicó el uso de tacrolimus y propionato de clobetasol tópico combinado con sesiones de fototerapia, las cuales no se han realizado ya que el paciente discontinuó tratamiento.

BIBLIOGRAFÍA

1. Robert T. Brodell, Erick Stratman, Abena O Ofori. Granuloma annulare -UpToDate.pdf [Internet]. UpToDate; 2020. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/granuloma-annulare-epidemiology-clinical-manifestations-and-diagnosis>
2. Kuen Bernardita, Ruiz Diaz Alejandra, Díaz Ysabel M, Lozinsky Liliana del Valle, M. Herrero. Granuloma anular diseminado (patrón intersticial) en un paciente pediátrico.pdf. Educandonos. 2019;9(2):17-20.
3. Francisco J. Navarro Triviño, Angela Ayen Rodríguez, Antonio Jose Martin Perez, Ricardo Ruiz Villaverde. Granuloma anular generalizado- ¿para-neoplásico o no.pdf. Piel Form Contin En Dermatol. marzo de 2021;36(3):208-10.
4. Jenny Wang, Amor Khachemoune. Granuloma Annulare A Focused Review of Therapeutic Options. pdf. Am J Clin Dermatol. 2018;2018:333-44.

5. E. M. Giménez, B. R. V Gómez, S Molina, V Audi. Granuloma Anular diseminado- a propósito de un caso.pdf. Revista argentina de dermatología. 2020;101(4):1-10.
6. Dra. Mariela Alonso, Dra. Juliana Martínez del Sel, Dr. Miguel Ángel J. Allevato. Granuloma anular generalizado .pdf. ACTUALIZACIONES TERAPEUTICAS DERMATOLOGICAS EDUCACIÓN CONTINUA. 2019;42:70-9.
7. Thierry M. Nordmann, Joo-Ri Kim, Reinhard Dummer, Florian Anzengruber. A Monocentric, Retrospective Analysis of 61 Patients with Generalized Granuloma Annulare. Dermatology. el 13 de mayo de 2020;6.
8. Andrea Dawson, Steven J. Glassman. Generalized Granuloma Annulare Responsive to Narrowband UVB.pdf. junio de 2019;103(6):2.
9. Myrna del Carmen Rodríguez Acar, Maribet González González, Alfonsina María Decamps Solano, Angélica Adriana Vidal Flores. Casos para diagnóstico. Placas anulares en tronco y extremidades. Revista del Centro Dermatológico Pascua. abril de 2018;27(1):5.
10. Xiating Song, Zirui Chen, Zuotao Zhao, Aiping Wang. Treatment of generalized granuloma annulare with dupilumab.pdf. Jorunal Dermatol Treat. el 13 de marzo de 2013;34(1):3.
11. Marcela Nowak, Wioletta Barańska-Rybak, Adrianna Opalska-Tuszyńska. Successful treatment of disseminated granuloma annulare in a 10-year-old patient with 5% imiquimod cream .pdf. Dermatology Review. junio de 2020;107:4.
12. Gabriela Tapia Tuleda, Carlos Rojas Herrera. Granuloma anular generalizado tratado con dapsona tópica- Una alternativa terapéutica eficaz, accesible y segura.pdf. Piel Formación continuada en dermatología. 2021;36(2):130-2.
13. Fatima Moreno-Suarez, Pedro Aceituno-Madera, Carmen Salazar-Nievas, Pablo Bautista- Martinez. Adalimumab-a-therapeutic-option-in-refractory-generalized-granul-2017.pdf. Journal of the American Academy of Dermatology. junio de 2017;76(6):1.

CASE REPORT

Disseminated Granuloma Annulare: Case report and review of the literature.

Lucy Ortiz Andrade,* Lorena Quiroz,** Annette Morán,*** Enrique Loayza****

* First year dermatology resident at Espiritu Santo University
 ** Dermatologist of the Dermatological Center "Dr. Úraga"
 *** Dermatologist of the Centro Dermatológico "Dr. Úraga"
 **** Dermatopathologist
 ***** Dermatologist, Director of the Dermatological Center "Dr. Úraga"

Corresponding author:
 lucyortiz_94@hotmail.com
 ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2687-0309>

Key words: granuloma annulare (GA), plaques, disseminated.

Reception date: 6/16/2023

Acceptance date: 9/25/2023

ABSTRACT

Granuloma annulare (GA) is a benign, chronic dermatosis very frequent in childhood and adulthood. It is characterized by annular bordered nodules and plaques affecting more trunk and extremities. The causes are unknown, but certain potential predisposing factors such as trauma, insect bites, vaccinations, sun exposure and certain drugs are reported to predispose to the development of the disease. In addition, GA is related to certain diseases, mainly obesity and dyslipidemias. There are 4 types of GA. A definitive treatment for GA is still unknown, since there are multiple undefined therapeutic reports due to the lack of scientific evidence. We present the case of a 55-year-old patient with papules and annular border plaques on the arm, neck and trunk, with a diagnosis of disseminated granuloma annulare.

INTRODUCTION

Granuloma annulare (GA) is a common condition, which can occur in both childhood and adulthood.¹ It is characterized by erythematous annular-rimmed papules or plaques affecting the most distal part of the extremities.^{1,2} They are usually asymptomatic, but in certain cases it is accompanied by pruritus.¹ Many cases remit spontaneously in several months or years. Four types have been described.^{1,3} The cause is unknown, but it has been related to potential factors and certain diseases such as diabetes mellitus and dyslipidemias.^{1,2} A definitive treatment for this pathology is still unknown, since there are several therapeutic options. The following report describes a clinical case of a 55-year-old patient with a diagnosis of disseminated GA.

CLINICAL CASE

55-year-old male patient with PPP of hypertension (under treatment with Losartan 100mg) and fatty liver, allergic to Ibersartan. He consulted for clinical

symptoms of 2 months of evolution characterized by multiple non-pruritic lesions on upper limbs and neck. Physical examination revealed confluent papules forming plaques with annular borders accentuated on a violaceous erythematous base on the arms, trunk and neck (Fig. 1-2). There were no lesions on the hand, feet, nails or mucous membranes. With clinical suspicion of GA vs lichen planus annulare, a biopsy of the lesion on the forearm with a pigmented center was taken and the epidermis was normal. The dermis shows perivascular and interstitial infiltrate of lymphocytes and histiocytes, with the presence of giant cells that phagocytize collagen fibers (Fig. 3). Also mucin deposits in the interstitium confirming the diagnosis of AG (Fig. 4).

DISCUSSION

Granuloma annulare (GA) is a benign, chronic dermatosis, very common in childhood and adulthood, characterized by the presence of nodules or ring-bordered plaques with



Figure 1. Erythematous papules with annular border on the neck



Figure 2. A. Papules converging to form a nodular lesion with central depression on the left arm. B. Papular lesions of 1 to 3 mm on the right arm.

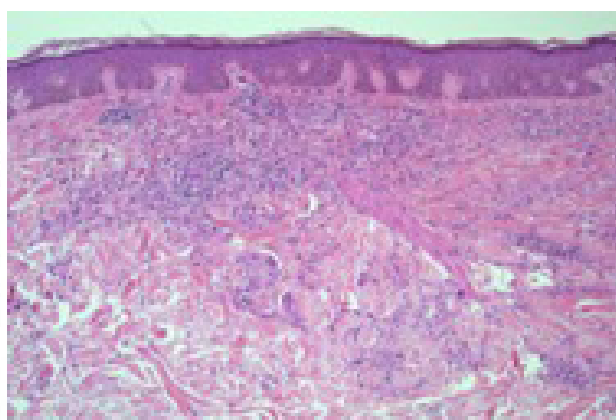
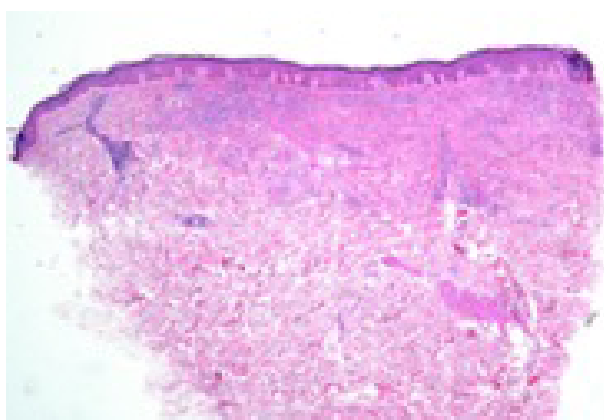


Figura 3. A. Normal appearing epidermis. B. Dermis with perivascular and interstitial infiltrate of lymphocytes and histiocytes.

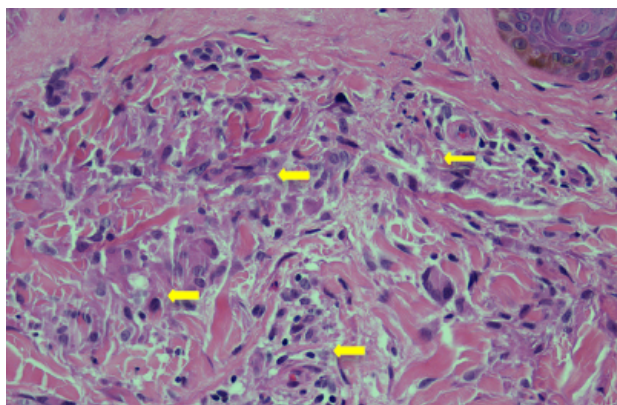


Figura 4. Mucin deposition in the interstitium (yellow arrows).

a symmetrical distribution. It was first described in 1895 by Colcott Fox as “ring-shaped eruptions on fingers” in an 11-year-old girl. The term granuloma annulare was introduced later in 1902 by Radcliffe and Crocker^{4,5,6} Its prevalence is unknown, but it is estimated to affect less than 1% of the population and among GA cases, it occurs more in women than in men in a 2.5:1 ratio!

The causes of this disease are still unknown, but certain potential factors such as trauma, insect bites, vaccinations, sun exposure and certain drugs (allopurinol, diclofenac, amlodipine) have been reported^{1,2,6} Many studies indicate that GA is associated with certain diseases such as diabetes mellitus, hyperlipidemia, autoimmune thyroiditis, rheumatoid arthritis, lymphoproliferative tumors and celiac disease. It may also be associated with certain viruses such as human papilloma virus (HPV) and Epstein Barr virus (EBV)^{4,6,7}

It is also unclear whether genetic factors influence the susceptibility to the pathology. It is thought that GA represents a late hypersensitivity reaction involving inflammatory cells composed of Th1 lymphocytes and macrophages.^{8,7,9}

Four types of GA have been described: local, disseminated subcutaneous and perforated.^{1,2} The most

common form, localized GA, classically presents as an asymptomatic skin-colored or erythematous, annular or arciform plaque with a firm rim and central clearing.¹ Perforating GA is a variety in which damaged collagen from the dermis is extruded to the skin surface. It is seen more in children and is characterized by yellowish umbilicated papules discharging a clear or white fluid.¹ Subcutaneous GA presents as painless, single or multiple, deep dermal or subcutaneous nodules on the scalp or extremities.¹ Disseminated AG is defined as a generalized disease with the presence of more than 10 lesions composed of skin-colored or erythematous papules and plaques that vary from millimeters to a few centimeters in diameter.^{4,5} The trunk and extremities are prominent sites of involvement in disseminated AG, while the head, neck, palms, soles and mucous membranes are intact. It may be asymptomatic or accompanied by pruritus.¹ Characteristic histopathologic findings are lymphohistocytic infiltrate, collagen degeneration, and mucin deposits. These findings often present in an interstitial or palisaded pattern.¹

A definitive treatment for GA is still unknown, as there are multiple undefined therapeutic reports due to lack of scientific evidence. Topical high-potency corticosteroids or intralesional triamcinolone are the most commonly used drugs to treat GA lesions.^{4,3} Other treatments also include calcineurin inhibitors, cryosurgery, laser, phototherapy, isotretinoin, dapsone, hydroxychloroquine, cyclosporines, etanercept, infliximab or adalimumab.^{7,8,2,10}

In the multiple clinical case studies that have been described on therapeutics, they indicate high potency topical corticosteroids (mometasone furoate, clobetasol propionate) as the first line of treatment, followed by UVAI, potassium iodide, PUVA, UVB, intralesional triamcinolone, isotretinoin and plaquenil.⁷ In addition, the use of imiquimod 5% cream once daily has reported good therapeutic results.¹¹ Another alternative is the use of topical dapsone (for its antimicrobial and anti-inflammatory activity) as a safe therapeutic measure, without major adverse effects and accessible, although more studies are needed to evaluate its therapeutic efficacy.¹² Monoclonal antibodies such as adalimumab and dupilumab, which are used in refractory cases,

improve symptomatology and induce remission of lesions.^{10,13} Also reports on the use of UVB as part of the treatment of disseminated GA, tend to a mild-moderate improvement in lesions.⁸

CONCLUSION

AG is a benign inflammatory disease of unknown origin that remains difficult to treat. Depending on the type of variant, the clinical course and prognosis can vary widely. There are case reports, retrospective and observational studies that provide information to understand more about the pathogenesis and therapeutics of the disease, however, the information is limited. Hopefully, over the years, future studies or therapies will be established to be able to define a definitive treatment for this pathology. In our patient a high potency corticosteroid (mometasone) was used for 7 days. A control was performed after 3 weeks; the use of tacrolimus and topical clobetasol propionate combined with phototherapy sessions was indicated, which have not been performed since the patient discontinued treatment.

REFERENCES

1. Robert T. Brodell, Erick Stratman, Abena O Ofori. Granuloma annulare -UpToDate.pdf [Internet]. UpToDate; 2020. Available from: <https://www.up-to-date.com/contents/granuloma-annulare-epidemiology-clinical-manifestations-and-diagnosis>
2. Kuen Bernardita, Ruiz Diaz Alejandra, Diaz Ysabel M, Lozinsky Liliana del Valle, M. Herrero. Disseminated granuloma annulare (interstitial pattern) in a pediatric patient.pdf. Educandonos. 2019;9(2):17-20.
3. Francisco J. Navarro Triviño, Angela Ayen Rodríguez, Antonio Jose Martin Perez, Ricardo Ruiz Villaverde. Generalized granuloma annulare generalized-paraneoplastic or not.pdf. Skin Form Contin En Dermatol. Mar 2021;36(3):208-10.
4. Jenny Wang, Amor Khachemoune. Granuloma Annulare A Focused Review of Therapeutic Options. pdf. Am J Clin Dermatol. 2018;2018:333-44.
5. E. M. Giménez, B. R. V Gómez, S Molina, V Audi. Disseminated granuloma annulare- apropos of a case.pdf. Argentine journal of dermatology. 2020;101(4):1-10.

6. Dr. Mariela Alonso, Dr. Juliana Martínez del Sel, Dr. Miguel Ángel J. Allevato. Generalized granuloma annulare .pdf. DERMATOLOGIC THERAPEUTIC UPDATES CONTINUING EDUCATION. 2019;42:70-9.
7. Thierry M. Nordmann, Joo-Ri Kim, Reinhard Dummer, Florian Anzengruber. A Monocentric, Retrospective Analysis of 61 Patients with Generalized Granuloma Annulare. Dermatology. May 13, 2020;6.
8. Andrea Dawson, Steven J. Glassman. Generalized Granuloma Annulare Responsive to Narrowband UVB.pdf. june 2019;103(6):2.
9. Myrna del Carmen Rodríguez Acar, Maribet González González, Alfonsina María Decamps Solano, Angélica Adriana Vidal Flores. Diagnostic cases. Annular plaques on trunk and extremities. Revista del Centro Dermatológico Pascua. April 2018;27(1):5.
10. Xiating Song, Zirui Chen, Zuotao Zhao, Aiping Wang. Treatment of generalized granuloma annulare with dupilumab.pdf. Jorunal Dermatol Treat. on Mar 13, 2013;34(1):3.
11. Marcela Nowak, Wioletta Barańska-Rybak, Adrianna Opalska-Tuszyńska. Successful treatment of disseminated granuloma annulare in a 10-year-old patient with 5% imiquimod cream .pdf. Dermatology Review. June 2020;107:4.
12. Gabriela Tapia Tuleda, Carlos Rojas Herrera. Generalized granuloma annulare treated with topical dapsone- An effective, accessible and safe therapeutic alternative.pdf. Skin Continuing education in dermatology. 2021;36(2):130-2.
13. Fatima Moreno-Suarez, Pedro Aceituno-Madera, Carmen Salazar-Nievas, Pablo Bautista- Martinez. Adalimumab-a-therapeutic-option-in-refractory-generalized-granul-2017.pdf. Journal of the American Academy of Dermatology. june 2017;76(6):1.

CASO CLÍNICO

Síndrome de HAIR-AN. Reporte de un caso y revisión de la literatura.

Doménica A. Palacios Segarra,* Katty M. Méndez Flores,** Andrea V. Chamba Agila,***
Nathaly P. Lascano Gallegos****

* Posgrado Dermatología, Universidad Tecnológica Equinoccial. Quito, Ecuador.

<https://orcid.org/0000-0001-7451-0968>

** Dermatóloga, Centro de la Piel. Quito, Ecuador

<https://orcid.org/0000-0001-9272-9963>

*** Médica Familiar, Centro de la Piel. Quito, Ecuador

<https://orcid.org/0000-0001-6431-6141>

**** Dermatopatóloga, Centro de la Piel. Quito, Ecuador

<https://orcid.org/0000-0001-8380-9275>

Correspondence:

domepaabc@gmail.com

Palabras clave: Síndrome HAIR-AN, acantosis nigricans, hiperandrogenismo, resistencia a la insulina.

Fecha de recepción: 8/23/2023

Fecha de aceptación: 10/18/2023

RESUMEN

El síndrome de HAIR-AN, hiperandrogenismo (HA), resistencia a la insulina (IR) y acantosis nigricans (AN), es un desorden multisistémico común en mujeres adolescentes, asociado a la presencia de acné, hirsutismo, obesidad y/o amenorreas, que pueden llegar al desarrollo de infertilidad, diabetes, problemas cardiovasculares y trastornos metabólicos.

La detección, el diagnóstico y el tratamiento tempranos pueden ayudar a reducir la morbilidad, mejorar la autoestima y tener un impacto positivo en la calidad de vida.

Se reporta el caso de una mujer de 31 años, que presenta acantosis nigricans en casi todos los pliegues del cuerpo, obesidad, diabetes, dislipidemia, alteraciones en el ciclo menstrual e hirsutismo no diagnosticados desde la adolescencia.

INTRODUCCIÓN

El síndrome de HAIR-AN fue reportado en 1983 en un grupo de mujeres que presentaban hiperandrogenismo, resistencia a la insulina y acantosis nigricans.^{1,2}

Este síndrome se encuentra en aproximadamente el 5% de las mujeres con hiperandrogenismo a nivel mundial, con una media a partir de los 15 a 16 años hasta la edad reproductiva.^{3,4}

Las manifestaciones clínicas pueden ser graves y potencialmente irreversibles, su diagnóstico principalmente es clínico.^{1,5}

La terapéutica se realiza en función del cuadro clínico, laboratorio y los hallazgos en la ecografía que presente la paciente. Se debe reducir el HA y restablecer

la fertilidad con anticoncepción oral combinada, como el acetato de ciproterona + etinil estradiol, mejorar la sensibilidad periférica a la insulina con medidas farmacológicas y no farmacológicas para prevenir entre otros los riesgos cardiovasculares.^{1,3}

REPORTE DE CASO

Se trata de una paciente femenina de 31 años de edad, con antecedentes de obesidad grado III desde hace 13 años, infertilidad por histerectomía parcial más ooforectomía derecha, amenorrea desde hace 3 años, sedentarismo y como antecedente familiar dislipidemia.

Acude a consulta por presentar desde la adolescencia una dermatosis progresiva, localizada en pliegues (cer-

vical, axilar y submamario), región esternal, interescapular, cara extensora de codos y rodillas, caracterizada por placas gruesas extensas aterciopeladas, hiperocrómicas de color marrón grisáceo (Figura 1).

Al examen físico se evidencia además un acné leve, alopecia de patrón femenino (grado I en la Escala de Ludwig), hirsutismo positivo (13 puntos en la puntuación Ferriman–Gallwey), IMC 35 y perímetro abdominal de 115cm.

Los estudios de extensión muestran resistencia a la insulina (Índice de resistencia HOMA de 75,4mmol/ml), dislipidemia mixta (HDL: 23mg/dL; LDL: 64.8mg/dL), hiperglicemia (glucosa en ayunas: 235mg/dL), relación LH/FSH de 1.53 y testosterona total 0.34.

El ultrasonido reporta presencia de ovario izquierdo poliquístico.

Se realiza una biopsia por sacabocado de 5mm de la región cervical, con hallazgos histológicos que corresponden a acantosis nigricans (Figuras 2a y 2b).

Con todos estos hallazgos: resistencia a la insulina, signos de hiperandrogenismo y acantosis nigricans, se concluye como Síndrome de HAIR-AN asociado a Diabetes Mellitus II y síndrome metabólico. Se inicia tratamiento con antidiabéticos orales, fibratos, anticonceptivos orales combinados, retinoide tópico, junto con medidas no farmacológicas (cambios de estilo de vida, dieta y ejercicio).

DISCUSIÓN

La mayoría de las adolescentes suelen estar preocupadas por su imagen corporal y son muy sensibles a cualquier cambio que pueda interferir en su apariencia, como en los síntomas del síndrome HAIR-AN, donde se produce aumento en la gravedad del acné, hirsutismo, acantosis nigricans, obesidad y complicaciones cardiovasculares.⁴

Se desconoce la fisiopatología exacta, se infiere que el síndrome de HAIR-AN puede pertenecer a un subfenotipo específico y raro del síndrome de ovario poliquístico



Figura 1. Imagen clínica de acantosis nigricans. 1a y 1b. Placas hiperocrómicas marrón cenizo en codos y cara anterior de cuello. 1c y 1d. Extensas placas hiperocrómicas, gruesas y aterciopeladas en axilas y región cervical posterior.

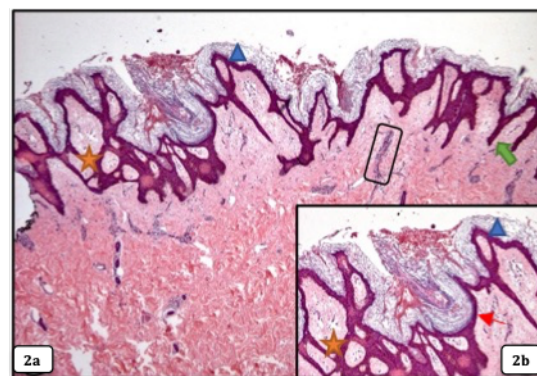


Figura 2a. Imagen histopatológica de acantosis nigricans. 40x. Tinción con hematoxilina y eosina. Figura 2b. Imagen histopatológica. 40x. Tinción con hematoxilina y eosina. En la figura 2 se observa: ★Pseudopapilomatosis con valles, ▲Elongación irregular de las redes de crestas, ▲Hiperortoqueratosis, □Infiltrado inflamatorio linfocitario perivascular superficial, ▼Pigmento de la membrana basal.

(SOP), en donde se encuentra una severa resistencia a la insulina, o; si es una variante del síndrome de SAHA (seborrea, acné, hirsutismo y alopecia); pero también se refiere que pueden ser entidades completamente distintas, que presentan características comunes en las manifestaciones clínicas. Los reportes científicos son fundamentalmente series de casos y reportes de casos.^{1,3,6}

La evidencia encontrada acerca de la fisiopatología de la enfermedad reporta que, debido a la existencia de la resistencia a la insulina e hiperinsulinismo, se exagera la actividad funcional gonadal, observándose clínicamente como hirsutismo y AN. La AN en cambio, se relaciona con diversas condiciones de hiperinsulinemia,

diabetes mellitus no dependiente de insulina, obesidad y SOP; debido a que la insulina no puede ser reconocida por las células a nivel periférico y como respuesta el páncreas aumenta la síntesis y producción de insulina para después unirse a los IGF-1, estimulando a las células de la teca del estroma. Además, al existir hiperinsulinemia por un largo tiempo, actúan sinérgicamente con la LH, lo cual aumenta la producción de andrógenos por estimulación de la esteroidogénesis ovárica, por lo que el HA produce virilización y anovulación crónica. Los hallazgos clínicos que se desarrollan en la fisiopatología de esta enfermedad, son similares a los encontrados en este caso clínico.^{1,2,7,8}

Las manifestaciones clínicas del síndrome de HAIR-AN pueden tener un impacto significativo en la calidad de vida de las personas afectadas como en el caso expuesto, se encuentra afectada estéticamente por la acantosis nigricans a nivel de pliegues, el síndrome metabólico y la infertilidad.^{1,5}

Se considera que esta entidad es infradiagnosticada, tanto de síndrome de HAIR-AN, como de SOP, pudiendo retrasar el diagnóstico, como el caso presentado. La paciente fue diagnosticada de HAIR-AN debido a hiperandrogenismo clínico, bioquímico (niveles normales de LH y FSH, mientras que en el SOP la relación LH/FSH se encuentra elevada), resistencia a la insulina, acantosis nigricans. Cabe recalcar que este síndrome es poco frecuente y genera controversia en su diagnóstico.^{1,5,9,10}

El tratamiento dependerá de la sintomatología del paciente y de su deseo de concepción. El hiperandrogenismo, ya que es el causante de que se desarrolle todo el síndrome, se debe disminuir la resistencia a la insulina y cambiar el estilo de vida para evitar complicaciones futuras y mejorar la calidad de vida.^{1,3}

CONCLUSIONES

El estudio del caso en la paciente referida, permite inferir que el síndrome de HAIR-AN se manifiesta como una enfermedad rara, cuya presentación clínica dificulta su diagnóstico, por lo que el tratamiento de elección es disminuir las cifras de hiperandrogenismo

mediante anticoncepción oral combinada, para que el resto de síntomas disminuyan gradualmente, además cambiar el estilo de vida, hábitos alimenticios y el tratamiento de diabetes en esta paciente son claves para mejorar su calidad de vida.

A futuro se recomienda indagar, realizar más investigaciones sobre esta entidad, porque los hallazgos no permiten tener información de calidad o alta evidencia científica. Actualmente no está clara su fisiopatología y por lo tanto se requiere definir si es una entidad aislada, o si es una variante de otra enfermedad.

AGRADECIMIENTOS

Se agradece al Dr. Santiago Palacios, Director del Centro de la Piel, por otorgar la foto del caso clínico y realizar la revisión del artículo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Vargas-hernández VM, Tovar-rodríguez JM, Ferrer-Arreola LP, Loranca-moreno P. insulinoresistencia y acantosis nigricans o síndrome de HAIR-AN . Presentación de siete casos y revisión de la literatura. 2016;83:11-16.
2. Speroff L FM. Anovulación y poliquistosis ovárica. Cap. 12. Speroff L, Fritz MA (eds) Endocrinol ginecológica clínica y Esteril. 2006;2a ed:476-483.
3. O'Brien B, Dahiya R, Kimble R. Hyperandrogenism, insulin resistance and acanthosis nigricans (HAIR-AN syndrome): An extreme subphenotype of polycystic ovary syndrome. BMJ Case Rep. 2020;13(4):1-5. doi:10.1136/bcr-2019-231749
4. Omar HA, Logsdon S, Richards J. Clinical profiles, occurrence, and management of adolescent patients with HAIR-AN syndrome. ScientificWorldJournal. 2004;4:507-511. doi:10.1100/tsw.2004.106
5. Elmer KB, George RM. HAIR-AN syndrome: A multisystem challenge. Am Fam Physician. 2001;63(12):2385-2390.
6. Agrawal K, Mathur R, Purwar N, Mathur SK, Mathur DK. Hyperandrogenism, Insulin Resistance, and Acanthosis Nigricans (HAIR-AN) Syndrome Reflects Adipose Tissue Dysfunction ("Adiposopathy" or "sick Fat") in Asian Indian Girls. Dermatology. 2021;237(5):797-805. doi:10.1159/000512918

7. Barbieri RL, Ryan KJ. Hyperandrogenism, insulin resistance, and acanthosis nigricans syndrome: A common endocrinopathy with distinct pathophysiologic features. *Am J Obstet Gynecol.* 1983;147(1):90-101. doi:10.1016/0002-9378(83)90091-1
8. Esperanza LE, Fenske NA. Hyperandrogenism, insulin resistance, and acanthosis nigricans (HAIR-AN) syndrome: Spontaneous remission in a 15-year-old girl. *J Am Acad Dermatol.* 1996;34(5 II):892-897. doi:10.1016/S0190-9622(96)90074-2
9. Gibson-Helm ME, Lucas IM, Boyle JA, Teedea HJ. Women's experiences of polycystic ovary syndrome diagnosis. *Fam Pract.* 2014;31(5):545-549. doi:10.1093/fampra/cmud028
10. Monteagudo Peña G, Monteagudo Peña G. Fisiopatología del síndrome de ovario poliquístico. *Rev Cuba Endocrinol.* 2022;33(2). Accessed August 20, 2023. http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1561-29532022000200007&lng=es&nrm=iso&tlng=es

CASE REPORT

HAIR-AN syndrome. Case report and literature review.

Doménica A. Palacios Segarra,* Katty M. Méndez Flores,** Andrea V. Chamba Agila,***
Nathaly P. Lascano Gallegos****

- * Posgraduate in Dermatology, Universidad Tecnológica Equinoccial. Quito, Ecuador.
<https://orcid.org/0000-0001-7451-0968>
- ** Dermatology, Centro de la Piel. Quito, Ecuador
<https://orcid.org/0000-0001-9272-9963>
- *** Family Medicine, Centro de la Piel. Quito, Ecuador
<https://orcid.org/0000-0001-6431-6141>
- **** Dermatopathology, Centro de la Piel. Quito, Ecuador
<https://orcid.org/0000-0001-8380-9275>

Correspondence:
domepaabc@gmail.com

Key words: HAIR-AN syndrome, acanthosis nigricans, hyperandrogenism, insulin resistance

Fecha de recepción: 8/23/2023
Fecha de aceptación: 10/18/2023

RESUMEN

HAIR-AN syndrome, hyperandrogenism (HA), insulin resistance (IR) and acanthosis nigricans (AN), is a common multisystem disorder in adolescent women, associated with the presence of acne, hirsutism, obesity and/or amenorrhea, which can lead to the development of infertility, diabetes, cardiovascular problems and metabolic disorders.

Early detection, diagnosis, and treatment can help reduce morbidity, improve self-esteem, and have a positive impact on quality of life.

The case of a 31-year-old woman with acanthosis nigricans in almost all body folds, obesity, diabetes, dyslipidemia, menstrual cycle disorders, and hirsutism not diagnosed since adolescence is reported.

INTRODUCTION

HAIR-AN syndrome was reported in 1983 in a group of women with hyperandrogenism, insulin resistance, and acanthosis nigricans.^{1,2}

This syndrome is found in approximately 5% of women with hyperandrogenism worldwide, with an average age from 15 to 16 years to reproductive age.^{3,4}

The clinical manifestations can be serious and potentially irreversible, the diagnosis in this pathology is mainly clinical.^{1,5}

The therapy is carried out based on the clinical manifestations, laboratory and findings in the ultrasound. Reduce (HA) and restore fertility with combined oral contraception, such as cyproterone acetate + ethinyl estradiol, improve peripheral insulin sensitivity with pharmacological and non-pharmacological measures to prevent, among others, cardiovascular risks.^{1,3}

CLINICAL CASE

This is a case of a 31-year-old female patient, with a history of grade III obesity for 13 years, infertility due to partial hysterectomy with right oophorectomy, amenorrhea for 3 years, sedentary lifestyle, and family history of dyslipidemia.

He came to the clinic for presenting a progressive dermatosis since adolescence, located in folds (cervical, axillary and submammary), sternal region, interscapular region, extensor face of elbows and knees, characterized by thick extensive velvety, hyperchromic grayish-brown plaques (Figure 1).

The physical examination also revealed mild acne, female pattern alopecia (grade I on the Ludwig Scale), positive hirsutism (13 points on the Ferriman-Gallwey score), BMI 35 and an abdominal circumference of 115cm.

Extension studies show insulin resistance (HOMA Resistance Index 75.4mmol/mL), mixed dyslipidemia (HDL: 23mg/dL; LDL: 64.8mg/dL), hyperglycemia (fasting blood glucose: 235mg/dL), LH/FSH ratio of 1.53 and total testosterone 0.34.

Ultrasound reports the presence of a polycystic left ovary.

A 5mm punch biopsy of the cervical region was performed, with histological findings corresponding to acanthosis nigricans (Figures 2a and 2b).

With all these findings: insulin resistance, signs of hyperandrogenism and acanthosis nigricans, it is concluded as HAIR-AN Syndrome associated with Diabetes Mellitus II and metabolic syndrome. Treatment is started with oral antidiabetic agents, fibrates, combined oral contraceptives, topical retinoid, along with non-pharmacological measures (lifestyle changes, diet, and exercise).

DISCUSSION

Most adolescents tend to be concerned about their body image and are very sensitive to any change that may interfere with their appearance, such as the symptoms of HAIR-AN syndrome, where there is an increase in the severity of acne, hirsutism, acanthosis nigricans, obesity and cardiovascular complications.⁴

The exact pathophysiology is unknown, it is inferred that HAIR-AN syndrome may belong to a specific and rare sub phenotype of polycystic ovarian syndrome (PCOS), where severe insulin resistance is found, or; if it is a variant of SAHA syndrome (seborrhea, acne, hirsutism and alopecia); but it also refers to the fact that they can be completely different entities, which present common characteristics in clinical manifestations. Scientific reports are fundamentally case series and case reports.^{1,3,6}

The evidence found about the pathophysiology of the disease reports that due to the existence of insulin resistance and hyperinsulinism, gonadal functional activity is exacerbated, clinically observed as hirsutism and AN.



Figure 1. Clinical image of acanthosis nigricans. 1a y 1b. Brown gray hyperchromic plaques on the elbows and anterior neck region. 1c y 1d. Extensive, thick, velvety hyperchromic plaques in the armpits and posterior cervical region.

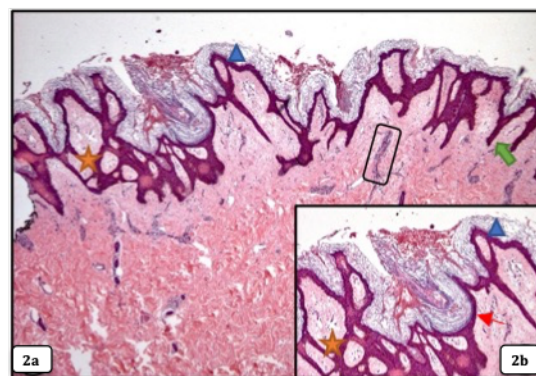


Figure 2a. Histopathological image of acanthosis nigricans. 40x. Hematoxylin and eosin staining. **Figure 2b.** Histopathological image. 40x. Hematoxylin and eosin staining. Findings in the figure 2: ★ Pseudopapillomatosis with valleys, → Irregular elongation of the ridge rete, ▲ Hyperorthokeratosis, □ Superficial perivascular lymphohistiocytic inflammatory infiltrate, ▼ Basement membrane pigment.

On the other hand, AN is related to various conditions of hyperinsulinemia, non-insulin dependent diabetes mellitus, obesity and PCOS; Due to the fact that insulin cannot be recognized by cells at the peripheral level and in response, the pancreas increases the synthesis and production of insulin to later join IGF-1, stimulating the stromal theca of the cells. In addition, when there is hyperinsulinemia for a long time, they act synergistically with LH, which increases androgen production by stimulating ovarian steroidogenesis, so that HA produces virilization and chronic anovulation. The clinical findings that are developed in the pathophysiology of this disease are similar to those found in this clinical case.^{1,2,7,8}

The clinical manifestations of the HAIR – AN syndrome can have a significant impact on the quality of life of the affected people, as in the case described, it is aesthetically affected by acanthosis nigricans at the level of folds, metabolic syndrome and infertility.^{1,5}

It is considered that this entity is underdiagnosed, both for HAIR-AN syndrome and for PCOS, which can delay diagnosis, as in the case presented. The patient was diagnosed with HAIR-AN due to clinical and biochemical hyperandrogenism (normal levels of LH and FSH, while in PCOS the LH/FSH ratio is elevated), insulin resistance, and acanthosis nigricans. It should be noted that this syndrome is rare and causes controversy in its diagnosis.^{1,5,9,10}

The treatment will depend on the patient's symptoms and their desire to conceive. Hyperandrogenism, since it is the cause of the development of the entire syndrome, insulin resistance must be decreased and lifestyle changed to avoid future complications and improve quality of life.^{1,3}

CONCLUSIONS

The study of the case in the referred patient allows us to infer that the HAIR-AN syndrome is a rare disease, whose clinical presentation makes its diagnosis difficult. The treatment of choice is to reduce the levels of hyperandrogenism through combined oral contraception, to decrease gradually the rest of the symptoms, in addition to changing the lifestyle, eating habits and the diabetes treatment in this patient, are a key to improving her quality of life.

In the future, it is recommended to investigate, carry out more research on this entity, because the findings do not allow for quality information or high scientific evidence. Currently its pathophysiology is not clear and therefore it is necessary to define if it is an isolated entity, or if it is a variant of another disease.

ACKNOWLEDGEMENT

We are grateful to Dr. Santiago Palacios, director of Centro de la Piel, for providing the photo of the clinical case and reviewing the article.

REFERENCES

1. Vargas-hernández VM, Tovar-rodríguez JM, Ferrer-Arreola LP, Loranca-moreno P. insulinoresistencia y acantosis nigricans o síndrome de HAIR-AN. Presentación de siete casos y revisión de la literatura. 2016;83:11-16.
2. Speroff L FM. Anovulación y poliquistosis ovárica. Cap. 12. Speroff L, Fritz MA (eds) Endocrinología clínica y Esteril. 2006;2a ed:476-483.
3. O'Brien B, Dahiya R, Kimble R. Hyperandrogenism, insulin resistance and acanthosis nigricans (HAIR-AN syndrome): An extreme subphenotype of polycystic ovary syndrome. BMJ Case Rep. 2020;13(4):1-5. doi:10.1136/bcr-2019-231749
4. Omar HA, Logsdon S, Richards J. Clinical profiles, occurrence, and management of adolescent patients with HAIR-AN syndrome. ScientificWorldJournal. 2004;4:507-511. doi:10.1100/tsw.2004.106
5. Elmer KB, George RM. HAIR-AN syndrome: A multisystem challenge. Am Fam Physician. 2001;63(12):2385-2390.
6. Agrawal K, Mathur R, Purwar N, Mathur SK, Mathur DK. Hyperandrogenism, Insulin Resistance, and Acanthosis Nigricans (HAIR-AN) Syndrome Reflects Adipose Tissue Dysfunction ("Adiposopathy" or "sick Fat") in Asian Indian Girls. Dermatology. 2021;237(5):797-805. doi:10.1159/000512918
7. Barbieri RL, Ryan KJ. Hyperandrogenism, insulin resistance, and acanthosis nigricans syndrome: A common endocrinopathy with distinct pathophysiologic features. Am J Obstet Gynecol. 1983;147(1):90-101. doi:10.1016/0002-9378(83)90091-1
8. Esperanza LE, Fenske NA. Hyperandrogenism, insulin resistance, and acanthosis nigricans (HAIR-AN) syndrome: Spontaneous remission in a 15-year-old girl. J Am Acad Dermatol. 1996;34(5 II):892-897. doi:10.1016/S0190-9622(96)90074-2
9. Gibson-Helm ME, Lucas IM, Boyle JA, Teede HJ. Women's experiences of polycystic ovary syndrome diagnosis. Fam Pract. 2014;31(5):545-549. doi:10.1093/fampra/cmu028
10. Monteagudo Peña G, Monteagudo Peña G. Fisiopatología del síndrome de ovario poliquístico. Rev Cuba Endocrinol. 2022;33(2). Accessed August 20, 2023. http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1561-29532022000200007&lng=es&nrm=i-so&tlng=es

CASO CLÍNICO

Atrofoderma Lineal de Moulin.

Ma. Luisa Silva Mora,* Enrique Úraga P.,** Enrique Loayza S.***

- * Dermatóloga del Centro Dermatológico Dr Úraga – Guayaquil, Ecuador
** Director del Centro Dermatológico Dr Úraga – Guayaquil, Ecuador
*** Dermatopatólogo – Guayaquil, Ecuador

Correspondence:
malusilm16@gmail.com

Palabras clave: Atrofoderma lineal de Moulin (ALM), Dermatitis adquirida, Lesiones hiperpigmentadas.

Fecha de recepción: 6/28/2023

Fecha de aceptación: 9/17/2023

RESUMEN

La atrofoderma lineal de Moulin (ALM) es una entidad infrecuente, descrita inicialmente en cinco pacientes por Moulin en 1992. Esta entidad afecta típicamente a niños y adolescentes sin antecedentes personales o familiares relevantes. Su carácter es autolimitado, de buen pronóstico, cuya afectación es predominantemente estética, por lo cual hasta el momento no hay un tratamiento específico. Presentamos el caso de un paciente masculino con un cuadro de varios años con lesiones compatibles con ALM.

CASO CLÍNICO

Se trata de un paciente masculino de 21 años de edad, sin antecedentes personales de importancia, ni alergias. Acudió por un cuadro clínico de 8 años de evolución caracterizado por placas hiperpigmentadas levemente deprimidas, no induradas asintomáticas localizadas en tronco con predominio en espalda (Figura 1 y 2). A la dermatoscopia se evidenció abundante proliferación vascular.

Dentro del diagnóstico diferencial fueron consideradas esclerodermia lineal, atrofoderma de Moulin, micosis fungoide hiperpigmentada. Se solicitó biopsia de una lesión de región lumbar, cuya histopatología mostró sobrecarga melánica de los estratos basales de la epidermis, la dermis de aspecto normal, hallazgos compatibles con atrofoderma de Moulin (Figura 3). Luego de la explicación exhaustiva sobre la patología, el paciente decidió no realizar tratamiento y mantenerse en observación.

INTRODUCCIÓN

La ALM es una dermatosis adquirida y rara, que fue descrita en 1992 por Moulin en cinco pacientes de entre 6-20 años de edad a los cuales se les realizó un seguimiento por 2 a 30 años.¹ Sin embargo, fue Baumann el que acuñó el término de ALM como tal.²

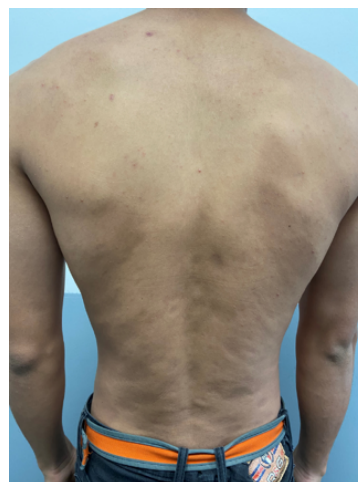


Figura 1. Placas hiperpigmentadas levemente deprimidas localizadas en espalda



Figura 2. Placas hiperpigmentadas, algunas levemente eritematosas, deprimidas, localizadas en abdomen.

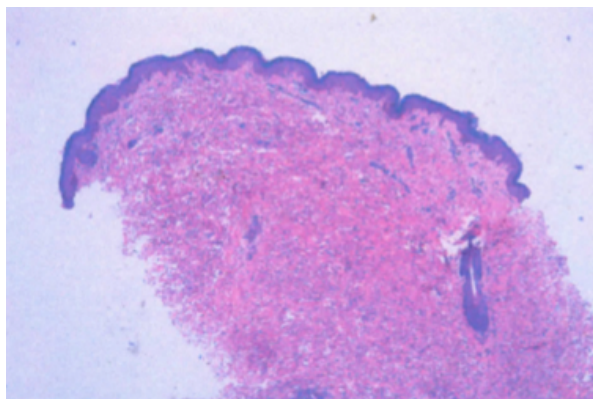


Figura 3. Sobrecarga melánica en estratos basales de epidermis y dermis de aspecto normal

CRITERIOS DIAGNÓSTICOS

1. Desarrollo durante la infancia o adolescencia
2. Lesiones hiperpigmentadas, levemente atróficas, unilaterales en patrón blaschkoide, en tronco o extremidades
3. Ausencia de inflamación previa o esclerosis sucesiva
4. Cuadro estable no progresivo con tendencia a la remisión
5. En la histología: pigmentación focal de la capa basal, dermis normal

Tabla 1: criterios diagnósticos de ALM.

Su etiopatogenia sigue siendo desconocida, con casos esporádicos, se considera un mosaicismo somático con una mutación postcigótica en el desarrollo temprano.³ Por otro lado, se ha sugerido la hipótesis de que en realidad se trata de una enfermedad autoinmune,⁴ ya que se ha encontrado similitudes clínicas e histológicas con la atrofoderma de Pasini y Pierini y la morfea lineal, siendo considerada por algunos autores como un espectro de una entidad.²

Según su descripción original, clínicamente se caracteriza por bandas hiperpigmentadas, ligeramente atróficas, usualmente unilaterales, de distribución Blaschkoide, localizadas en tronco, extremidades, y raramente región cérvico-facial.^{1,2,5} Usualmente tiene un inicio abrupto en la infancia o adolescencia. Las lesiones atróficas se acentúan gradualmente en los primeros años sin evidencia de inflamación previa, y luego se estabilizan sin presentar esclerosis.¹

Se han descrito en la literatura criterios diagnósticos de esta entidad.^{2,6} (Tabla 1).

En el año 2017, Yan y cols, reportaron el caso de una mujer con lesiones sugestivas de ALM con anticuerpos antinucleares positivos y elevación de inmunoglobulina M, en cuya biopsia se evidenció infiltrado linfocítico inflamatorio.⁴ En este año se reportó el caso de un paciente de 28 años con lesiones pruriginosas con anticuerpos antinucleares positivo y anti-ribonucleoproteínas, anti Sm positivos, en cuya biopsia se evidenció

aumento de fibras de colágeno, depósito de mucina e infiltrado linfocítico perivascular. Estos datos apoyan la teoría de un origen autoinmune.⁷

La primera descripción histopatológica mostraba hiperpigmentación de la capa basal, con una dermis normal, sin alteraciones de las fibras de colágeno, sugiriendo que la atrofia se deba a un adelgazamiento del tejido subcutáneo en dicha zona.¹ Sin embargo, casos descritos posteriormente muestran un infiltrado linfocitario perivascular difuso, alteración de las fibras de colágeno, con adelgazamiento de dermis y del subcutáneo.⁸

Aquí llegamos a una discusión que ha venido a tomar peso en los últimos tiempos, por qué hay atrofia y dónde está localizada. Inicialmente Moulin describió que la atrofia se debía a un adelgazamiento del tejido subcutáneo subyacente, sin afectación de las dermis.¹ Actualmente las causas de la atrofia siguen siendo controversiales, si se localiza en dermis o subcutáneo.⁹

En los últimos años, gracias a los avances tecnológicos se ha utilizado la ecografía como un método no invasivo para su diagnóstico, a su vez que ha ayudado en la discusión de por qué se produce la atrofia en esta entidad. En el 2011, Norisugi evaluó y comparó mediante ecografía el grosor de la dermis en las lesiones y en piel normal. Encontrando la dermis de espesor normal y reducción del espesor del tejido subcutáneo en las lesiones.⁹ Lo que apoyaría la descripción inicial de Moulin.¹

Por otro lado, Siew-Kiang Tan y colaboradores, compararon histológicamente piel normal y piel afecta, encontrando disminución del grosor de la dermis y evidenciando que las fibras de colágeno estaban más compactas en el área afecta. En el 2020 Conghui Li y colaboradores, demostraron mediante ecografía adelgazamiento de la dermis, mientras que en la histología la atrofia dérmica no fue evidente. Por lo que sugieren que este resultado negativo puede deberse a que la biopsia se tomó del centro de la lesión y no había biopsia de tejido normal para comparar. Sugiriendo la necesidad de tomar 2 biopsias una de la lesión y otra de piel sana.¹⁰

Aunque clásicamente no hay inflamación, induración o esclerosis en ALM, Browne y Fisher, describieron un caso en un paciente de 16 años cuyas lesiones fueron precedidas de inflamación. Y propusieron que la ALM puede estar precedida de un estadio de inflamación que evoluciona a hiperpigmentación con atrofia y sugieren a su vez que hay 2 formas de ALM: un tipo inflamatorio y un tipo no inflamatorio.^{11,8}

Por otro lado, Utikal y colaboradores describieron dos casos con eritema y teleangiectasias en las lesiones atróficas de distribución Blaschkoide, sugiriendo una variante nueva de ALM.¹²

Dentro del diagnóstico diferencial se incluyen principalmente la atrofoderma de Pasini y Pierini y la escleroderma lineal. Siendo consideradas por algunos autores como un espectro de la misma entidad por la sobreposición clínica e histológica en algunos casos, y diferenciándose en que la ALM es típicamente unilateral con distribución blaschkoide, usualmente sin estadio inflamatorio evidente o esclerosis y progresión subsecuente. Otros diagnósticos diferenciales a considerar son incontinencia pigmentaria, liquen estriado, hipermelanosis nevoide, hipoplasia dérmica focal.¹³

No hay tratamiento efectivo, se han utilizado diversas modalidades con resultados variables como fototerapia, penicilina a altas dosis, esteroides tópicos, hidroquinona, heparina, inhibidores de la calcineurina, metotrexate, siendo la observación sin tratamiento un excelente método de seguimiento.¹⁴

CONCLUSIÓN

La ALM es una entidad infrecuente, de carácter benigno, con excelente pronóstico. Como evidenciamos en nuestro caso la presencia de telangiectasias en las lesiones puede no ser tan infrecuente. La localización de la atrofia y la presencia o no de inflamación sigue siendo un motivo de discusión que requiere más estudio. Su principal afectación suele ser cosmética y debido a la falta de respuesta al tratamiento la observación sin tratamiento específico es muy válida en estos casos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Moulin G, Hill MP, Guillaud V, Barrut D, Chevallier J, Thomas L. [Acquired atrophic pigmented band-like lesions following Blaschko's lines]. Vol. 119, Ann Dermatol Venereol. 1992. p. 729-36.
2. Atrofodermia lineal de Moulin, reporte de un caso.
3. Danarti R, Bittar M, Happle R, König A. Linear atrophoderma of Moulin: Postulation of mosaicism for a predisposing gene. J Am Acad Dermatol. 2003;49(3):492-8.
4. Yan W, Wang S, Liu HJ, Wang L, Li W, Ran YP, et al. Linear atrophoderma of Moulin: a disease related to immunity or a kind of connective tissue disease? Australasian Journal of Dermatology. 2017 Aug 1;58(3):e126-8.
5. Demirci GT, Altunay IK, Mertoglu E, Kucukunal A, Sakiz D. Linear atrophoderma of Moulin on the neck. J Dermatol Case Rep. 2011;5(3):47-9.
6. López N, Gallardo MA, Mendiola M, Bosch R, Herrera E. A Case of Linear Atrophoderma of Moulin.
7. Tang C, Wang P. Atypical Linear Atrophoderma of Moulin Complicated with Elevated Immunoglobulin M: A Case Report. Clin Cosmet Investig Dermatol. 2023;16:193-6.
8. Kara YA, Sarifakioglu E. Inflamed bilateral linear atrophoderma of moulin in an adult woman: A case report. Vol. 27, Acta Dermatovenerologica Alpina, Pannonica et Adriatica. Slovenian Medical Society; 2018. p. 29-31.
9. Norisugi O, Makino T, Hara H, Matsui K, Furuichi M, Shimizu T. Evaluation of skin atrophy associated with linear atrophoderma of Moulin by ultrasound imaging. J Am Acad Dermatol. 2011;65(1):230-2.

10. Li C, Zhang L, Zheng L, Lu Y, Liu Y. Linear atrophoderma of Moulin: dermal or subcutaneous atrophy? Vol. 61, *Australasian Journal of Dermatology*. Blackwell Publishing; 2020. p. e365–6.
11. Browne C, Fisher BK. Atrophoderma of Moulin with preceding inflammation. 2000. p. 850–2.
12. Utikal J, Keil D, Klemke CD, Bayerl C, Goerdts S. Predominant telangiectatic erythema in linear atrophoderma of Moulin: Novel variant or separate entity? *Dermatology*. 2003;207(3):310–5.
13. Wang WM, Zeng YP. Linear Atrophoderma of Moulin. Vol. 156, *JAMA Dermatology*. American Medical Association; 2020. p. 581.
14. Villani AP, Amini-Adlé M, Wagschal D, Balme B, Thomas L. Linear atrophoderma of moulin: Report of 4 cases and 20th anniversary case review. Vol. 227, *Dermatology*. 2013. p. 5–9.

CASE REPORT

Linear Atrophoderma of Moulin.

Ma. Luisa Silva Mora,* Enrique Úraga P.,** Enrique Loayza S.***

* Dermatologist at Centro Dermatológico Dr Uraga
– Guayaquil, Ecuador

** Director of the Dermatological Center Dr. Uraga
– Guayaquil, Ecuador.

*** Dermatopathologist – Guayaquil, Ecuador

Correspondence: malusilm16@gmail.com

Key words: Linear atrophoderma of Moulin (ALM), Acquired dermatosis, Hyperpigmented lesions

Fecha de recepción: 6/28/2023

Fecha de aceptación: 9/17/2023

RESUMEN

Linear atrophoderma of Moulin (ALM) is a rare entity, initially described in five patients by Moulin in 1992. This entity typically affects children and adolescents with no relevant personal or family history. Its character is self-limited, with a good prognosis, whose affectation is predominantly aesthetic, for which there is no specific treatment so far. We present the case of a male patient with a picture of several years with lesions compatible with MLA.

CASE STUDY

This is a 21-year-old male patient with no significant personal history or allergies. He presented with a clinical picture of 8 years of evolution characterized by asymptomatic hyperpigmented, slightly depressed, non-indurated plaques located on the trunk, predominantly on the back (Figure 1 and 2). Dermoscopy showed abundant vascular proliferation.

The differential diagnosis included linear scleroderma, atrophoderma of Moulin, and hyperpigmented mycosis fungoides. A biopsy of a lesion of the lumbar region was requested, whose histopathology showed melanin overload of the basal layers of the epidermis, the dermis of normal appearance, findings compatible with atrophoderma of Moulin (Figure 3). After a thorough explanation of the pathology, the patient decided not to undergo treatment and to remain under observation.

INTRODUCTION

ALM is a rare acquired dermatosis, which was described in 1992 by Moulin in five patients between 6–20 years of age who were followed for 2 to 30 years.¹ However, it was Baumann who coined the term ALM as such.²

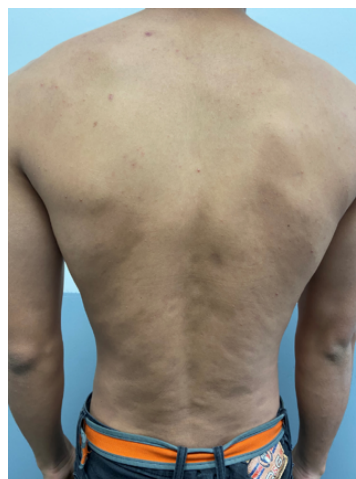


Figure 1: Slightly depressed hyperpigmented plaques located on the back.



Figure 2: Hyperpigmented plaques, some slightly erythematous, depressed, located on the abdomen.

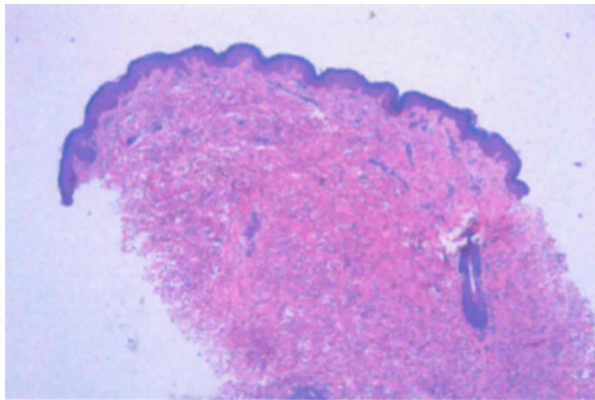


Figure 3: Melanin overload in basal strata of normal appearing epidermis and dermis.

DIAGNOSTIC CRITERIA
1 Development during childhood or adolescence
2 Hyperpigmented, slightly atrophic, unilateral lesions in blaschkoid pattern, in trunk or extremities
3 Absence of previous inflammation or successive sclerosis.
4 Stable non-progressive picture with tendency to remission.
5 On histology: focal pigmentation of the basal layer, normal dermis.

Table 1: Diagnostic criteria for MLA.

Its etiopathogenesis remains unknown, with sporadic cases, it is considered a somatic mosaicism with a postzygotic mutation in early development.³ On the other hand, it has been suggested the hypothesis that it is actually an autoimmune disease,⁴ since clinical and histological similarities have been found with atrophoderma of Pasini and Pierini and linear morphea, being considered by some authors as a spectrum of an entity.²

According to its original description, it is clinically characterized by hyperpigmented bands, slightly atrophic, usually unilateral, of Blaschkoid distribution, located on the trunk, extremities, and rarely in the cervico-facial region.^{1,2,5} It usually has an abrupt onset in childhood or adolescence. Atrophic lesions are gradually accentuated in the first years without evidence of previous inflammation, and then stabilize without presenting sclerosis.¹

Diagnostic criteria for this entity have been described in the literature^{2,6} (Table 1).

In 2017, Yan et al. reported the case of a woman with lesions suggestive of MLA with positive antinuclear antibodies and elevated immunoglobulin M, in whose biopsy an inflammatory lymphocytic infiltrate was evidenced.⁴ This year a case was reported of a 28-year-old patient with pruritic lesions with positive antinuclear antibodies and positive anti-ribonucleoproteins, anti-Sm, whose biopsy showed increased collagen fibers, mucin deposition and perivascular lymphocytic infiltrate. These data support the theory of an autoimmune origin.⁷ The first histopathological description showed hyper-

pigmentation of the basal layer, with a normal dermis, without alterations of the collagen fibers, suggesting that the atrophy is due to a thinning of the subcutaneous tissue in this area.¹ However, later described cases show a diffuse perivascular lymphocytic infiltrate, alteration of collagen fibers, with thinning of the dermis and subcutaneous tissue.⁸

Here we come to a discussion that has been gaining weight in recent times, why there is atrophy and where it is located. Initially Moulin described that atrophy was due to a thinning of the underlying subcutaneous tissue, without involvement of the dermis.¹ Currently the causes of atrophy remain controversial, whether it is located in the dermis or subcutaneous.⁹

In recent years, thanks to technological advances, ultrasound has been used as a noninvasive method for diagnosis and has helped in the discussion of why atrophy occurs in this entity. In 2011, Norisugi evaluated and compared by ultrasound the thickness of the dermis in lesions and in normal skin. He found normal dermis thickness and reduced subcutaneous tissue thickness in lesions.⁹ This would support the initial description of Moulin.¹

On the other hand, Siew-Kiang Tan and colleagues compared histologically normal skin and affected skin, finding decreased thickness of the dermis and evidencing that collagen fibers were more compact in the affected area. In 2020 Conghui Li et al. demonstrated by ultrasound thinning of the dermis, while on histology dermal atrophy was not evident. So they suggest that this negative result may be because the biopsy was taken from the center of

the lesion and there was no normal tissue biopsy for comparison. Suggesting the need to take 2 biopsies, one from the lesion and another from healthy skin.¹⁰

Although classically there is no inflammation, induration or sclerosis in ALM, Browne and Fisher described a case in a 16-year-old patient whose lesions were preceded by inflammation. They proposed that ALM may be preceded by a stage of inflammation that evolves to hyperpigmentation with atrophy and suggested in turn that there are 2 forms of ALM: an inflammatory type and a non-inflammatory type.^{11,8}

On the other hand, Utikal et al. described two cases with erythema and teleangiectasias in atrophic lesions of Blaschkoid distribution, suggesting a new variant of MLA.¹²

The differential diagnosis mainly includes atrophoderma of Pasini and Pierini and linear scleroderma. Being considered by some authors as a spectrum of the same entity due to the clinical and histologic overlap in some cases, and differing in that ALM is typically unilateral with blaschkoid distribution, usually without evident inflammatory stage or sclerosis and subsequent progression. Other differential diagnoses to consider are incontinentia pigmentosa, lichen striatus, nevoid hypermelanosis, focal dermal hypoplasia.¹³

There is no effective treatment; various modalities have been used with variable results such as phototherapy, high-dose penicillin, topical steroids, hydroquinone, heparin, calcineurin inhibitors, methotrexate, with observation without treatment being an excellent method of follow-up.¹⁴

CONCLUSION

MLA is an uncommon entity, benign in nature, with an excellent prognosis. As evidenced in our case, the presence of teleangiectasias in the lesions may not be so infrequent. The location of atrophy and the presence or not of inflammation is still a matter of discussion that requires further study. Its main affectation is usually cosmetic and due to the lack of response to treatment observation without specific treatment is very valid in these cases.

REFERENCES

1. Moulin G, Hill MP, Guillaud V, Barrut D, Chevallier J, Thomas L. [Acquired atrophic pigmented band-like lesions following Blaschko's lines]. Vol. 119, *Ann Dermatol Venereol*. 1992. p. 729–36.
2. Linear atrophoderma of Moulin, case report.
3. Danarti R, Bittar M, Happle R, König A. Linear atrophoderma of Moulin: Postulation of mosaicism for a predisposing gene. *J Am Acad Dermatol*. 2003;49(3):492–8.
4. Yan W, Wang S, Liu HJ, Wang L, Li W, Ran YP, et al. Linear atrophoderma of Moulin: a disease related to immunity or a kind of connective tissue disease? *Australasian Journal of Dermatology*. 2017 Aug 1;58(3):e126–8.
5. Demirci GT, Altunay IK, Mertoglu E, Kucukunal A, Sakiz D. Linear atrophoderma of Moulin on the neck. *J Dermatol Case Rep*. 2011;5(3):47–9.
6. López N, Gallardo MA, Mendiola M, Bosch R, Herrera E. A Case of Linear Atrophoderma of Moulin.
7. Tang C, Wang P. Atypical Linear Atrophoderma of Moulin Complicated with Elevated Immunoglobulin M: A Case Report. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2023;16:193–6.
8. Kara YA, Sarifakioglu E. Inflamed bilateral linear atrophoderma of moulin in an adult woman: A case report. Vol. 27, *Acta Dermatovenereologica Alpina, Pannonica et Adriatica*. Slovenian Medical Society; 2018. p. 29–31.
9. Norisugi O, Makino T, Hara H, Matsui K, Furuichi M, Shimizu T. Evaluation of skin atrophy associated with linear atrophoderma of Moulin by ultrasound imaging. *J Am Acad Dermatol*. 2011;65(1):230–2.
10. Li C, Zhang L, Zheng L, Lu Y, Liu Y. Linear atrophoderma of Moulin: dermal or subcutaneous atrophy? Vol. 61, *Australasian Journal of Dermatology*. Blackwell Publishing; 2020. p. e365–6.
11. Browne C, Fisher BK. Atrophoderma of Moulin with preceding inflammation. 2000. p. 850–2.
12. Utikal J, Keil D, Klemke CD, Bayerl C, Goerdts S. Predominant telangiectatic erythema in linear atrophoderma of Moulin: Novel variant or separate entity? *Dermatology*. 2003;207(3):310–5.
13. Wang WM, Zeng YP. Linear Atrophoderma of Moulin. Vol. 156, *JAMA Dermatology*. American Medical Association; 2020. p. 581.
14. Villani AP, Amini-Adlé M, Wagschal D, Balme B, Thomas L. Linear atrophoderma of moulin: Report of 4 cases and 20th anniversary case review. Vol. 227, *Dermatology*. 2013. p. 5–9.

DERMATOLOGÍA EN IMÁGENES

Epidermolisis ampollar

Camila Félix Caviedes,* Augusta Basantes Orbea,** Santiago Palacios Álvarez***



La fibrosis cicatrizal en la palma de la mano es consecuente a la alteración genética de los hemidesmosomas, que genera ampollas sub epidérmicas: notables, persistentes e insidiosas; propias de la epidermolisis ampollar simple generalizada severa, que se puede definir con la matriz clínica de Yanamandra (2017); ante las limitaciones, que existen en nuestro medio, para la realización de exámenes como microscópica electrónica, estudios genéticos y moleculares.

Las imágenes corresponden a un paciente de 18 años; los dedos se disponen en “copa” y limitan notablemente la funcionalidad de las manos, impidiendo acciones simples como tomar un vaso, abrir una funda o destapar un frasco; estas y otras capacidades se pueden evaluar con el cuestionario ABILHAND (2022), para determinar la gravedad, orientar las medidas terapéuticas, la prevención y la rehabilitación; en la difícil tarea que impone el cuidado humanizado de estas condiciones graves y raras.

Yenamandra VK, Moss C, Sreenivas V, Khan M, Sivasubbu S, Sharma VK, et al. Development of a clinical diagnostic matrix for characterizing inherited epidermolysis bullosa. *British Journal of Dermatology*. 2017 Jun 1;176(6):1624–32.

ABILHAND – Instructions – ## Rehab–Scales ## [Internet]. [cited 2022 Mar 28]. Available from: <http://rssandbox.iescagilly.be/abilhand-instructions.html>

*Postgrado de Dermatología de la Universidad UTE, Quito, Ecuador

**Departamento de Dermatología, Centro de la Piel CEPI, Quito, Ecuador.

Correspondencia: cami_felix95@hotmail.com

Fecha de recepción: 8/23/2023

Fecha de aceptación: 9/29/2023

IMAGES IN DERMATOLOGY

Epidermolysis bullosa

Camila Félix Caviedes,* Augusta Basantes Orbea,** Santiago Palacios Álvarez***



The cicatrial fibrosis in the palm of the hand is consequent to the genetic alteration of the hemidesmosomes, which generates sub epidermal blisters: noticeable, persistent and insidious; typical of severe generalized epidermolysis bullosa simplex generalized, which can be defined with the clinical matrix of Yanamandra (2017); given the limitations, which exist in our environment, for the performance of examinations such as electron microscopy, genetic and molecular studies.

The images correspond to an 18-year-old patient; the fingers are arranged in a “cup” and significantly limit the functionality of the hands, preventing simple actions such as taking a glass, opening a cover or uncovering a jar; these and other capabilities can be assessed with the ABILHAND questionnaire (2022), to determine the severity, guide therapeutic measures, prevention and rehabilitation; in the difficult task imposed by the humanized care of these serious and rare conditions.

Yanamandra VK, Moss C, Sreenivas V, Khan M, Sivasubbu S, Sharma VK, et al. Development of a clinical diagnostic matrix for characterizing inherited epidermolysis bullosa. *British Journal of Dermatology*. 2017 Jun 1;176(6):1624–32.

ABILHAND – Instructions – ## Rehab–Scales ## [Internet]. [cited 2022 Mar 28]. Available from: <http://rssandbox.iescagilly.be/abilhand-instructions.html>

*Postgraduate of Dermatology, Universidad UTE, Quito, Ecuador.

**Department of Dermatology, Centro de la Piel CEPI, Quito, Ecuador.

Correspondence: cami_felix95@hotmail.com

Date of receipt: 8/23/2023
Date of acceptance: 9/29/2023

DERMATOLOGÍA EN IMÁGENES

Onicosquicia

Patricia Chang



Paciente femenina de 50 años sin ningún antecedente familiar ni personal de importancia que consulta por una onicopatía localiza a uñas de los dedos anular, medio e índice derecho constituida por una separación en capas distal de las uñas.

La onicosquicia es el desprendimiento en capas o laminación del borde libre de las uñas también llamada onicosquisis o distrofia lamelar. Se presenta en el 27-35 % de la población normal y es una onicopatía frecuente especialmente en mujeres adultas también puede verse en niños. Se puede asociar a humedad constante, hay 2 tipos de onicosquicia la proximal y distal; la proximal puede ser causada por psoriasis, liquen plano y retinoides orales. La distal por sustancias químicas, en ancianos, humedad constante provocando hidratación y deshidratación, condrodisplasia puntacta ligado a X y policitemia vera. Puede estar relacionado con factores que dañan la adhesión intercelular de los corneocitos del plato ungueal, está expresada por el daño de los factores adhesivos de la uña.

La microscopia electrónica ha demostrado que la onicosquicia ocurre entre las capas de células que pueden ser producto del trauma repetido con disminución entre la adherencia de las capas celulares secundario a la disolución del cemento intercelular por lavado excesivo, uso de detergentes, solventes de jabones y de los barnices de las uñas. El diagnóstico de esta onicopatía es clínico, importante para tratamiento es la protección, hidratación de las manos y la eliminación de factores desencadenantes.

Int J Dermatol 2006; 45(12): 1447-1448. Baran R, Schoon D. "Nail fragility syndrome and its treatment". *J Cosmet Dermatol* 2004; 3(3): 119-121.

Chang P. Onicosquicia: informe de 20 casos. *Dermatología Cosmética, Médica y Quirúrgica*. 2013;11(4):250-252.

Iorizzo M, Pazzaglia M, MPiraccini B, Tullo S, & Tosti A. (2004). Brittle nails. *Journal of Cosmetic Dermatology*, 3(3), 138-144. doi:10.1111/j.1473-2130.2004.00084.x

*Dermatóloga, Paseo Plaza Clinic Center
Correspondencia: pchang2622@gmail.com

Fecha de recepción: 9/4/2023
Fecha de aceptación: 9/29/2023

IMAGES IN DERMATOLOGY

Onicosquicia

Patricia Chang



A 50-year-old female patient with no family or personal history of importance consulted for a localized onychopathy of the nails of the ring, middle and right index finger, consisting of a separation of the distal layers of the nails.

Onychoschizia is the detachment in layers or lamination of the free edge of the nails also called onychoschizia or lamellar dystrophy. It occurs in 27–35% of the normal population and is a common onychopathy especially in adult women and can also be seen in children. It can be associated with constant humidity, there are 2 types of onychoschizia, proximal and distal; proximal onychoschizia can be caused by psoriasis, lichen planus and oral retinoids. Distal onychoschizia can be caused by chemicals, in the elderly, constant humidity causing hydration and dehydration, X-linked chondrodysplasia punctata and polycythemia vera. It may be related to factors that damage the intercellular adhesion of the corneocytes of the nail plate, expressed by damage to the adhesive factors of the nail.

Electron microscopy has shown that onychoschizia occurs between cell layers that may be the result of repeated trauma with decreased adhesion between cell layers secondary to dissolution of the intercellular cement by excessive washing, use of detergents, solvents, soaps and nail polish. The diagnosis of this onychopathy is clinical, important for treatment is the protection, hydration of the hands and the elimination of triggering factors.

Int J Dermatol 2006; 45(12): 1447–1448. Baran R, Schoon D. "Nail fragility syndrome and its treatment". *J Cosmet Dermatol* 2004; 3(3): 119–121.

Chang P. Onicosquicia: informe de 20 casos. *Dermatología Cosmética, Médica y Quirúrgica*. 2013;11(4):250–252.

Iorizzo, M., Pazzaglia, M., MPiraccini, B., Tullo, S., & Tosti, A. (2004). Brittle nails. *Journal of Cosmetic Dermatology*, 3(3), 138–144. doi:10.1111/j.1473-2130.2004.00084.x

*Dermatologist, Paseo Plaza Clinic Center
Correspondence: pchang2622@gmail.com

Date of receipt: 9/4/2023
Date of acceptance: 9/29/2023

— Normas de Publicación

La revista del Centro Dermatológico Dr. Úraga es de acceso abierto, donde aceptará trabajos para su publicación siempre y cuando estén relacionados con la especialidad con previa revisión y aceptación del Comité Editorial y los asesoramientos del comité de par académico (simple ciego) que estimen necesario, sean estas modificaciones, correcciones o reducciones del trabajo.

La revista se publicará vía online 3 veces al año (cuatrimestral). Los meses del período de publicación se llevarán a cabo desde febrero – mayo, junio – septiembre, octubre – enero. De la misma manera, los períodos de recepción de trabajos científicos se efectúan en los meses de marzo, julio y noviembre. Se recibirán los diferentes documentos científicos mediante el sitio web <https://revistadcu.ec>

Los artículos son exclusivos para la revista, entendiendo que no han sido publicados en otro medio, estos deben ser originales. Debido a que todo texto proveniente de internet será descalificado luego de un análisis mediante un software antiplagio TURNITIN, donde se aceptará hasta el 10% de similitud.

Normativas de formato que debe cumplir cada estudio científico para ser publicado. En la primera página deben incluirse:

- Título del trabajo.
- Nombres y apellidos completos de cada autor.
- Centros en los que se llevó a cabo el trabajo.
- Dos a cinco palabras clave que sirvan, a juicio de los autores, para catalogar y fichar posteriormente el trabajo en los índices por materias y para el buscador electrónico.
- Correspondencia: nombre, dirección, correo electrónico y teléfono del autor principal.
- Código ORCID de cada autor.

Formato general del documento:

- El archivo de envío debe estar en formato Word.
- El documento debe ser enviado con estilo de fuente Times New Roman, tamaño 12, con interlineado de 1,5 y el texto justificado.
- Márgenes del documento Word:
 - 2,5 cm margen superior e inferior
 - 3,0 cm margen lateral izquierdo y derecho
- Para los estudios científicos que debe evidenciar imágenes del caso clínico o del informe histopatológico deberán ser de buena calidad y deben ser enumeradas para la identificación durante el proceso de lectura. Además, todas las ilustraciones, figuras y tablas se deben encontrar en los lugares del texto adecuados y no al final del estudio.

- En todos los casos, la bibliografía será colocada siguiendo el estilo Vancouver y deberá adjuntar el URL de cada una.

El idioma oficial de la revista es español, sin embargo, se aceptarán trabajos en inglés y otros idiomas, los mismos podrán incluirse los siguientes estudios científicos:

- Artículos originales
- Trabajo de revisión
- Reporte de caso clínico
- Reporte de serie de casos clínicos
- Cartas al Editor
- Haga su diagnóstico
- Imágenes en Dermatología
- Dermatoscopia

PARA ARTÍCULOS ORIGINALES: Se incluirán trabajos originales de investigación clínica y básica. El número de autores no debe ser superior a 6. La extensión máxima del texto será de 3000 palabras (excluyendo la página del título, resumen, bibliografía, tablas y pies de figuras). Se permitirán hasta 30 citas bibliográficas, 8 figuras y 5 tablas.

TRABAJO DE REVISIÓN: Pretende poner al día un tema de interés dermatológico, revisándolo en profundidad a partir de evidencia científica actualizada. Extensión del texto hasta 3500 palabras (excluyendo página del título, palabras claves, resumen de 150 palabras máximo, bibliografías, tablas, y pies de figuras). Máximo 4 autores. Máximo 100 citas bibliográficas.

REPORTE DE CASOS CLÍNICOS: Incluye un caso clínico breve. Máximo 4 autores. La extensión del texto será máximo de 1000 palabras. Resumen máximo 200 palabras. Palabras clave. Máximo 3 figuras y/o tablas. Máximo 15 citas bibliográficas.

REPORTE DE SERIE DE CASOS CLÍNICOS: Incluye varios casos clínicos. Máximo 4 autores. La extensión del texto será máximo de 2000 a 4000 palabras. Resumen máximo 200 palabras. Palabras clave. Máximo 3 figuras y/o tablas. Máximo 20 citas bibliográficas.

CARTAS AL EDITOR: Sección destinada a recoger opiniones críticas, concordancias, u otro tipo de observación relativa a los artículos publicados en la revista. También podrán realizarse sugerencias, críticas o comentarios. Máximo 4 autores. No incluye resumen, se deben colocar palabras clave. La extensión máxima del texto será 800 palabras. 3 figuras y/o tablas. Y máximo 10 citas bibliográficas.

IMÁGENES EN DERMATOLOGÍA: Se considerarán para su publicación imágenes originales y de alta calidad que reflejen características clínicas de enfermedades dermatológicas. La imagen debe ser única, aunque puede ser formada por una composición de 2 fotografías como máximo, una leyenda explicativa de 250 palabras sin bibliografía ni resumen asociado. El título no debe contar con más de 10 palabras. Y se incluirán un máximo de 3 autores.

HAGA SU DIAGNÓSTICO: Incluye casos clínicos originales, no publicados. Máximo 3 autores. Colocar palabras clave. No incluye resumen.

1. Presentación del caso con extensión de máximo 200 palabras (incluir historia clínica, examen físico, histopatología (no colocar el diagnóstico), pruebas complementarias (en caso de ser necesarias), figuras a color clínicas, histológicas y/o dermatoscópicas, sin pie de figura (máximo 3).
2. Para el diagnóstico y comentarios, se permitirán máximo 450 palabras, excluyendo la bibliografía. Debe comprender el diagnóstico, evolución y tratamiento del paciente, comentario sobre la enfermedad y diagnóstico diferencial, finalmente máximo 6 citas bibliográficas.

DERMATOSCOPIA: Para la discusión de casos clínicos donde la dermatoscopia aporta la clave diagnóstica. Máximo 4 autores. No incluye resumen. Deberá contener: Presentación del caso clínico con máximo 2 imágenes clínicas y un texto breve, sin diagnóstico (hasta 50 palabras).

Hasta 2 imágenes dermatoscópicas acompañadas de la frase: ¿Cuál es su diagnóstico? Incluir comentario de máximo 400 palabras, incluir la descripción dermatoscópica con las claves diagnósticas y diferencial. Se aceptarán hasta 6 citas bibliográficas.

Los comentarios o dudas de carácter académico deben ser enviados al siguiente correo:

revista@druraga.com

— Publishing Guidelines

The journal of Centro Dermatológico Dr. Úraga is open access, where it will accept papers for publication as long as they are related to the specialty with prior review and acceptance of the Editorial Committee and the advice of the academic peer committee (single blind) that they deem necessary, whether these modifications, corrections or reductions of the work.

The journal will be published online 3 times a year (quarterly). The months of the publication period will be from February – May, June – September, October – January. In the same way, the periods of reception of scientific papers will be held in the months of March, July and November. The different scientific papers will be received through the website <https://revistadcu.ec>

The articles are exclusive for the journal, understanding that they have not been published elsewhere, they must be original. Due to the fact that any text coming from the Internet will be disqualified after an analysis through an anti-plagiarism software TURNITIN, where up to 10% of similarity will be accepted.

Format standards that each scientific study must comply with in order to be published. The first page should include:

- Job title.
- Full names and surnames of each author.
- Centers where the work was carried out.
- Two to five key words that serve, in the authors' opinion, to catalog and subsequently file the work in the subject indexes and for the electronic search engine.
- Correspondence: name, address, e-mail and telephone number of the main author.
- ORCID code of each author.

General format of the document:

- The submission file must be in Word format.
- The document must be sent in Times New Roman font style, size 12, with 1.5 line spacing and justified text.
- Word document margins:
 - 2.5 cm top and bottom margin
 - 3.0 cm left and right side margin
- For scientific studies that should evidence images of the clinical case or histopathological report should be of good quality and should be numbered for identification during the reading process. In addition, all illustrations, figures and tables should be found in the appropriate places in the text and not at the end of the study.

In all cases, the bibliography will be placed following the Vancouver style and the URL of each one must be attached.

The official language of the journal is Spanish, however, papers will be accepted in English and other languages, which may include the following scientific studies:

- Original articles
- Revision work
- Clinical case report
- Clinical case series report
- Letters to the Editor
- Make your diagnosis
- Imaging in Dermatology
- Dermatoscopy

FOR ORIGINAL ARTICLES: Original clinical and basic research papers will be included. The number of authors should not exceed 6. The maximum length of the text will be 3000 words (excluding the title page, abstract, bibliography, tables and figure captions). Up to 30 bibliographic citations, 8 figures and 5 tables will be allowed.

REVIEW PAPER: Aims to update a topic of dermatological interest, reviewing it in depth based on updated scientific evidence. Text length up to 3500 words (excluding title page, keywords, abstract of 150 words maximum, bibliographies, tables, and figure captions). Maximum 4 authors. Maximum 100 bibliographic citations.

CLINICAL CASE REPORT: Include a brief clinical case. Maximum 4 authors. The maximum length of the text will be 1000 words. Abstract maximum 200 words. Key words. Maximum 3 figures and/or tables. Maximum 15 bibliographic citations.

CLINICAL CASE SERIES REPORT: Includes several clinical cases. Maximum 4 authors. The length of the text will be a maximum of 2000 to 4000 words. Abstract maximum 200 words. Key words. Maximum 3 figures and/or tables. Maximum 20 bibliographic citations.

LETTERS TO THE EDITOR: Section intended to collect critical opinions, concordances, or any other type of observation related to the articles published in the journal. Suggestions, criticisms or comments may also be made. Maximum 4 authors. It does not include an abstract, key words should be included. The maximum length of the text will be 800 words. 3 figures and/or tables. And a maximum of 10 bibliographic citations.

IMAGES IN DERMATOLOGY: Original, high quality images reflecting clinical features of dermatological diseases will be considered for publication. The image must be unique, although it can be formed by a composition of a maximum of 2 photographs, an explanatory caption of 250 words without bibliography or associated abstract. The title should not exceed 10 words. A maximum of 3 authors should be included.

MAKE YOUR DIAGNOSIS: Includes original, unpublished clinical cases. Maximum 3 authors. Include key words. Do not include abstract.

1. Presentation of the case with a maximum of 200 words (including clinical history, physical examination, histopathology (do not include the diagnosis), complementary tests (if necessary), clinical, histological and/or dermatoscopic color figures, without caption (maximum 3).
2. For the diagnosis and comments, a maximum of 450 words will be allowed, excluding bibliography. It must include the diagnosis, evolution and treatment of the patient, commentary on the disease and differential diagnosis, and finally a maximum of 6 bibliographic citations.

DERMATOSCOPY: For the discussion of clinical cases where dermoscopy provides the diagnostic key. Maximum 4 authors. Does not include abstract. It must contain: Presentation of the clinical case with a maximum of 2 clinical images and a brief text, without diagnosis (up to 50 words).

Up to 2 dermatoscopic images accompanied by the sentence: What is your diagnosis? Include a commentary of 400 words maximum, including the dermatoscopic description with the diagnostic and differential keys. Up to 6 bibliographic citations will be accepted.

Comments or questions of an academic nature should be sent to the following e-mail address:

revista@druraga.com



REVISTA DERMATOLÓGICA CENTRO URAGA

OFFICIAL PUBLICATION DERMATOLOGIC CENTER URAGA

VOLUMEN 5 \ NÚMERO 2 \ AÑO 2023 \ GUAYAQUIL-ECUADOR