

# Actualización en Dermatología Pediátrica



Jorge Luis Freire León

Karolina Brigitte Santamaria Rea

María Belén Muñoz Barberán

Melannie Denisse Toral Noristz

Katherine Solange Moncada Romero

Wissentaal

# Índice

<b>Revolución de los Biológicos y JAK Inhibidores: Nuevas fronteras en el tratamiento de la Dermatitis Atópica grave y Alopecia Areata en niños</b>	<b>3</b>
Jorge Luis Freire León	3
<b>Manejo avanzado de Hemangiomas Infantiles: Protocolos actuales con Propranolol oral y terapias láser de pulso de colorante (Dye Laser)</b>	<b>16</b>
Karolina Brigitte Santamaria Rea	16
<b>Dermatoscopia en pediatría: Evaluación de lesiones melanocíticas (Nevus de Spitz vs. Melanoma) y diagnóstico no invasivo de ectoparásitos</b>	<b>28</b>
María Belén Muñoz Barberán	28
<b>Genodermatosis y Terapias Génicas: Avances en el Tratamiento Tópico y Sistémico de la Epidermólisis Bullosa y las Ictiosis Congénitas</b>	<b>42</b>
Melannie Denisse Toral Noristz	42
<b>Manifestaciones cutáneas de enfermedades sistémicas y reumatológicas: Claves diagnósticas en Lupus eritematoso pediátrico y Dermatomiositis juvenil</b>	<b>53</b>
Katherine Solange Moncada Romero	53

# **Revolución de los Biológicos y JAK Inhibidores: Nuevas fronteras en el tratamiento de la Dermatitis Atópica grave y Alopecia Areata en niños**

*Jorge Luis Freire León*

## **Resumen**

La dermatología pediátrica se encuentra en una era de transformación sin precedentes, marcada por la transición de inmunosupresores sistémicos de amplio espectro hacia terapias de precisión moleculares. Este capítulo aborda el impacto revolucionario de los agentes biológicos y los inhibidores de la Janus cinasa (JAK) en el tratamiento de dos de las dermatosis inflamatorias más desafiantes en la infancia: la dermatitis atópica (DA) grave y la alopecia areata (AA). Históricamente, el manejo de estas patologías dependía de agentes como la ciclosporina o el metotrexato, limitados por su perfil de toxicidad a largo plazo. La comprensión profunda de las vías inflamatorias tipo 2 (Th2) en la DA y la vía del interferón gamma (IFN-gamma) mediada por linfocitos T CD8+ en la AA ha permitido el desarrollo de moléculas dirigidas. Se revisan los perfiles de eficacia y seguridad del dupilumab, tralokinumab y los inhibidores JAK (upadacitinib, abrocitinib, ritlecitinib, baricitinib) en la población pediátrica, estableciendo un nuevo estándar de cuidado basado en el modelo "treat-to-target" (tratar por objetivos).

## **Introducción**

Las dermatosis crónicas en la edad pediátrica representan una carga psicosocial y física profunda tanto para los pacientes como para sus cuidadores. La Dermatitis Atópica (DA) y la Alopecia Areata (AA) son condiciones fenotípicamente distintas, pero comparten un

sustrato común de desregulación inmunológica y un impacto devastador en la calidad de vida cuando se presentan en formas graves. Durante décadas, el armamentario terapéutico para los casos refractarios al tratamiento tópico se limitó a la fototerapia y a inmunosupresores tradicionales. Estas opciones, si bien eficaces, presentaban un índice terapéutico estrecho, exigiendo monitorización rigurosa y limitando su uso crónico debido a toxicidades orgánicas.

El advenimiento de las terapias dirigidas ha redefinido las "nuevas fronteras" de la dermatología pediátrica. Los biológicos (anticuerpos monoclonales que bloquean citocinas específicas o sus receptores) y las pequeñas moléculas (inhibidores JAK que bloquean la transducción de señales intracelulares) han demostrado una eficacia superior y un perfil de seguridad más favorable a largo plazo. Este capítulo proporciona una revisión exhaustiva, actualizada y estructurada de cómo estas herramientas están cambiando el paradigma de tratamiento de la DA y la AA en pediatría.

## **Epidemiología**

### **Dermatitis Atópica**

La DA es la enfermedad cutánea inflamatoria crónica más prevalente en la infancia, afectando aproximadamente al 15% al 20% de los niños en países industrializados. La mayoría de los casos son leves; sin embargo, entre un 2% y un 10% de los pacientes pediátricos presentan formas moderadas a graves. De estos, hasta el 80% desarrolla la enfermedad antes de los 5 años, marcando el inicio de la "marcha atópica".

### **Alopecia Areata**

La AA tiene una prevalencia estimada a lo largo de la vida del 2% en la población general. Es fundamental destacar que aproximadamente el 20% de los casos debutan en la infancia, y los casos de inicio temprano suelen asociarse a un fenotipo clínico más agresivo (alopecia total o universal) y a un curso crónico recidivante. En poblaciones pediátricas, existe una mayor incidencia de enfermedades autoinmunes concomitantes, incluyendo atopia y trastornos tiroideos.

## **Fisiopatología**

La revolución terapéutica actual se fundamenta en la elucidación de estas vías patogénicas:

### **Dermatitis Atópica: El eje Th2 y la barrera cutánea**

La patogénesis de la DA es bifásica e interconectada, involucrando disfunción de la barrera epidérmica (ej. mutaciones en el gen de la filagrina - FLG) y desregulación inmunitaria. La respuesta inflamatoria está predominantemente impulsada por linfocitos T colaboradores tipo 2 (Th2), que secretan citocinas clave:

- **Interleucina-4 (IL-4) e Interleucina-13 (IL-13):** Promueven la inflamación, disminuyen la expresión de proteínas estructurales de la epidermis (filagrina, loricrina), alteran los lípidos epidérmicos y suprimen los péptidos antimicrobianos.
- **Interleucina-31 (IL-31):** Conocida como la "citocina del prurito", activa directamente las neuronas sensoriales en la piel.  
Estas citocinas utilizan predominantemente la vía intracelular JAK-STAT (específicamente JAK1 y JAK2) para transmitir sus señales al núcleo celular.

### **Alopecia Areata: Colapso del privilegio inmunológico**

El folículo piloso en fase anágena goza de un "privilegio inmunológico" fisiológico, caracterizado por la ausencia de expresión de moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) de clase I. En la AA, factores estresantes inducen la sobreexpresión de ligandos NKG2D, lo que atrae a linfocitos T citotóxicos CD8+ NKG2D+. Estos linfocitos secretan IFN-gamma, que induce la expresión de MHC clase I en el epitelio folicular, destruyendo el privilegio inmunológico. La señalización del IFN-gamma y la interleucina-15 (IL-15, que promueve la supervivencia de los linfocitos T) depende críticamente de la vía JAK-STAT (JAK1/JAK2 y JAK3).

## **Factores de riesgo**

**Para ambas patologías, la etiología es multifactorial:**

1. Genéticos:

- *DA*: Historia familiar de atopia (asma, rinitis alérgica). Mutaciones de pérdida de función en el gen FLG.
  - *AA*: Polimorfismos en genes relacionados con el sistema inmune (HLA-DQB1, HLA-DRB1) y genes que codifican para ligandos de NKG2D.
2. **Inmunológicos:** Alteraciones en el microbioma cutáneo (colonización masiva por *Staphylococcus aureus* en la DA que perpetúa la inflamación).
  3. **Ambientales y Psicológicos:** Exposición a alérgenos, polución, climas extremos, y el estrés psicológico, el cual actúa como desencadenante y perpetuador, especialmente notable en la AA pediátrica y exacerbaciones de DA.

## Manifestaciones clínicas

### Dermatitis Atópica Pediátrica

- **Lactantes (0-2 años):** Placas eritematosas, exudativas y costrosas prominentes en cara (mejillas, respetando el triángulo centrofacial), cuero cabelludo y superficies extensoras de las extremidades.
- **Infancia (2-12 años):** Lesiones más liquenificadas y excoriadas, típicamente localizadas en flexuras (fosas antecubitales, huecos poplíteos), cuello, muñecas y tobillos.
- **Síntoma cardinal:** El prurito intratable es el sello distintivo, causando severos trastornos del sueño y déficit de atención secundaria.

### Alopecia Areata Pediátrica

- **Patrón en parches:** Áreas alopécicas bien delimitadas, lisas, sin inflamación visible ni descamación en el cuero cabelludo o cualquier área pilosa.
- **Ophiasis:** Pérdida de cabello en banda a lo largo de la línea de implantación occipital y temporal (marcador de mal pronóstico).
- **Alopecia Totalis (AT) / Universalis (AU):** Pérdida completa de pelo en cuero cabelludo (AT) o en toda la superficie corporal (AU).

- **Afectación ungueal:** *Pitting* (hoyuelos), traquioniquia (uñas en papel de lija) y leuconiquia punteada, presentes hasta en un 40% de los niños.

## Diagnóstico

### 1. Diagnóstico Clínico

- **DA:** Basado en criterios clínicos (Hanifin y Rajka, o criterios del UK Working Party). Se evalúa la gravedad mediante escalas validadas como **SCORAD** (SCORing Atopic Dermatitis), **EASI** (Eczema Area and Severity Index) y herramientas de calidad de vida (CDLQI).
- **AA:** Reconocimiento clínico de parches alopecicos asintomáticos no cicatriciales. La gravedad se cuantifica con la escala **SALT** (Severity of Alopecia Tool), donde un SALT mayor a 50 indica enfermedad grave.

### 2. Diagnóstico Dermatoscópico (Tricoscopia para AA)

La tricoscopia es fundamental en la AA pediátrica, evitando a menudo la necesidad de biopsias. Los hallazgos patognomónicos incluyen:

- Puntos amarillos (*yellow dots*): taponos queratósicos en los ostia foliculares vacíos.
- Pelos en signo de exclamación: afilados hacia la base.
- Puntos negros (*black dots*): pelos fracturados a nivel del ostium.
- Pelos vellosos cortos y despigmentados: signo temprano de repoblación.

(Nota: En DA, la dermatoscopia rara vez es necesaria, salvo para diferenciar de escabiosis - signo del ala delta).

### 3. Diagnóstico Histopatológico

Rara vez requerido en pediatría si la clínica es típica.

- **DA:** Espongiosis (edema intercelular epidérmico) en fase aguda, con exocitosis de linfocitos; en fase crónica, acantosis, hiperqueratosis y un infiltrado dérmico linfohistiocitario con eosinófilos.
- **AA:** En fase aguda, presenta un infiltrado linfocítico peribulbar denso ("en enjambre de abejas") rodeando los

folículos en anágena, predominantemente linfocitos T CD4+ y CD8+. En fase crónica, aumento de folículos en telógena y miniaturización folicular sin fibrosis.

### Diagnóstico diferencial

<p>Dermatitis Atópica</p>	<p>Alopecia Areata</p>
<p><b>Dermatitis seborreica:</b> Inicio precoz, predilección por pliegues, no pruriginosa.</p>	<p><b>Tiña de la cabeza (<i>Tinea capitis</i>):</b> Placas alopécicas con descamación, eritema y adenopatías cervicales.</p>
<p><b>Escabiosis:</b> Afección de palmas, plantas, áreas genitales, prurito nocturno familiar.</p>	<p><b>Tricotilomanía:</b> Pelos rotos a diferentes niveles, tricoscopia con "puntas abiertas" y hemorragias foliculares. Forma irregular.</p>
<p><b>Psoriasis:</b> Placas eritemato-descamativas gruesas, bien delimitadas, áreas extensoras.</p>	<p><b>Efluvio telógeno:</b> Caída difusa sin parches completos, historia de estrés físico reciente.</p>
<p>Inmunodeficiencias (ej. S. de Wiskott-Aldrich, S. de hiper-IgE): Infecciones severas recurrentes.</p>	<p><b>Lupus eritematoso discoide:</b> Alopecia cicatricial, eritema, tapones córneos, pérdida permanente de los ostia foliculares.</p>

## **Tratamiento**

El advenimiento de biológicos y moléculas pequeñas ha transformado la pirámide terapéutica. A continuación, se detalla el abordaje moderno.

Opciones de primera línea (Enfermedad leve a moderada)

### **Para DA:**

- Emolientes regulares (pilar del tratamiento para restaurar la barrera).
- Corticosteroides tópicos (CST) de potencia baja a media en ciclos cortos.
- Inhibidores de calcineurina tópicos (Tacrolimus 0.03%, Pimecrolimus 1%) como terapia de mantenimiento (proactiva) para áreas sensibles (cara, pliegues).

### **Para AA:**

- Corticosteroides tópicos de alta potencia o intralesionales (Triamcinolona 2.5 - 5 mg/mL, con precaución en niños por riesgo de atrofia).
- Minoxidil tópico al 5% como adyuvante.

## **Alternativas terapéuticas clásicas**

### **Para casos refractarios a tópicos antes de la era de los biológicos:**

- Fototerapia (UVB de banda estrecha) - excelente en DA, resultados variables en AA.
- Inmunosupresores sistémicos convencionales: Metotrexato, Ciclosporina A, Azatioprina. *Limitación vital:* Toxicidad renal, hepática, mielosupresión y recidiva inmediata al suspender el tratamiento. Su uso está siendo desplazado por terapias avanzadas.

## **Nuevas terapias basadas en evidencia (La Revolución)**

### **A. Tratamiento Biológico (Dermatitis Atópica)**

La terapia biológica se caracteriza por su alta especificidad y excelente perfil de seguridad, permitiendo su uso continuo sin requerir monitorización de laboratorio extensiva.

1. Dupilumab:

- *Mecanismo*: Anticuerpo monoclonal IgG4 humano que bloquea la subunidad alfa del receptor de IL-4 (IL-4R-alfa), inhibiendo la señalización conjunta de IL-4 e IL-13.
- *Aprobación Pediátrica*: Aprobado desde los **6 meses de edad** para DA moderada a grave.
- *Eficacia*: Estudios clínicos (ej. ensayos Liberty AD) demuestran que más del 70% de los niños alcanzan EASI-75 a las 16 semanas. Transformador en la reducción del prurito crónico y mejora en la calidad del sueño.
- *Dosificación*: Según peso (ej. <15 kg: 200 mg o 300 mg subcutáneo cada 4 semanas; >30 kg se ajusta a cada 2 o 4 semanas).

## 2. Tralokinumab:

- *Mecanismo*: Anticuerpo monoclonal de alta afinidad que se une específicamente a la IL-13, impidiendo su interacción con los receptores IL-13R-alfa1 y alfa2.
- *Aprobación Pediátrica*: Aprobado para adolescentes (**12 años o más**).
- *Eficacia*: Ensayo ECZTRA 6 demostró alta eficacia en adolescentes, con un excelente perfil de seguridad a largo plazo.

## **B. Inhibidores de la Janus Cinasa (JAK) - Pequeñas moléculas**

A diferencia de los biológicos, los inhibidores JAK actúan a nivel intracelular, bloqueando múltiples citocinas simultáneamente. Su acción es rápida (días), mitigando el prurito (en DA) de forma casi inmediata.

### **Para Dermatitis Atópica:**

#### 1. Upadacitinib:

- *Mecanismo*: Inhibidor selectivo y reversible de JAK1.
- *Aprobación*: Adolescentes (**12 años o más**, >40 kg).
- *Eficacia*: En ensayos *Measure Up*, demostró superioridad frente a placebo e incluso frente a dupilumab en reducción rápida del prurito y alcance de EASI-90/100.
- *Dosis*: 15 mg vía oral al día (hasta 30 mg en casos recalcitrantes).

#### 2. Abrocitinib:

- *Mecanismo:* Inhibidor selectivo de JAK1.
- *Aprobación:* Adolescentes (**12 años o más**). Dosis de 100 mg o 200 mg diarios.

### **Para Alopecia Areata:**

Históricamente una enfermedad "huérfana" de tratamientos, los inhibidores JAK han logrado repoblaciones capilares completas en pacientes con alopecia universal.

#### **1. Ritlecitinib:**

- *Mecanismo:* Inhibidor dual cinasa: inhibe JAK3 de forma irreversible y la familia de cinasas TEC. Esta alta selectividad disminuye efectos adversos hematológicos.
- *Aprobación Pediátrica:* El primer y único inhibidor JAK aprobado actualmente para adolescentes (**12 años en adelante**) con AA grave.
- *Eficacia:* Ensayo ALLEGRO demostró tasas de respuesta SALT <20 (más del 80% de cobertura capilar) en una proporción significativa de adolescentes a las 24 y 48 semanas.
- *Dosis:* 50 mg diarios orales.

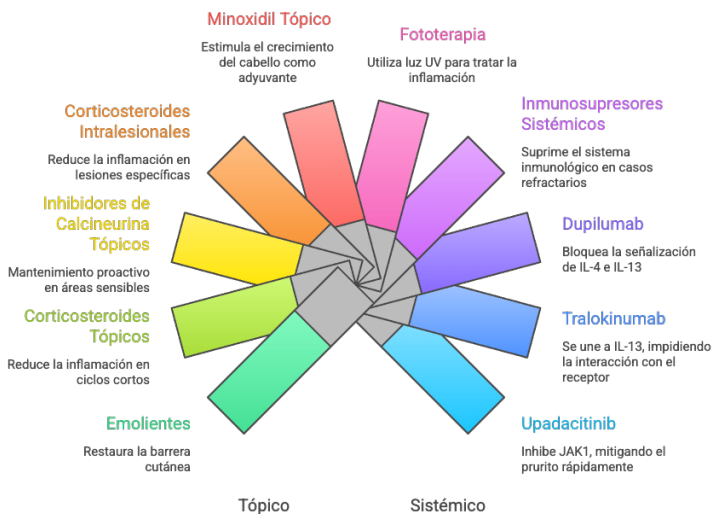
#### **2. Baricitinib:**

- *Mecanismo:* Inhibidor de JAK1 y JAK2.
- *Uso:* Aprobado para adultos con AA grave, pero con fuerte evidencia *off-label* emergente y ensayos en curso para adolescentes.

### **Manejo en poblaciones especiales**

- **Lactantes (< 2 años):** Dupilumab es la única terapia avanzada aprobada para DA en este grupo etario. Los inhibidores JAK sistémicos no están recomendados en niños pequeños debido al impacto desconocido en el desarrollo óseo e inmunológico temprano.
- **Enfermedades concomitantes:** En pacientes con DA y asma refractaria coexistente, dupilumab ejerce un efecto dual beneficioso, tratando ambas patologías atópicas simultáneamente.

## Espectro de tratamientos para la dermatitis atópica y la alopecia areata, desde tópicos hasta sistémicos



## Complicaciones

### Asociadas a la enfermedad:

- **DA:** Infecciones secundarias bacterianas (*S. aureus*), Eczema Herpeticum (infección viral diseminada por VHS que constituye una urgencia dermatológica), alteraciones del neurodesarrollo por privación de sueño.
- **AA:** Trastornos de ansiedad, depresión severa, retraimiento social, riesgo de intento autolítico en adolescentes.

### Asociadas al tratamiento (Terapias Avanzadas):

- **Dupilumab/Tralokinumab:** Conjuntivitis alérgica o inflamatoria (10-15% de los pacientes, suele manejarse con gotas oftalmológicas sin suspender el fármaco), eritema facial inespecífico, eosinofilia transitoria.
- **Inhibidores JAK:** Riesgo teórico y extrapolado de otras enfermedades (artritis reumatoide en adultos) que motivaron *Black Box Warnings* de las agencias reguladoras: aumento del

riesgo de infecciones graves (Herpes Zoster), eventos cardiovasculares mayores (MACE), trombosis venosa profunda y neoplasias malignas.

- *Monitorización obligatoria:* Hemograma, perfil lipídico (pueden causar hiperlipidemia), función hepática, cribado de tuberculosis y hepatitis viral antes de iniciar el tratamiento con inhibidores JAK.

### **Pronóstico**

El pronóstico de la DA y AA graves en pediatría ha cambiado radicalmente. Previo a las terapias dirigidas, la expectativa se limitaba a controlar parcialmente los brotes, a costa de toxicidad medicamentosa.

Hoy en día, el paradigma clínico es el modelo "**Treat-to-Target**". En la DA, el objetivo realista es un EASI < 7 y un prurito de 0-1 (NRS), logrando la resolución casi completa del eccema y normalización de la vida del paciente. En la AA, el objetivo es mantener una puntuación SALT < 20. Aunque estas terapias controlan, pero hasta la fecha no "curan" la enfermedad (pudiendo existir recaída tras la suspensión prolongada del inhibidor JAK o biológico), permiten mantener una remisión clínica sostenida durante los años formativos críticos del niño, previniendo secuelas psicológicas y alteración del neurodesarrollo.

### **Puntos clave para la práctica clínica**

- **Cambio de paradigma:** Los inmunosupresores sistémicos clásicos están siendo reemplazados por terapias dirigidas (biológicos y JAKi) debido a su eficacia superior y perfil de seguridad a largo plazo en DA y AA pediátricas graves.
- **Dupilumab desde los 6 meses:** Representa el estándar de oro actual para la dermatitis atópica moderada-grave en la infancia y adolescencia, sin requerir monitorización laboratorial periódica.
- **Ritlecitinib en Alopecia:** Marca un hito histórico al ser la primera terapia altamente eficaz y aprobada para repoblación folicular en adolescentes ( $\geq 12$  años) con alopecia areata grave.

- **Velocidad vs. Seguridad:** Los inhibidores JAK actúan más rápido que los biológicos sobre el prurito y la inflamación, pero requieren cribado infeccioso previo y seguimiento laboratorial (lípidos, función hepática, hemograma).
- **Abordaje Integral:** A pesar de estas herramientas avanzadas, el cuidado basal (emolientes y corticoides tópicos episódicos) sigue siendo indispensable. Además, el manejo del estrés y la intervención psicológica paralela son mandatorios, especialmente en alopecia areata.

## Bibliografía

1. Blauvelt A, Silverberg JI, Lynde CW, et al. 2021. Abrocitinib induction, randomized withdrawal, and retreatment in patients with moderate-to-severe atopic dermatitis: Results from the JAK1 Atopic Dermatitis Efficacy and Safety (JADE) REGIMEN phase 3 trial. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 86(1): 104-112.
2. Craiglow BG. 2023. Alopecia Areata in Children: A Comprehensive Review. *Dermatologic Clinics*. 41(3): 485-494.
3. Guttman-Yassky E, Teixeira HD, Simpson EL, et al. 2021. Once-daily upadacitinib versus placebo in adolescents and adults with moderate-to-severe atopic dermatitis (Measure Up 1 and Measure Up 2): results from two replicate double-blind, randomised controlled phase 3 trials. *The Lancet*. 397(10290): 2151-2168.
4. Iorizzo M, Tosti A. 2021. Trichoscopy: an update on alopecia areata. *Clinics in Dermatology*. 39(6): 938-944.
5. King B, Guttman-Yassky E, Peeva E, et al. 2022. Baricitinib in adult patients with severe alopecia areata. *New England Journal of Medicine*. 386(18): 1687-1699.
6. King B, Zhang X, Hordinsky M, et al. 2023. Efficacy and safety of ritlecitinib in adults and adolescents with alopecia areata: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet*. 401(10387): 1518-1529.
7. Lauffkoetter JV, Lee F. 2024. Advancements in targeted therapies for pediatric alopecia areata: A paradigm shift. *Journal of Pediatric Dermatology*. 41(2): 210-218.

8. Paller AS, Siegfried EC, Thaçi D, et al. 2020. Efficacy and safety of dupilumab with concomitant topical corticosteroids in children 6 to 11 years old with severe atopic dermatitis: a randomized, double-blinded, placebo-controlled phase 3 trial. *American Journal of Clinical Dermatology*. 21(6): 865-875.
9. Paller AS, Irvine AD, Siegfried EC, et al. 2023. Long-term efficacy and safety of dupilumab in children aged 6 to 11 years with moderate-to-severe atopic dermatitis: Results from an open-label extension trial. *Pediatric Dermatology*. 40(1): 105-114.
10. Siegfried EC, Paller AS. 2024. Monitoring and safety of Janus kinase inhibitors in pediatric dermatology: Clinical guidelines and practice gaps. *Dermatologic Therapy*. 37(1): e15234.
11. Silverberg JI, Simpson EL, Thyssen JP, et al. 2023. Efficacy and safety of tralokinumab in adolescents with moderate to severe atopic dermatitis: The phase 3 ECZTRA 6 randomized clinical trial. *JAMA Dermatology*. 159(6): 596-605.
12. Simpson EL, Papp KA, Blauvelt A, et al. 2022. Efficacy and Safety of Upadacitinib in Patients With Moderate to Severe Atopic Dermatitis: Analysis of Follow-up Data From the Measure Up 1 and Measure Up 2 Randomized Clinical Trials. *JAMA Dermatology*. 158(4): 404-413.
13. Wollenberg A, Kinberger M, Arents B, et al. 2022. European guideline (EuroGuiDerm) on atopic eczema: part I - systemic therapy. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 36(9): 1409-1431.
14. Wollenberg A, Kinberger M, Arents B, et al. 2022. European guideline (EuroGuiDerm) on atopic eczema: part II - non-systemic treatments and treatment recommendations for special AE patient populations. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 36(11): 1904-1926.
15. Yano S, Yoshida Y. 2025. Targeted inhibition of JAK-STAT signaling in pediatric autoinflammatory skin diseases. *Journal of Dermatological Science*. 112(1): 15-22.

# **Manejo avanzado de Hemangiomas Infantiles: Protocolos actuales con Propranolol oral y terapias láser de pulso de colorante (Dye Laser)**

*Karolina Brigitte Santamaria Rea*

## **Resumen**

Los hemangiomas infantiles (HI) son los tumores vasculares benignos más frecuentes de la infancia. Aunque la mayoría exhibe un curso autolimitado de proliferación y posterior involución espontánea, aproximadamente el 10% al 15% de los casos presentan complicaciones que exigen intervención médica temprana. Este capítulo expone una revisión exhaustiva y actualizada sobre la epidemiología, fisiopatología y abordaje clínico de los HI, con un enfoque principal en los protocolos terapéuticos modernos. Se detalla el uso del propranolol oral como el estándar de oro actual, abordando su mecanismo de acción, dosificación y monitorización. Asimismo, se examina el papel sinérgico del láser de colorante pulsado (Pulsed Dye Laser - PDL) para el manejo del eritema residual, la ulceración y la optimización de los resultados estéticos, consolidando un enfoque multidisciplinario y basado en la evidencia para el especialista.

## **Introducción**

El manejo de los hemangiomas infantiles experimentó un cambio de paradigma radical en el año 2008 tras el descubrimiento incidental de la eficacia del propranolol, un betabloqueante no selectivo, en la detención del crecimiento y la inducción de la involución tumoral. Previo a este hallazgo,

los corticosteroides sistémicos representaban la primera línea de tratamiento, a pesar de su perfil de efectos adversos sustancial. En la actualidad, la dermatología pediátrica moderna no solo busca evitar complicaciones funcionales o vitales asociadas al crecimiento del tumor, sino también minimizar las secuelas estéticas permanentes (como el tejido fibrograso residual o la atrofia cutánea). En este contexto, la terapia combinada de propranolol sistémico y el láser de colorante pulsado (PDL) se ha posicionado como una estrategia avanzada altamente efectiva.

### **Epidemiología**

El hemangioma infantil es el tumor benigno más común en neonatos y lactantes, con una incidencia global que oscila entre el 4% y el 5% al año de vida, pudiendo elevarse hasta un 10% en poblaciones de alto riesgo. Exhibe una predilección significativa por el sexo femenino, con una relación mujer:hombre que varía de 3:1 a 4:1. Es notablemente más prevalente en poblaciones caucásicas.

### **Fisiopatología**

Los HI son verdaderas neoplasias originadas por la proliferación clonal de células endoteliales vasculares. La hipótesis fisiopatológica más aceptada postula que la hipoxia tisular localizada actúa como el desencadenante principal, induciendo la estabilización del factor inducible por hipoxia 1-alfa (HIF-1 $\alpha$ ). Esto provoca una sobreexpresión de factores proangiogénicos críticos, como el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) y el factor de crecimiento de fibroblastos básico (bFGF).

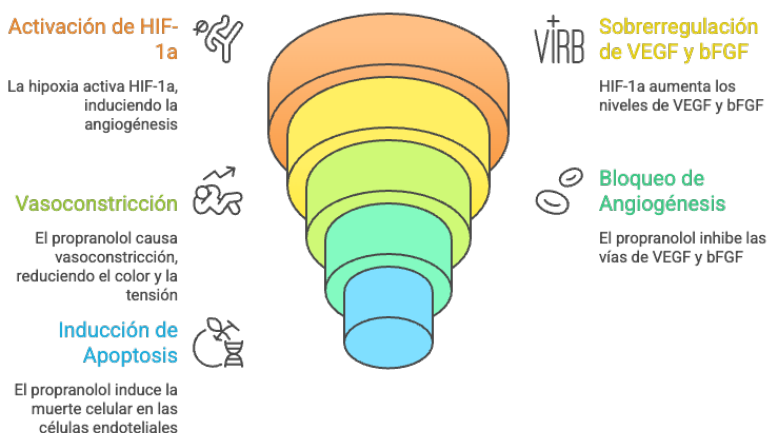
Inmunohistoquímicamente, el endotelio de los HI expresa de manera universal y exclusiva el transportador de glucosa tipo 1 (GLUT-1), marcador que está ausente en otras malformaciones

vasculares, convirtiéndose en el estándar diagnóstico a nivel celular.

El **propranolol** ejerce su efecto terapéutico a través de tres mecanismos interconectados:

- 1. Fase temprana (horas a días):** Vasoconstricción periférica mediada por la inhibición de la liberación de óxido nítrico, lo que explica el rápido aclaramiento del color y la disminución de la tensión palpable del tumor.
- 2. Fase intermedia (semanas):** Bloqueo de la cascada proangiogénica mediante la regulación a la baja (downregulation) de las vías de señalización del VEGF y bFGF.
- 3. Fase tardía (meses):** Inducción de la apoptosis en las células endoteliales capilares, acelerando la fase de involución natural.

### Proceso de Tratamiento de Hemangiomas Infantiles con Propranolol



## **Factores de riesgo**

El desarrollo de los HI se asocia fuertemente con factores que inducen hipoxia fetal o placentaria. Los factores de riesgo plenamente establecidos incluyen:

- Prematuridad (la incidencia aumenta hasta un 22% en neonatos con peso al nacer inferior a 1,000 gramos).
- Bajo peso para la edad gestacional.
- Gestaciones múltiples (gemelares).
- Edad materna avanzada y preeclampsia.
- Procedimientos invasivos durante el embarazo (ej. biopsia de vellosidades coriónicas).

## **Manifestaciones clínicas**

Típicamente, los HI no están presentes en el momento del nacimiento. En un 30% a 40% de los casos, puede observarse una lesión premonitoria (mácula anémica, halo pálido o telangiectasias finas). La evolución natural se divide en tres fases:

- 1. Fase de proliferación rápida:** Ocurre entre las primeras semanas de vida y los 5 meses de edad, momento en el cual el tumor alcanza el 80% de su tamaño máximo.
- 2. Fase de meseta (estabilización):** Desde los 6 hasta los 12-18 meses.
- 3. Fase de involución:** Lenta y progresiva, que puede extenderse hasta los 5 o 7 años de edad.

## **Clínicamente, se clasifican según su profundidad celular:**

- **Superficiales:** Placas o nódulos de color rojo brillante, lobulados (aspecto de "fresa").
- **Profundos:** Tumefacciones subcutáneas de tonalidad azulada o color piel normal, a menudo con venas nutricias superficiales visibles.

- **Mixtos:** Combinación de componentes superficiales y profundos.

## **Diagnóstico**

### **Diagnóstico clínico**

El diagnóstico es eminentemente clínico. La anamnesis detallada revelando la ausencia de la lesión al nacer y un rápido crecimiento posnatal en los primeros meses de vida es casi patognomónica.

### **Diagnóstico dermatoscópico**

La dermatoscopia es una herramienta complementaria valiosa, especialmente en fases iniciales o lesiones profundas. Los hallazgos característicos incluyen vasos glomerulares o en horquilla, lagunas rojas distribuidas uniformemente y un halo pálido periférico.

### **Diagnóstico histopatológico (si aplica)**

Rara vez está indicado. La biopsia se reserva para casos de presentación atípica (ausencia de involución, ulceración severa resistente al tratamiento) para descartar malignidad. El estudio anatomopatológico muestra una proliferación lobulillar de capilares revestidos por células endoteliales prominentes. La tinción inmunohistoquímica para **GLUT-1 resultará fuertemente positiva**, confirmando el diagnóstico.

### **Diagnóstico diferencial**

Entidad Clínica	Características Distintivas	GLUT-1
-----------------	-----------------------------	--------

<p>Hemangioma Congénito (RICH/ NICH)</p>	<p>Plenamente formados al nacer. El RICH involuciona rápidamente (meses); el NICH nunca involuciona.</p>	<p>Negativo</p>
<p>Malformaciones Capilares (Mancha en Vino de Oporto)</p>	<p>Presentes al nacer, máculas planas que crecen proporcionalmente con el niño. No proliferan rápidamente.</p>	<p>Negativo</p>
<p>Hemangioendotelio ma Kaposiforme / Angioma en Penacho</p>	<p>Tumores localmente agresivos. Fuerte asociación con el Fenómeno de Kasabach-Merritt (trombocitopenia profunda por atrapamiento).</p>	<p>Negativo</p>

Granuloma Piógeno	Crecimiento eruptivo, friable, frecuente sangrado. Raro en los primeros 6 meses de vida.	Negativo
----------------------	---	----------

## Tratamiento

El manejo contemporáneo exige estratificar el riesgo del paciente. Los HI de alto riesgo (riesgo vital, compromiso funcional o riesgo de desfiguración permanente) requieren tratamiento sistémico inmediato.

## Opciones de primera línea

El **Propranolol oral** es el tratamiento de primera línea respaldado por consensos internacionales.

- **Dosis:** La dosis objetivo estándar es de **2 a 3 mg/kg/día**, dividida en dos o tres tomas (cada 12 u 8 horas). Estudios recientes demuestran que una dosis de 2 mg/kg/día ofrece un equilibrio óptimo, manteniendo una eficacia idéntica a los 3 mg/kg/día, pero reduciendo la incidencia de efectos adversos (alteraciones del sueño, extremidades frías).
- **Protocolo de inicio:** Puede iniciarse de forma ambulatoria en lactantes sanos mayores de 5 semanas cronológicas. Se recomienda iniciar con 1 mg/kg/día y escalar progresivamente durante 1 a 2 semanas hasta la dosis objetivo.
- **Monitorización:** Debe controlarse la frecuencia cardíaca y la presión arterial basal y 1-2 horas posdosis durante la fase de escalada. Para prevenir la hipoglucemia, el medicamento debe administrarse

siempre durante o inmediatamente después de la alimentación.

El **Timolol maleato al 0.5% tópico** (en gotas o gel formador de película) es la terapia de elección para HI superficiales, delgados y no complicados.

### **Alternativas terapéuticas**

Los **corticosteroides sistémicos** (prednisolona a 2-3 mg/kg/día) han quedado relegados a una segunda línea estricta, utilizándose únicamente cuando existen contraindicaciones absolutas para los betabloqueantes (ej. asma severa, bloqueos cardíacos, síndromes de hiperreactividad bronquial). La escisión quirúrgica temprana se reserva para tumores pedunculados o secuelas fibrograsas en edad preescolar.

### **Nuevas terapias basadas en evidencia**

- 1. Láser de Colorante Pulsado (Pulsed Dye Laser - PDL, 595 nm):** Su integración temprana con propranolol es el núcleo del manejo avanzado. El PDL emite luz que es absorbida selectivamente por la oxihemoglobina, causando fototermólisis de los vasos superficiales.
  - **Indicaciones:** Es altamente eficaz para acelerar la curación de HI ulcerados (reduciendo el dolor en 48 horas), erradicar el eritema residual tras la involución tumoral y tratar hemangiomas superficiales finos y focales.
  - **Limitaciones:** Debido a su penetración óptica limitada (1-2 mm), el PDL no es efectivo para el componente subcutáneo profundo de los HI mixtos o profundos si se usa como monoterapia.
- 2. Atenolol oral:** Betabloqueante cardioselectivo (beta-1) hidrofílico que no cruza la barrera hematoencefálica con la misma facilidad que el propranolol. Se utiliza cada vez

más como alternativa para evitar los efectos adversos en el sistema nervioso central (terrores nocturnos, agitación) asociados al propranolol.

### **Manejo en poblaciones especiales**

- **Síndrome de PHACE:** (Malformaciones de fosa Posterior, Hemangioma, anomalías Arteriales, Cardíacas, Oculares -Eye- y defectos Esternales). El uso de propranolol requiere extrema precaución debido al riesgo de infarto isquémico cerebral causado por la hipotensión en el contexto de un polígono de Willis displásico. Se exige una Angio-RM cerebral previa y el uso de la dosis efectiva más baja posible (ej. 1 mg/kg/día).
- **Prematuros:** Ajustar la dosis utilizando la edad corregida. El aclaramiento hepático inmaduro exige un escalamiento posológico más cauteloso.

### **Complicaciones**

- **Ulceración:** Es la complicación más frecuente (10-15%), presentándose usualmente en zonas de fricción o maceración (área del pañal, labios). Provoca dolor intenso, sangrado y cicatrización permanente.
- **Compromiso visual:** Los HI periorbitarios pueden inducir astigmatismo corneal (por compresión mecánica del globo ocular), ptosis mecánica y estrabismo, culminando en ambliopía irreversible si no se tratan en las primeras semanas de vida.
- **Obstrucción de la vía aérea:** Los HI segmentarios en la distribución de la rama V3 del trigémino (mandíbula, cuello) tienen un alto riesgo de estar asociados con hemangiomas de la vía aérea subglótica, presentando estridor bifásico.

## **Pronóstico**

El pronóstico general es excelente. Bajo el manejo moderno con propranolol oral, más del 90% de los hemangiomas infantiles muestran detención del crecimiento en la primera semana de tratamiento y una involución casi completa al finalizar el protocolo de 6 a 12 meses. La combinación oportuna con terapias láser (PDL) ha minimizado drásticamente las cicatrices hipertróficas y la telangiectasia residual, asegurando resultados cosméticos óptimos para el paciente pediátrico.

## **Puntos clave para la práctica clínica**

- Los hemangiomas infantiles crecen rápidamente entre el 1.º y el 5.º mes de vida; la derivación y el tratamiento **deben ocurrir de manera temprana** (idealmente antes de las 5 semanas de edad en casos de alto riesgo).
- El **Propranolol oral (2-3 mg/kg/día)** es el estándar de oro para los HI que amenazan la función, la vida o la estética del paciente.
- La prevención de la hipoglucemia inducida por betabloqueantes requiere la administración del fármaco de forma estrictamente posprandial.
- La tinción inmunohistoquímica para **GLUT-1** es el diferenciador definitivo entre un HI y otras anomalías vasculares.
- El **Láser de Colorante Pulsado (PDL)** combinado con terapia sistémica acelera la reepitelización en úlceras y optimiza el aclaramiento vascular cosmético final.

## **Bibliografía**

1. Hu J, Pan L, Kong H, Lou J. 2024. A Systematic Review and Meta-Analysis of the Efficacy and Safety of Propranolol Versus Other Drugs in the Treatment of

- Infantile Hemangioma. *Pediatric Dermatology*. 41(2): 215-223.
2. Malvindi S, Sammarco E, Elefante A, Lanni V. 2024. Real-life efficacy and safety of oral propranolol for ocular adnexal infantile hemangiomas. *European Journal of Ophthalmology*. 34(1): 112-119.
  3. Zhao L, Chen M, et al. 2024. Oral propranolol for the treatment of hemangiomas in high-risk infants starting from the outpatient setting: safety and cost analysis. *BMC Pediatrics*. 24(1): 342.
  4. Zheng Y, Wang X, et al. 2025. Efficacy and safety assessment of propranolol tablets vs. oral solution in infants with high-risk infantile hemangiomas. *Frontiers in Pediatrics*. 12: 118325.
  5. Smith A, et al. 2023. Infantile Hemangiomas: A Review of Current Treatment Options. *Pediatric Annals*. 52(5): 192–197.
  6. Rossi M, et al. 2023. Pulsed dye laser (595 nm) and oral propranolol for the treatment of ulcerated infantile hemangiomas. *Lasers in Medical Science*. 38(1): 45-51.
  7. O'Brien K, et al. 2022. Consensus Guidelines for the Management of Infantile Hemangiomas. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 86(4): 850-861.
  8. Chang C, et al. 2022. Long-term outcomes of oral atenolol vs propranolol in infantile hemangioma. *JAMA Dermatology*. 158(5): 521-528.
  9. Kessels J, Asano Y, et al. 2021. Infantile Hemangiomas Cleared by Combined Therapy With Pulsed Dye Laser and Propranolol. *Dermatologic Surgery*. 47(8): 1052-1057.
  10. Huang H, Chen X, Cai B, Yu J, Wang B. 2021. Comparison of the efficacy and safety of lasers, topical timolol, and combination therapy for the treatment of

- infantile hemangioma: A meta-analysis. *Journal of Cosmetic Dermatology*. 20(8): 2456-2464.
11. Leung AKC, Lam JM, Leong KF, Hon KL. 2021. Infantile Hemangioma: An Updated Review. *Current Pediatric Reviews*. 17(1): 55-69.
  12. Kim HJ, et al. 2021. Update on infantile hemangioma. *Clinical and Experimental Pediatrics*. 64(11): 555-562.
  13. Al-Dawsari NA, et al. 2020. Propranolol 2 mg/kg/day vs 3 mg/kg/day for infantile hemangioma: A retrospective tertiary-center study. *Pediatric Dermatology*. 37(5): 845-850.
  14. Chen Z, et al. 2020. Treatments for infantile Hemangioma: A systematic review and network meta-analysis. *EClinicalMedicine*. 26: 100516.
  15. Mellerio JE. 2019. Beta blockers for infantile haemangiomas: where should we go from here? *British Journal of Dermatology*. 180(3): 450–451.

# **Dermatoscopia en pediatría: Evaluación de lesiones melanocíticas (Nevus de Spitz vs. Melanoma) y diagnóstico no invasivo de ectoparásitos**

*María Belén Muñoz Barberán*

## **Resumen**

La dermatoscopia ha revolucionado la práctica de la dermatología pediátrica, consolidándose como una herramienta diagnóstica no invasiva indispensable. Este capítulo aborda dos de sus aplicaciones más críticas en la población infantil: la evaluación de lesiones melanocíticas, con especial énfasis en el desafío diagnóstico de diferenciar el nevus de Spitz del melanoma pediátrico, y la "entomodermoscopia", o el uso de la dermatoscopia para el diagnóstico rápido de ectoparásitos (escabiosis y pediculosis). Mediante la identificación de patrones morfológicos específicos, el clínico puede evitar biopsias innecesarias en lesiones benignas, detectar malignidad de forma temprana e instituir tratamientos dirigidos contra infestaciones parasitarias con confirmación in situ. Se revisan los aspectos epidemiológicos, fisiopatológicos, clínicos y dermatoscópicos, así como las pautas de manejo terapéutico basadas en la evidencia más reciente.

## **Introducción**

La población pediátrica presenta un reto único en dermatología. El umbral para realizar procedimientos invasivos, como las biopsias cutáneas, es considerablemente más alto que en adultos debido a consideraciones de tolerancia al dolor, riesgo de cicatrices y ansiedad del paciente y sus padres. En este contexto, la dermatoscopia actúa como un puente vital entre la clínica macroscópica y la histopatología.

En la evaluación de tumores melanocíticos, la aparición rápida y la atipia clínica de los nevus de Spitz generan con frecuencia alarma por su similitud con el melanoma. La dermatoscopia permite estratificar el riesgo basándose en patrones arquitecturales específicos. Paralelamente, en el campo de las enfermedades infecciosas, la dermatoscopia aplicada a infestaciones (entomodermoscopia) ha demostrado una sensibilidad y especificidad superiores al raspado cutáneo tradicional, permitiendo un diagnóstico in vivo, inmediato y sin dolor.

## **Epidemiología**

### **Lesiones Melanocíticas**

Los nevus de Spitz son neoplasias melanocíticas benignas que se presentan predominantemente en las dos primeras décadas de la vida. Se estima una incidencia de 1.4 a 2 casos por cada 100,000 personas, siendo responsables de hasta el 1% de todos los nevus extirpados en la infancia. Por el contrario, el melanoma pediátrico es extremadamente raro, representando aproximadamente del 1% al 3% de todos los melanomas y menos del 1% de las neoplasias malignas infantiles. Sin embargo, su incidencia aumenta gradualmente durante la adolescencia.

### **Ectoparásitos**

La escabiosis es un problema de salud pública mundial, afectando a más de 200 millones de personas en cualquier momento dado, con mayor prevalencia en niños pequeños de países en vías de desarrollo y en comunidades con alta densidad poblacional. La pediculosis capitis afecta principalmente a niños en edad escolar (3 a 11 años), con tasas de prevalencia que varían entre el 1% y el 60% dependiendo de la región geográfica y el entorno socioeconómico.

## **Fisiopatología**

### **Espectro de Spitz y Melanoma Pediátrico**

La patogenia de los tumores de Spitz está impulsada en gran medida por alteraciones genómicas tempranas. A diferencia de los nevus melanocíticos comunes (mutaciones BRAF o NRAS), los nevus de Spitz clásicos albergan frecuentemente mutaciones en HRAS

(especialmente aquellos con morfología desmoplásica) o fusiones de quinazinas que involucran genes como ROS1, ALK, NTRK1, NTRK3, MET y RET.

El melanoma pediátrico se clasifica fisiopatológicamente en tres subtipos: melanoma asociado a nevus melanocítico congénito gigante (frecuentemente mutaciones NRAS), melanoma tipo adulto (asociado a radiación UV, mutaciones BRAF V600E) que surge principalmente en adolescentes, y el melanoma espitzoide, que puede compartir alteraciones genómicas con el nevus de Spitz pero acumula mutaciones adicionales (ej. mutaciones en el promotor TERT, pérdida de CDKN2A) que promueven la malignidad.

### **Ectoparásitos**

La escabiosis es causada por *Sarcoptes scabiei* var. *hominis*, un ácaro que excava túneles en el estrato córneo de la epidermis humana. Las manifestaciones clínicas son el resultado tanto de la acción mecánica del parásito como de una reacción de hipersensibilidad retardada tipo IV (mediada por células T) a los antígenos del ácaro, sus heces (escóbalos) y huevos.

La pediculosis es causada por *Pediculus humanus capitis*, un insecto hematófago sin alas que se adhiere al tallo piloso cerca del cuero cabelludo mediante una matriz cementante para depositar sus huevos (liendres).

### **Factores de Riesgo**

#### **Para Melanoma Pediátrico:**

- Presencia de nevus melanocítico congénito gigante (mayor a 20 cm de diámetro proyectado en la adultez).
- Antecedentes familiares de melanoma o síndrome de nevus displásico (mutaciones genéticas hereditarias como CDKN2A).
- Inmunosupresión (congénita o adquirida).
- Historia de exposición solar intensa y quemaduras solares con ampollas en la infancia temprana (principalmente para el tipo adulto en adolescentes).
- Fototipos claros (I y II de Fitzpatrick) y fenotipo de cabello rojo/ojos claros.

### **Para Infección por Ectoparásitos:**

- Hacinamiento y convivencia cercana (guarderías, internados).
- Contacto físico directo y prolongado con individuos infestados (juego infantil, compartir cama).
- En el caso de la escabiosis, la inmunosupresión es un factor de riesgo primario para la variante grave (escabiosis costrosa o noruega).

### **Manifestaciones Clínicas**

#### **Nevus de Spitz vs. Melanoma**

El **nevus de Spitz** clásico se presenta de forma eruptiva como una pápula o nódulo en forma de cúpula, bien delimitado, de color rosa, rojo o marrón-negro (frecuentemente denominado "variante pigmentada" o nevus de Reed). Suele asentar en la cara o las extremidades inferiores. Es característico un crecimiento rápido inicial seguido de estabilización.

El **melanoma pediátrico** espitzoide puede imitar exactamente a un nevus de Spitz, pero a menudo exhibe evolución atípica: crecimiento asimétrico continuo, ulceración espontánea, sangrado, prurito intenso o desarrollo de un nódulo exofítico amelanótico. La regla clásica "ABCDE" del melanoma a menudo no se aplica en prepúberes; por lo que se ha propuesto la regla **ABCD pediátrica** (Amelanótico; Bleeding/Sangrado; Color uniforme; De novo/ Crecimiento rápido).

#### **Ectoparásitos**

La **escabiosis** se caracteriza por prurito nocturno intenso y lesiones polimorfos simétricas (pápulas eritematosas, vesículas, excoriaciones) en espacios interdigitales de las manos, muñecas, axilas, región umbilical y genitales. En lactantes, afecta palmas, plantas y el cuero cabelludo. La lesión patognomónica es el surco acarino.

La **pediculosis capitis** se manifiesta con prurito en el cuero cabelludo, especialmente en regiones retroauriculares y occipitales, adenopatías cervicales y excoriaciones que pueden sobreinfectarse (impétigo secundario).

## Manifestaciones Clínicas

### Pediculosis Capitis

Prurito en el cuero cabelludo, especialmente en regiones retroauriculares y occipitales, adenopatías cervicales y excoriaciones que pueden sobreinfectarse (impétigo secundario).



### Nevus de Spitz

Pápula o nódulo en forma de cúpula, bien delimitado, de color rosa, rojo o marrón-negro. Suele asentar en la cara o las extremidades inferiores.

### Escabiosis

Prurito nocturno intenso y lesiones polimorfas simétricas (pápulas eritematosas, vesículas, excoriaciones) en espacios interdigitales de las manos, muñecas, axilas, región umbilical y genitales.



### Melanoma Pediátrico

Puede imitar a un nevus de Spitz, pero a menudo exhibe evolución atípica: crecimiento asimétrico continuo, ulceración espontánea, sangrado, prurito intenso o desarrollo de un nódulo exófito amelanótico.

## Diagnóstico

### Diagnóstico Clínico

El diagnóstico clínico se basa en la anamnesis detallada (evolución temporal de la lesión o naturaleza del prurito y contactos epidémicos) y la inspección visual. No obstante, la clínica por sí sola tiene una precisión subóptima, requiriendo validación mediante herramientas auxiliares.

### Diagnóstico Dermatoscópico (Entomodermoscopia y Oncodermatoscopia)

#### 1. Evaluación Melanocítica: Nevus de Spitz vs. Melanoma

La dermatoscopia permite clasificar los nevus de Spitz en patrones morfológicos que se correlacionan con la edad y la fase evolutiva del tumor:

- **Patrón de estallido de estrellas (Starburst):** Es el patrón más diagnóstico del nevus de Spitz/Reed pigmentado. Se caracteriza por un centro homogéneo pigmentado oscuro (marrón a negro/azul) del cual irradian estrías periféricas distribuidas de manera simétrica en todo el perímetro.
- **Patrón globular:** Múltiples glóbulos marrones o grises-azulados agrupados densamente en el centro, rodeados por un anillo periférico de glóbulos distribuidos simétricamente.
- **Patrón reticular:** Menos común, similar al nevus melanocítico común.
- **Patrón vascular (Nevus de Spitz clásico/rosado):** Punteado vascular (vasos puntiformes) distribuidos uniformemente sobre un fondo rosado o rojo, a menudo con retículo blanquecino invertido.

El **melanoma pediátrico**, por otro lado, suele mostrar patrones dermatoscópicos multicomponente y asimétricos:

- Estrías periféricas distribuidas asimétricamente.
- Velo azul-blanquecino (frecuente en melanomas nodulares o espitzoides).
- Glóbulos atípicos de diferentes tamaños y colores distribuidos de forma irregular.
- Polimorfismo vascular: Combinación de vasos puntiformes, lineales irregulares, en horquilla o vasos atípicos sobre un fondo rojo lechoso.
- Áreas de regresión cicatricial (blancas) o tipo pimienta (grises).

## 2. Diagnóstico no invasivo de Ectoparásitos

**Escabiosis:** La dermatoscopia de las lesiones papulares o vesiculares permite observar el surco acarino como una línea ondulada grisácea o blanquecina. Al final del surco, se identifica el signo del "**ala delta**" (**o signo del jet**): una pequeña estructura triangular marrón oscura que corresponde a la parte anterior (cabeza y patas anteriores) del ácaro *Sarcoptes scabiei*. Este hallazgo tiene una especificidad cercana al 100% y evita la necesidad de realizar el test de Müller (raspado cutáneo), reduciendo el estrés en el paciente pediátrico.

**Pediculosis Capitis:** La dermatoscopia es vital para diferenciar una infestación activa de un cuadro resuelto y de diagnósticos

diferenciales (como la pseudotiña amiantácea o las vainas peripilares queratósicas).

- **Liendres viables (infestación activa):** Estructuras ovoides de color marrón, llenas, adheridas al tallo piloso cerca del cuero cabelludo (< 1 cm).
- **Liendres vacías (post-eclosión):** Estructuras translúcidas, aplanadas con un borde libre plano, adheridas al cabello más lejos del cuero cabelludo.

### **Diagnóstico Histopatológico**

Cuando una lesión melanocítica se extirpa, el patólogo busca criterios específicos. El nevus de Spitz clásico exhibe simetría, maduración en profundidad, hiperplasia epidérmica, células fusiformes y epitelioides, nidos hendidos y los característicos **Cuerpos de Kamino** (glóbulos eosinofílicos de material de membrana basal en la unión dermoepidérmica).

El melanoma pediátrico mostrará asimetría, falta de maduración hacia la base, pleomorfismo citológico severo, diseminación pagetoide extensa (células melanocíticas ascendiendo hacia capas altas de la epidermis), necrosis y un índice mitótico elevado, incluyendo mitosis profundas y atípicas. El uso de inmunohistoquímica (HMB-45, Ki-67, p16) e hibridación in situ fluorescente (FISH) es frecuentemente necesario.

### **Diagnóstico Diferencial**

**Tabla 1. Diagnóstico Diferencial de Lesiones Melanocíticas y Vasculares en Pediatría**

Lesión	Características Clínicas	Hallazgos Dermatoscópicos Clave

Nevus de Spitz	Pápula simétrica, rápido crecimiento, rosada o pigmentada.	Patrón de estallido de estrellas o globular simétrico. Vasos puntiformes.
Melanoma Pediátrico	Nódulo asimétrico, sangrado, ulceración, crecimiento continuo.	Asimetría de estructuras, velo azul-blanco, polimorfismo vascular.
Granuloma Piógeno	Nódulo rojo brillante, friable, sangrado fácil, halo descamativo.	Áreas rojo-homogéneas, collarete escamoso, tractos fibrosos blanquecinos. Ausencia de pigmento.
Nevus de Reed	Placa o pápula intensamente negra en extremidades inferiores.	Estallido de estrellas denso y oscuro, pseudópodos circunferenciales.
Hemangioma	Placa roja o nódulo azulado subcutáneo.	Lagunas de color rojo, rojo-azulado o púrpura.

**Tabla 2. Diagnóstico Diferencial Dermatoscópico del Cuero Cabelludo**

Hallazgo	Morfología Dermatoscópica	Significado Clínico
Liendre Viable	Ovoide marrón/ oscuro, firme al tallo piloso.	Pediculosis activa.
Liendre Vacía	Translúcida, seccionada distalmente, plana.	Infección pasada/ tratada.
Vainas Peripilares	Cilindros queratósicos blanquecinos, móviles, que rodean el pelo.	Trastorno de queratinización, tracción (no infeccioso).
Piedra Blanca/ Negra	Nódulos irregulares en el tallo piloso (hongos).	Infección fúngica (Piedraia hortae, Trichosporon).

**Tratamiento**

**Opciones de Primera Línea**

Tumores de Spitz / Lesiones Melanocíticas

El manejo del nevus de Spitz ha evolucionado hacia un enfoque más conservador gracias a la dermatoscopia:

1. **Niños < 12 años con patrón típico de Spitz (estallido de estrellas o globular simétrico):** Monitorización clínica y dermatoscópica estrecha (cada 3-6 meses). La mayoría de estas lesiones evolucionan hacia patrones de nevus comunes o involucionan.
2. **Lesiones asimétricas, nodulares, ulceradas, o que muestran crecimiento atípico:** Excisión quirúrgica completa con márgenes libres (usualmente 2 mm) y evaluación histopatológica por un dermatopatólogo experimentado.

### **Ectoparásitos**

1. **Escabiosis:** Permetrina en crema al 5%. Aplicar desde el cuello hasta los pies (incluyendo cuero cabelludo en lactantes) y dejar actuar por 8-14 horas. Repetir la dosis al séptimo día para erradicar ninfas recién eclosionadas. Es obligatorio tratar a todos los convivientes simultáneamente y lavar ropa a 60°C.
2. **Pediculosis:** Lociones o champús de Permetrina al 1% o Dimeticona al 4%. La dimeticona (acción física por sofocación) se ha convertido en primera línea en muchas regiones debido a la resistencia a los piretroides.

### **Alternativas Terapéuticas**

**Para Melanoma:** La excisión local amplia es el pilar del tratamiento. La biopsia del ganglio centinela (BSGC) está indicada para melanomas con un espesor de Breslow  $\geq 0.8$  mm o con ulceración.

#### **Para Ectoparásitos:**

La Ivermectina oral (200 microgramos/kg) tomada con alimentos es una alternativa altamente eficaz para escabiosis, especialmente en brotes institucionales o casos refractarios, repitiendo la dosis a los 7-14 días. Para pediculosis refractaria, se utiliza alcohol bencílico al 5% o malatión al 0.5%.

#### **Nuevas Terapias Basadas en Evidencia**

El tratamiento del **melanoma pediátrico avanzado** (tipo adulto) ha adoptado inhibidores de BRAF/MEK (Dabrafenib + Trametinib)

para aquellos con mutación BRAF V600E. Para el melanoma asociado a nevus congénitos, los inhibidores de MEK y, de manera emergente, la inmunoterapia (inhibidores de PD-1 como Pembrolizumab o Nivolumab) están mostrando resultados prometedores.

En el caso de las **infestaciones**, las lociones tópicas de Ivermectina al 0.5% y la suspensión de Spinosad al 0.9% han recibido aprobación para la pediculosis capitis, ofreciendo alta eficacia contra piojos y liendres en una sola aplicación sin necesidad de peinado exhaustivo para extraer liendres (lendera).

### **Manejo en Poblaciones Especiales**

- **Lactantes menores de 2 meses y embarazadas:** La permetrina al 5% es categoría B y generalmente segura, pero la ivermectina oral está contraindicada. Para la escabiosis en neonatos < 2 meses, se prefiere la vaselina azufrada (azufre precipitado al 6-10%) aplicada por 3 noches consecutivas, debido a su perfil de seguridad comprobado a pesar de su mal olor y consistencia.
- **Nevus de Spitz en adultos:** Cualquier lesión espitzoide de nueva aparición en pacientes mayores de 12 años (especialmente en adultos) debe considerarse altamente sospechosa y ser extirpada con márgenes de 2 mm para descartar melanoma espitzoide.

### **Complicaciones**

La principal complicación en la evaluación de lesiones melanocíticas pediátricas es el **diagnóstico erróneo**. Un sobretratamiento (biopsias excesivas de nevus de Spitz típicos) causa cicatrices físicas y trauma psicológico innecesario en los niños. El infratratamiento (extirpación incompleta o seguimiento laxo de un melanoma disfrazado de nevus) puede llevar a la progresión tumoral y metástasis.

Las complicaciones de los ectoparásitos se centran en la sobreinfección bacteriana secundaria al rascado incesante. El impétigo secundario causado por *Staphylococcus aureus* o *Streptococcus pyogenes* puede, en raras ocasiones, derivar en glomerulonefritis

postestreptocócica. Adicionalmente, el estigma social de la infestación genera absentismo escolar y ansiedad.

### **Pronóstico**

El pronóstico del nevus de Spitz típico es excelente; son neoplasias totalmente benignas con tendencia natural a la involución o maduración. El melanoma pediátrico, cuando es diagnosticado de manera temprana, tiene tasas de supervivencia altas, aunque el melanoma asociado a nevus congénito gigante conlleva un pronóstico mucho más sombrío debido a su frecuente presentación profunda, subcutánea o del sistema nervioso central, que retrasa el diagnóstico. Para las infecciones por ectoparásitos, el pronóstico es excelente con el tratamiento tópico u oral adecuado. La dermatoscopia post-tratamiento es útil para confirmar la erradicación de ácaros y piojos vivos, garantizando la curación y permitiendo diferenciar el prurito post-escabiótico prolongado (una reacción inmunológica que no requiere más acaricidas) del fracaso terapéutico.

### **Puntos Clave para la Práctica Clínica**

- La dermatoscopia reduce significativamente las escisiones innecesarias de nevus de Spitz en la población pediátrica al identificar el patrón clásico de "estallido de estrellas" o globular simétrico.
- Las lesiones melanocíticas asimétricas, cambiantes o de tipo nodular rosado/ulcerado en niños requieren excisión quirúrgica para descartar melanoma pediátrico.
- La regla ABCD estándar tiene limitaciones en niños; es preferible usar los criterios de modificación pediátrica (Amelanótico, Sangrado/Bleeding, Color uniforme, De novo).
- En la entomodermoscopia, la visualización del signo del "ala delta" en un surco cutáneo confirma el diagnóstico de escabiosis con especificidad casi perfecta sin recurrir a raspados dolorosos.
- La evaluación dermatoscópica del cabello diferencia de inmediato entre liendres viables (marrones, ovoideas) indicativas de infestación activa, y liendres vacías o vainas de queratina (pseudoliendres).

- El manejo en prepúberes para lesiones espitzoides típicas favorece la observación clínica y dermatoscópica periódica.

## **Bibliografía**

1. Lallas A, Apalla Z, Ioannides D, et al. 2021. Dermoscopy in the pediatric age: a comprehensive review. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 35(6): 1290-1306.
2. Cabrera R, Zalaudek I, Piana S, et al. 2019. Spitz nevi and spitzoid melanomas: clinical, dermoscopic and histopathological features. *Clinics in Dermatology*. 37(6): 613-625.
3. Marghoob AA, Usatine RP, Jaimes N. 2021. Dermoscopy for the Family Physician. *American Family Physician*. 104(4): 374-386.
4. Errichetti E, Stinco G. 2020. Dermoscopy in General Dermatology: A Practical Overview. *Dermatology and Therapy*. 10(4): 589-607.
5. Tschandl P, Rosendahl C, Kittler H. 2021. Dermoscopy of melanocytic and non-melanocytic skin tumors in childhood. *Acta Dermato-Venereologica*. 101(1): adv00355.
6. Zalaudek I, Cabo H, Micali G. 2022. Entodermoscopy: A new tool for diagnosing skin infections and infestations. *Dermatologic Clinics*. 40(2): 153-162.
7. Argenziano G, Moscarella E, Lallas A, et al. 2020. The role of dermoscopy in the management of Spitz nevi. *Dermatology Practical & Conceptual*. 10(2): e2020038.
8. Scardamaglia L, et al. 2019. Pediatric Melanoma: Epidemiology, Pathogenesis, and Clinical Presentation. *Pediatric Clinics of North America*. 66(2): 391-404.
9. Di Stefani A, Campbell TM, Hofmann-Wellenhof R. 2022. Dermoscopy of Ectoparasitic Infestations in Children: Scabies and Pediculosis. *Pediatric Dermatology*. 39(1): 18-24.
10. Tosti A, Miteva M. 2021. Dermoscopy of Hair and Scalp Disorders (Trichoscopy). 2ª edición. Editorial CRC Press.
11. Paller AS, Mancini AJ. 2022. Hurwitz Clinical Pediatric Dermatology: A Textbook of Skin Disorders of Childhood and Adolescence. 6ª edición. Editorial Elsevier.

12. Haliasos HL, Zalaudek I, Marghoob AA. 2019. Dermoscopy in Pediatric Dermatology. *Current Opinion in Pediatrics*. 31(4): 509-516.
13. Thomas L, Dalle S. 2020. Spitzoid neoplasms in children and adolescents. *European Journal of Dermatology*. 30(1): 12-21.
14. Bologna JL, Schaffer JV, Cerroni L. 2018. Dermatology. 4<sup>a</sup> edición. Editorial Elsevier: Capítulo 113.
15. Menzies SW, Zalaudek I. 2019. Diagnostic accuracy of dermoscopy for pediatric melanoma and atypical Spitz nevi. *Journal of Investigative Dermatology*. 139(5): 1010-1017.

# **Genodermatosis y Terapias Génicas: Avances en el Tratamiento Tópico y Sistémico de la Epidermólisis Bullosa y las Ictiosis Congénitas**

*Melannie Denisse Toral Noristz*

## **Resumen**

Las genodermatosis engloban un grupo heterogéneo de trastornos hereditarios con un impacto profundo en la morbilidad y la calidad de vida de los pacientes pediátricos. Históricamente, el manejo de patologías severas como la Epidermólisis Bullosa (EB) y las Ictiosis Congénitas se ha limitado a cuidados paliativos y soporte de la barrera cutánea. Sin embargo, la última década ha sido testigo de una revolución terapéutica impulsada por la caracterización molecular profunda y la genómica traslacional. Este capítulo revisa los paradigmas actuales en la fisiopatología, el diagnóstico de precisión y el manejo de estas entidades, haciendo especial énfasis en la transición hacia tratamientos dirigidos. Se analizan en detalle las terapias basadas en evidencia más recientes, incluyendo la revolucionaria terapia génica tópica (beremagene geperpavec - B-VEC) para la EB distrófica y el reposicionamiento de terapias biológicas (inhibidores de IL-17 e IL-23) para las ictiosis congénitas, marcando el inicio de la medicina de precisión en dermatología pediátrica.

## **Introducción**

Las genodermatosis representan uno de los mayores desafíos en la práctica de la dermatología pediátrica debido a su complejidad fenotípica, su cronicidad y su devastador impacto psicosocial. Entre las más representativas por su severidad se encuentran la Epidermólisis Bullosa (EB) y las Ictiosis Congénitas.

La **Epidermólisis Bullosa** es un trastorno de fragilidad cutáneo-mucosa caracterizado por la formación de ampollas ante traumatismos mínimos. Por otro lado, las **Ictiosis Congénitas** constituyen un espectro de trastornos de la cornificación que resultan en hiperqueratosis, descamación difusa y eritrodermia.

El advenimiento de la secuenciación de nueva generación (NGS) ha permitido no solo reclasificar estas enfermedades basándose en su defecto genético subyacente, sino también abrir la puerta al desarrollo de terapias génicas, celulares y biológicas. El enfoque del dermatólogo pediatra moderno ha evolucionado desde el mero manejo de las secuelas (infecciones, cicatrices, contracturas) hacia la intervención proactiva para restaurar la función molecular de la piel.

### **Epidemiología**

Tanto la EB como las ictiosis son catalogadas como enfermedades huérfanas o raras.

- **Epidermólisis Bullosa:** La incidencia global estimada es de aproximadamente 19.5 casos por cada 1 millón de nacidos vivos, con una prevalencia de 8.2 por cada 1 millón de habitantes. La EB Simple (EBS) es la forma más común (70-80% de los casos), seguida de la EB Distrófica (EBD) (20%) y la EB Juntural (EBJ) (5%).
- **Ictiosis Congénitas:** La Ictiosis Vulgar (autosómica dominante) es relativamente común (1 en 250 a 1000). Sin embargo, las Ictiosis Congénitas Autosómicas Recesivas (ARCI), que incluyen la Ictiosis Laminar y la Eritrodermia Ictiosiforme Congénita (EIC), tienen una incidencia mucho menor, de aproximadamente 1 en 200,000 a 300,000 nacimientos. El feto arlequín, la variante más severa, se presenta en 1 de cada 300,000 nacimientos.

### **Fisiopatología**

El entendimiento de los mecanismos moleculares es fundamental para la aplicación de terapias avanzadas.

**Epidermólisis Bullosa:**

La fragilidad cutánea se debe a mutaciones en genes que codifican proteínas estructurales cruciales para la adhesión dermoepidérmica.

- **EBS:** Mutaciones en *KRT5* o *KRT14*, resultando en un citoesqueleto de queratina defectuoso en la capa basal epidérmica.
- **EBJ:** Mutaciones en los genes *LAMA3*, *LAMB3*, *LAMC2* (Laminina 332) o *COL17A1* (Colágeno XVII), afectando los hemidesmosomas y los filamentos de anclaje de la lámina lúcida.
- **EBD:** Mutaciones en el gen *COL7A1*, provocando la ausencia o disfunción del Colágeno tipo VII, el componente principal de las fibrillas de anclaje sublámina densa.

### **Ictiosis Congénitas:**

Se caracterizan por un defecto en la formación de la envoltura cornificada o en el metabolismo de los lípidos del estrato córneo, provocando una hiperqueratosis de retención y un aumento de la pérdida transepidérmica de agua (TEWL).

- **ARCI (Ictiosis Laminar / EIC):** Mutaciones en *TGM1* (Transglutaminasa 1), *ALOX12B*, *ALOXE3*, *NIPAL4*, entre otros. *TGM1* es responsable del 30-40% de los casos, impidiendo el cruce de enlaces de las proteínas de la envoltura celular cornificada.
- **Ictiosis Arlequín:** Causada por mutaciones de pérdida de función en *ABCA12*, un transportador de lípidos esencial para la formación de los cuerpos laminares. Su ausencia impide la secreción de lípidos intercelulares.
- Recientemente, estudios de transcriptómica han demostrado que los pacientes con ictiosis presentan una **fuerte activación de las vías inmunitarias Th17/IL-23**, similar a la psoriasis, lo que explica la inflamación crónica y el eritema.

### **Factores de riesgo**

- **Genéticos:** El factor de riesgo primario es la herencia mendeliana (autosómica dominante o recesiva).
- **Consanguinidad:** En poblaciones con altas tasas de endogamia, el riesgo de heredar variantes autosómicas

recesivas (como EBD recesiva o ARCI) aumenta exponencialmente.

- **Mutaciones *de novo*:** Especialmente comunes en las formas severas de EB Simple y EB Distrófica Dominante.

## **Manifestaciones clínicas**

### **Epidermólisis Bullosa**

- **Cutáneas:** Formación de ampollas tensas o flácidas, erosiones, costras y atrofia. En la EBD, la cicatrización continua genera sinequias, pseudosindactilia (fusión de los dedos en "manoplas"), milia y alopecia cicatricial.
- **Extracutáneas:** Afección de mucosas (microstomía, anquiloglosia, estenosis esofágica), distrofia ungueal severa, caries dentales rampantes, afectación corneal y retraso profundo del crecimiento secundario a malnutrición y catabolismo por cicatrización crónica.

### **Ictiosis Congénitas**

- **Neonato:** Frecuente presentación como "bebé colodión", envuelto en una membrana translúcida y tirante que al secarse y fisurarse expone la piel eritematosa. Puede cursar con ectropión y eclabio severos.
- **Infancia/Aduldez:** \* *Ictiosis Laminar:* Escamas grandes, oscuras y adherentes ("en placa de armadura") con eritema subyacente mínimo.
- *Eritrodermia Ictiosiforme Congénita:* Eritema generalizado intenso con escamas finas y blanquecinas.
- Ambas pueden presentar alopecia parcial, hipohidrosis (con riesgo de hipertermia) y prurito intenso.

## **Diagnóstico**

### **Diagnóstico clínico**

El diagnóstico inicial es semiológico. En el neonato con ampollas, la localización de las lesiones, el patrón de cicatrización y las anomalías de las uñas y mucosas orientan el subtipo. En los neonatos colodión, la evolución a los primeros meses de vida dictará el fenotipo específico de ictiosis.

## Diagnóstico dermatoscópico

Aunque la dermatoscopia no es el pilar diagnóstico, sirve como herramienta auxiliar:

- **EB:** Útil para monitorizar la neovascularización en los bordes de úlceras crónicas y detectar signos tempranos de transformación maligna (Carcinoma Espinocelular - CEC) en áreas de cicatrización distrófica.
- **Ictiosis:** Permite evaluar el patrón de los vasos dilatados (punteado o en bucle) en el eritema subyacente y la morfología de la descamación (escama poligonal marrón vs. escama fina blanca).

## Diagnóstico histopatológico y molecular

- **Mapeo por Inmunofluorescencia (MIF):** Es la prueba rápida inicial de elección en EB. Emplea anticuerpos contra queratinas, laminina 332 y colágeno VII sobre una biopsia de ampolla inducida para identificar el nivel exacto del clivaje (intraepidérmico, de la lámina lúcida o subepidérmico) y la proteína ausente/reducida.
- **Análisis Genético Molecular (NGS):** Es el **estándar de oro actual** tanto para EB como para ictiosis. Permite la secuenciación de paneles de genes específicos de genodermatosis. Es esencial para el asesoramiento genético, el pronóstico y, crucialmente, para determinar la elegibilidad a nuevas terapias génicas (por ejemplo, pacientes con mutaciones sin sentido elegibles para terapia *read-through*).

## Diagnóstico diferencial

Presentación	Patologías a considerar
--------------	-------------------------

Neonato con ampollas	Infección por HSV neonatal, Síndrome de piel escaldada estafilocócica (SSSS), Mastocitosis bullosa, Incontinencia pigmentaria (fase vesicular), Penfigoide gestacional neonatal.
Neonato con descamación/eritrodermia	Inmunodeficiencias primarias (Síndrome de Omenn), Dermatitis atópica severa de inicio temprano, Psoriasis pustulosa del lactante, Síndrome de Netherton.

## Tratamiento

El paradigma de tratamiento se divide en el manejo de soporte tradicional y las terapias dirigidas modernas.

### Opciones de primera línea (Manejo de soporte integral)

- **En EB:** \* *Cuidado avanzado de heridas:* Punción temprana de ampollas intactas con agujas estériles (preservando el techo como apósito biológico).
- *Apósitos:* Uso exclusivo de materiales no adherentes (silicona, espumas de poliuretano, mallas impregnadas con lípidos). Evitar adhesivos tradicionales a toda costa.
- *Soporte nutricional:* Gastrostomía temprana en pacientes con EBD recesiva para asegurar la ingesta calórica ante la estenosis esofágica.
- En Ictiosis:
- *Manejo tópico:* Baños diarios prolongados, queratolíticos suaves (urea al 5-10%, ácido láctico) en niños mayores, y aplicación abundante de emolientes ricos en ceramidas. *Precaución:* Evitar

salicilatos en lactantes por riesgo de toxicidad sistémica por absorción percutánea.

- *Fisioterapia*: Para prevenir contracturas por la tirantez de la piel.

### **Alternativas terapéuticas**

- **Retinoides sistémicos (Acitretina, Isotretinoína)**: Clásicamente utilizados en las ictiosis severas (especialmente feto arlequín y ARCI) para acelerar la descamación y prevenir la hiperqueratosis severa. Requieren monitorización estricta por cierre epifisario prematuro, toxicidad hepática y dislipidemias.
- **Gentamicina tópica e intravenosa (Terapia de lectura o *Read-through*)**: Utilizada en subconjuntos de pacientes con EB (especialmente EBJ y EBD) cuyas mutaciones son de tipo codón de parada prematuro (nonsense). Los aminoglucósidos inducen al ribosoma a "saltar" la mutación, permitiendo la producción de colágeno VII o laminina 332 funcionales.

### **Nuevas terapias basadas en evidencia (Terapias dirigidas y génicas)**

**Esta es el área de mayor disrupción en la dermatología pediátrica reciente.**

#### **1. Terapia Génica Tópica para EB Distrófica (B-VEC):**

Aprobado por la FDA en 2023, el **Beremagene geperpavec (B-VEC)** es un tratamiento revolucionario. Utiliza un vector basado en el virus del herpes simple tipo 1 (HSV-1), modificado para no replicarse, que introduce el gen *COL7A1* de longitud completa directamente en el lecho de las heridas a través de un gel tópico de aplicación semanal.

- *Evidencia*: Los ensayos clínicos de fase 3 demostraron el cierre completo sostenido de heridas crónicas (hasta por más de 6 meses) mediante la restauración de las fibrillas de anclaje de colágeno VII en la zona tratada.

#### **2. Terapias Celulares:**

Inyecciones intradérmicas o sistémicas de **fibroblastos alogénicos o autólogos corregidos genéticamente**, o células madre

mesenquimales (MSC). Las MSC derivadas de la médula ósea han demostrado reducir la inflamación y promover la curación temporal de las heridas en la EBD debido a su perfil inmunomodulador y producción de citoquinas reparadoras.

### **3. Reposicionamiento de Biológicos en Ictiosis Congénita:**

La caracterización de la firma inflamatoria Th17 en pacientes con ictiosis ha transformado el pronóstico de pacientes refractarios.

- *Inhibidores de IL-17 (Secukinumab, Ixekizumab) e IL-23 (Ustekinumab, Guselkumab):* Múltiples series de casos y ensayos recientes han demostrado una reducción dramática en el eritema y la descamación en pacientes con ARCI y síndrome de Netherton. Estas terapias reducen la inflamación epidérmica que exacerba el defecto de la barrera primaria.

### **4. Losartán sistémico en EB:**

Se está evaluando el Losartán (antagonista del receptor de angiotensina II) para bloquear la vía del TGF-beta, reduciendo así la fibrosis tisular, la cicatrización excesiva y la pseudosindactilia en la EBD recesiva.

### **Manejo en poblaciones especiales**

- **El neonato en la UCIN:** El paciente con EB o el bebé colodión requieren un manejo intensivo en incubadoras humidificadas. Se debe evitar la monitorización con adhesivos (electrodos de aguja o sujeción con vendas suaves) y asegurar líneas venosas seguras umbilicales o centrales de larga duración temprana. El control de la termorregulación y la monitorización de líquidos son vitales debido a la extrema pérdida transepidérmica de agua.

### **Complicaciones**

- **Infeciosas:** Sepsis por *Staphylococcus aureus* y *Pseudomonas aeruginosa* secundaria a la pérdida de la barrera cutánea. Es la principal causa de mortalidad en el periodo neonatal.
- **Neoplásicas:** El **Carcinoma Espinocelular (CEC)** de comportamiento extremadamente agresivo es la principal causa de muerte en la EBD recesiva a partir de la segunda y tercera década de vida. Se desarrolla rápidamente en los

bordes de úlceras crónicas y requiere escisión temprana y agresiva.

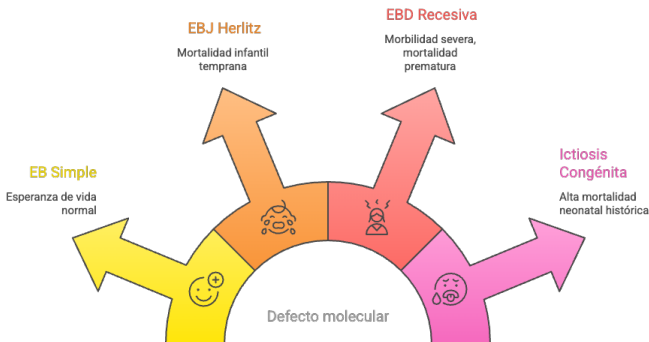
- **Oftalmológicas:** Úlceras corneales y ceguera.
- **Músculoesqueléticas:** Contracturas en flexión, osteoporosis severa (por inmovilidad y déficit de Vitamina D secundario a la no exposición solar y pérdida de proteínas).

## Pronóstico

### El pronóstico es un continuo que depende íntimamente del defecto molecular:

- La **EB Simple localizada** tiene una esperanza de vida normal, mientras que la **EBJ Herlitz (severa)** frecuentemente resulta en mortalidad infantil antes del año de vida debido a sepsis o estenosis traqueal.
- La **EBD Recesiva** se asocia a morbilidad severa y mortalidad prematura por CEC agresivo. Sin embargo, con el advenimiento de B-VEC, el panorama está cambiando de la paliación hacia el control de la enfermedad a largo plazo.
- Las **Ictiosis Congénitas** como la forma arlequín tenían alta mortalidad neonatal histórica; hoy en día, con retinoides tempranos y cuidados intensivos, muchos alcanzan la adultez, aunque persistiendo con enfermedad cutánea crónica y severa que requiere manejo de por vida.

#### El defecto molecular impacta el pronóstico de la EB y la ictiosis



## **Puntos clave para la práctica clínica**

- El abordaje de las genodermatosis severas requiere un equipo multidisciplinario (dermatología, pediatría, nutrición, genética, odontología y fisioterapia).
- El diagnóstico genético (NGS) ha reemplazado a los métodos tradicionales y es obligatorio no solo para el consejo genético, sino para determinar la viabilidad de terapias blanco.
- La prevención de traumas mecánicos y el uso exclusivo de apósitos de silicona no adherentes siguen siendo la piedra angular del cuidado en la Epidermólisis Bullosa.
- B-VEC representa un hito histórico: la primera terapia génica tópica capaz de restaurar proteínas faltantes in vivo para pacientes con EBD.
- Las terapias biológicas dirigidas al eje IL-17/IL-23 están revolucionando el manejo del componente inflamatorio en las Ictiosis Congénitas.
- La vigilancia dermatoscópica y biopsia de úlceras crónicas en pacientes con EBD es imperativa para la detección temprana de carcinomas espinocelulares altamente letales.

## **Bibliografía**

1. Guide SV, Gonzalez ME, Bagci IS, Agostini BA, Chen H, Iglesias G, et al. 2022. Trial of Beremagene Geperpavec (B-VEC) for Dystrophic Epidermolysis Bullosa. *New England Journal of Medicine*. 387: 2211-2219.
2. Has C, Bauer JW, Bodemer C, Bolling MC, Bruckner-Tuderman L, Diem A, et al. 2020. Consensus reclassification of inherited epidermolysis bullosa and other disorders with skin fragility. *British Journal of Dermatology*. 183: 614-627.
3. Paller AS, Renert-Yuval Y, Suprun M, Dutt R, Zheng W, Glickman JW, et al. 2020. An IL-17-dominated immune profile is shared across the major orphan forms of ichthyosis. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 139: 152-165.
4. Uitto J, Has C, Vahidnezhad H, Youssefian L, Bruckner-Tuderman L. 2021. Progress in Epidermolysis Bullosa: Genetic Alterations, Clinical Features, and Therapies. *International Journal of Molecular Sciences*. 22: 1234.

5. Marrakchi S, Puig L, Eichenfield LF, Thaçi D, Vender R, et al. 2022. Biologic therapies in congenital ichthyoses. *American Journal of Clinical Dermatology*. 23: 501-512.
6. Teng J, Bruckner AL, Natsuga K, et al. 2023. Management of Dystrophic Epidermolysis Bullosa: Guidelines and Expert Recommendations. *Pediatric Dermatology*. 40: 21-30.
7. Eichstadt S, Barriga M, Ponnala A, et al. 2019. Phase 1/2 trial of autologous gene-corrected fibroblasts in patients with recessive dystrophic epidermolysis bullosa. *JCI Insight*. 4: 1-10.
8. Gurevich I, Glickman JW, Kimion M, et al. 2022. Secukinumab in the treatment of widespread congenital ichthyosis: Case series and review. *JAAD Case Reports*. 20: 56-59.
9. Vahlquist A, Fischer J, Törmä H. 2018. Inherited ichthyoses: a review of pathomechanisms and current and emerging therapies. *Acta Dermato-Venereologica*. 98: 104-114.
10. Hovnanian A. 2020. Recent advances in the treatment of Epidermolysis Bullosa. *F1000Research*. 9: 1-9.
11. Puvabanditsin P, Garrow E, Augustin G, et al. 2021. Harlequin ichthyosis: a review and current management in the NICU. *Neonatal Network*. 40: 31-38.
12. Bruckner AL, Losada-Campa A, Mellerio JE, et al. 2020. Best clinical practice guidelines for the management of epidermolysis bullosa. *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 15: 1-15.
13. Diociaiuti A, El Hachem M, Pisaneschi E, et al. 2021. Topical and systemic treatments for congenital ichthyosis: A literature review and real-world experience. *Dermatologic Therapy*. 34: 1-10.
14. Lwin SM, Syed F, McGrath JA. 2022. Gene therapy for inherited skin diseases: The current landscape and future directions. *Experimental Dermatology*. 31: 15-26.
15. Salas-Alanis JC, Mellerio JE, Uitto J. 2023. Repurposing drugs for Epidermolysis Bullosa: Losartan and beyond. *Journal of Dermatological Treatment*. 34: 12-18.

# **Manifestaciones cutáneas de enfermedades sistémicas y reumatológicas: Claves diagnósticas en Lupus eritematoso pediátrico y Dermatomiositis juvenil**

*Katherine Solange Moncada Romero*

## **Resumen**

Las manifestaciones cutáneas representan, con frecuencia, el signo de presentación inicial en las conectivopatías de la infancia, constituyendo una ventana clínica invaluable hacia el diagnóstico temprano de enfermedades sistémicas graves. Este capítulo aborda en profundidad el Lupus Eritematoso Sistémico de inicio juvenil (LESp) y la Dermatomiositis Juvenil (DMJ), las dos enfermedades reumatológicas pediátricas con mayor impacto dermatológico. Se analizan exhaustivamente la epidemiología, la fisiopatología mediada por el interferón, y las claves diagnósticas clínicas, dermatoscópicas e histopatológicas. Asimismo, se provee una actualización estructurada sobre el arsenal terapéutico, destacando el uso de inhibidores de la calcineurina tópicos, antipalúdicos y la incorporación de nuevas dianas moleculares (agentes biológicos e inhibidores de JAK). El reconocimiento temprano y el manejo interdisciplinario son fundamentales para minimizar el daño orgánico, prevenir complicaciones irreversibles como la calcinosis cutis y mejorar la supervivencia y calidad de vida de los pacientes pediátricos.

## **Introducción**

La piel es un órgano centinela en la reumatología pediátrica. Las enfermedades del tejido conectivo en la infancia suelen presentar un fenotipo clínico más agresivo y con mayor carga de morbilidad a largo plazo en comparación con sus equivalentes en la edad adulta.

Dentro de este espectro, el Lupus Eritematoso Sistémico pediátrico (LESp) y la Dermatomiositis Juvenil (DMJ) destacan por sus prominentes manifestaciones mucocutáneas, las cuales no solo facilitan el diagnóstico temprano, sino que también actúan como biomarcadores visibles de la actividad inflamatoria sistémica.

Para el dermatólogo pediatra, el médico general y el reumatólogo, la correcta semiología de las lesiones cutáneas —diferenciando el eritema malar del LEsp del eritema en heliotropo de la DMJ, o la interpretación de la capilaroscopia del lecho ungueal— resulta imperativa. Este capítulo proporciona una revisión integral y actualizada de las bases fisiopatológicas, el diagnóstico diferencial y el abordaje terapéutico de las manifestaciones cutáneas de estas dos entidades fundamentales.

## **Epidemiología**

### **Lupus Eritematoso Sistémico Pediátrico (LESp)**

El LES de inicio en la infancia representa aproximadamente entre el 10% y el 20% de todos los casos de LES.

- **Incidencia y Prevalencia:** La incidencia varía según la geografía y la etnia, oscilando entre 0.3 y 2.5 casos por cada 100,000 niños al año. Es notablemente más prevalente y severo en poblaciones de ascendencia africana, hispana y asiática.
- **Edad y Sexo:** La edad media de presentación se sitúa entre los 11 y 15 años. Antes de la pubertad, la relación mujer-hombre es de 4:1 o 5:1, proporción que aumenta a 9:1 durante la adolescencia, sugiriendo un fuerte componente hormonal en la patogénesis.
- **Afectación cutánea:** Entre el 60% y el 85% de los pacientes pediátricos desarrollarán manifestaciones mucocutáneas en algún momento del curso de la enfermedad.

### **Dermatomiositis Juvenil (DMJ)**

La DMJ es la miopatía inflamatoria idiopática más común en la infancia, representando el 85% del total de este grupo en pediatría.

- **Incidencia:** Es una enfermedad rara, con una incidencia estimada de 2 a 4 casos por millón de niños al año.

- **Edad y Sexo:** Presenta un pico bimodal de aparición precoz, generalmente entre los 4 y 10 años de edad. Existe una preponderancia femenina con una relación mujer-hombre de aproximadamente 2:1 a 3:1.
- **Afectación cutánea:** Las lesiones cutáneas son un criterio diagnóstico cardinal y están presentes en casi el 100% de los pacientes; en la forma "amiopática", constituyen la única manifestación clínica inicial durante meses o años.

### **Fisiopatología**

Tanto el LESp como la DMJ comparten una firma patogénica mediada por una respuesta autoinmune aberrante, fuertemente impulsada por la sobreexpresión de interferones de tipo I (IFN-I), aunque sus órganos blanco difieren a nivel celular.

### **Fisiopatología del LESp cutáneo:**

El daño cutáneo en el lupus es el resultado de un daño mediado por la inmunidad celular y humoral. La radiación ultravioleta (RUV) induce la apoptosis de los queratinocitos, lo que expone antígenos nucleares (como Ro/SSA, La/SSB y ADN de doble cadena) a la superficie celular. En individuos genéticamente predispuestos, la fagocitosis defectuosa de estos cuerpos apoptóticos conduce a la presentación de autoantígenos a las células T y B, generando autoanticuerpos. La formación y depósito de inmunocomplejos en la unión dermoepidérmica (UDE) activa la cascada del complemento, reclutando células dendríticas plasmocitoides (pDC). Estas pDC secretan cantidades masivas de IFN-alfa, amplificando la respuesta citotóxica y produciendo la característica dermatitis de interfase y degeneración vacuolar de la capa basal.

### **Fisiopatología de la DMJ:**

A diferencia del adulto, donde las miopatías a menudo tienen un trasfondo paraneoplásico o mediado por anticuerpos miocito-específicos, la DMJ es primordialmente una microangiopatía sistémica mediada por el complemento y el IFN-I. El daño endotelial primario (en los vasos dérmicos y musculares) es la piedra angular. La activación del complejo de ataque a la membrana (C5b-9) sobre el

endotelio capilar provoca tumefacción endotelial, oclusión, microinfartos (visibles en capilaroscopia y como úlceras cutáneas) e isquemia perivascular. A nivel cutáneo, esta vasculopatía y la inflamación dérmica resultan en las pápulas de Gottron y el eritema heliotropo.

## **Factores de riesgo**

### **Genéticos**

- **LESp:** Asociaciones potentes con deficiencias homocigotas en componentes tempranos del complemento (C1q, C2, C4), los cuales están presentes en un alto porcentaje de lupus de inicio temprano (menores de 5 años). Alelos del Complejo Mayor de Histocompatibilidad (HLA-DR2, HLA-DR3).
- **DMJ:** Asociación con alelos HLA clase II, específicamente HLA-DQA105:01 y HLA-DRB103:01. Polimorfismos en genes reguladores de citoquinas (ej. gen del TNF-alfa).

### **Ambientales**

- **Radiación Ultravioleta (RUV):** Principal desencadenante y exacerbador de las lesiones cutáneas en ambas entidades, induciendo apoptosis de queratinocitos y exacerbación sistémica.
- **Infecciones:** Algunos virus han sido implicados como gatillos ambientales por mimetismo molecular, como el Parvovirus B19, virus de Epstein-Barr (VEB) y Coxsackievirus (especialmente en DMJ).
- **Fármacos:** Ciertos medicamentos pueden inducir síndromes lupus-like (minociclina, isoniazida, antiepilépticos), aunque es menos frecuente en la población pediátrica.

## **Manifestaciones clínicas**

### **Lupus Eritematoso Sistémico Pediátrico**

Las manifestaciones cutáneas del lupus (Lupus Eritematoso Cutáneo - LEC) se subdividen según su correlación clínico-histológica:

#### **1. LEC Agudo (LECA):**

- *Eritema malar ("en alas de mariposa"):* Máculas o pápulas eritematosas confluentes sobre las eminencias malares y el puente nasal, con característico **respeto de los surcos**

- nasogenianos.** Suele ser transitorio y sigue el curso de la actividad sistémica.
- *Rash maculopapular generalizado:* Erupción fotosensible en áreas expuestas (cuello, escote, brazos).
  - *Afectación mucosa:* Úlceras orales o nasales indoloras, frecuentemente en el paladar duro.
- 2. LEC Subagudo (LECS):**
- Menos frecuente en pediatría que en adultos. Presenta placas eritematosas descamativas no cicatrizales en áreas fotoexpuestas, que evolucionan a formas anulares/policíclicas o psoriasisiformes. Fuertemente asociado a anticuerpos anti-Ro/SSA.
- 3. LEC Crónico (LECC):**
- *Lupus discoide:* Placas eritemato-violáceas bien delimitadas con escama adherente gruesa. Al desprender la escama, se observan tapones córneos (signo de la tachuela). Evolucionan dejando cicatriz atrófica, discromía y alopecia cicatricial definitiva.
- 4. Otras manifestaciones inespecíficas:** Alopecia no cicatricial (difusa, "pelo lúpico" frágil), fenómeno de Raynaud, vasculitis cutánea (púrpura palpable, infartos periungueales), livedo reticularis.

## **Dermatomiositis Juvenil**

El fenotipo cutáneo de la DMJ es patognomónico y esencial para el diagnóstico. A menudo, el exantema precede a la debilidad muscular por semanas o meses.

- 1. Signos Patognomónicos:**
  - *Pápulas de Gottron:* Pápulas o placas eritematosas a violáceas, planas, en ocasiones con ligera descamación, localizadas sobre las prominencias articulares, clásicamente en articulaciones metacarpofalángicas (MCF), interfalángicas proximales (IFP) y distales (IFD).
  - *Signo de Gottron:* Máculas eritematosas sobre otras prominencias óseas como codos, rodillas y maléolos.
- 2. Signos Característicos:**

- *Eritema en heliotropo*: Máculas violáceas o eritematosas periorbitarias, frecuentemente acompañadas de edema palpebral.
  - *Cambios capilares periungueales*: Eritema periungueal, hipertrofia cuticular y dilataciones capilares visibles a simple vista (megacapilares) o hemorragias en astilla.
- 3.** Otras manifestaciones fotodistribuidas:
- *Signo del chal*: Eritema en V del cuello, nuca y parte superior de los hombros.
  - *Signo de la funda de pistola (Holster sign)*: Eritema poiquilodérmico en la cara lateral de los muslos.
- 4.** Complicaciones cutáneas definitorias de DMJ:
- *Calcinosis cutis*: Depósitos de fosfato de calcio en la piel, tejido subcutáneo o fascias musculares. Ocurre en el 20-40% de los niños (mucho más frecuente que en adultos). Puede causar ulceración, extrusión de material yesoso, dolor crónico e infecciones secundarias.
  - *Lipodistrofia*: Pérdida de tejido adiposo subcutáneo, más comúnmente en la mitad superior del cuerpo, asociada a resistencia a la insulina en fases tardías.

## **Diagnóstico**

### **Diagnóstico Clínico**

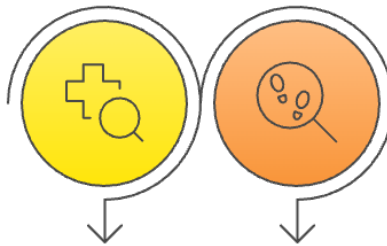
El diagnóstico se basa primordialmente en la sospecha clínica respaldada por criterios internacionales.

- **LESp**: Criterios de la liga Europea contra el Reumatismo y el Colegio Americano de Reumatología (EULAR/ACR 2019), donde las manifestaciones mucocutáneas (alopecia no cicatricial, úlceras orales, lupus cutáneo agudo, subagudo o discoide) suman puntuación directa tras un ANA positivo de entrada (títulos  $\geq 1:80$ ).
- **DMJ**: Criterios EULAR/ACR 2017 para miopatías inflamatorias idiopáticas, donde las pápulas de Gottron, el signo de Gottron y el eritema en heliotropo tienen el mayor peso diagnóstico.

## Diagnóstico Dermatoscópico y Capilaroscópico

La evaluación de los capilares del lecho ungueal mediante dermatoscopia o videocapilaroscopia es una herramienta no invasiva y vital.

### Diagnóstico de LESp y DMJ



#### Diagnóstico Clínico

El diagnóstico se basa en la sospecha clínica respaldada por criterios internacionales.

#### Diagnóstico Dermatoscópico y Capilaroscópico

La evaluación de los capilares del lecho ungueal mediante dermatoscopia o videocapilaroscopia es una herramienta no invasiva y vital.

Hallazgo	Capilaroscopia en LESp	Capilaroscopia en DMJ
Arquitectura capilar	Tortuosidad capilar, asas entrecruzadas. Arquitectura general conservada.	Desorganización arquitectónica severa. Zonas avasculares extensas (patrón "dropout").

Densidad capilar	Normal o levemente disminuida.	Marcada reducción de la densidad capilar.
Morfología	Capilares meandriformes. Ausencia de megacapilares gigantes.	Megacapilares gigantes (asas arborescentes enormes o capilares "arbustivos").
Hemorragias	Microhemorragias puntiformes aisladas.	Microhemorragias severas y confluentes en el ápice de las asas dilatadas.

***Dermatoscopia de lesiones:*** En el lupus discoide, la dermatoscopia del cuero cabelludo revela tapones foliculares prominentes (puntos amarillos queratásicos), escamas blancas gruesas y un patrón vascular arborizante sobre un fondo rojo difuso en estadios activos, evolucionando a áreas cicatriciales blancas sin ostium foliculares.

### **Diagnóstico Histopatológico**

La biopsia cutánea (tinción con hematoxilina-eosina) es útil en casos de presentación atípica.

- **En LESp (LEC agudo y discoide):** Hiperqueratosis, taponamiento folicular, atrofia epidérmica, degeneración vacuolar de la capa basal y un infiltrado inflamatorio linfocítico perivascular y perianexial en banda (dermatitis de interfase). Depósito de mucina en la dermis. Inmunofluorescencia directa (IFD) positiva (Test de la banda lúpica): depósitos granulares de IgG, IgM, IgA y C3 en la

UDE (positivo tanto en piel lesional como no lesional en LES, a diferencia del LEC primario).

- **En DMJ (Pápulas de Gottron/Heliotropo):** Los hallazgos pueden ser indistinguibles del lupus (dermatitis de interfase vacuolar, incontinencia de pigmento, mucina dérmica). Sin embargo, suele haber menor hiperqueratosis y taponamiento folicular, con mayor grado de edema dérmico superior y atrofia epidérmica severa. La IFD suele ser negativa o inespecífica.

### **Diagnóstico diferencial**

**La tabla 1 resume las principales entidades a considerar ante erupciones eritematosas o descamativas en niños.**

**Tabla 1. Diagnóstico diferencial de manifestaciones cutáneas en reumatología pediátrica**

Entidad Clínica	Clave Diferencial contra LESp / DMJ
Dermatitis Atópica	Prurito severo (rara vez tan intenso en LES/DMJ). Flexuras involucradas (DMJ prefiere extensores). Respeta el patrón de fotosensibilidad.
Psoriasis en placas	Escama plateada, signo de Auspitz positivo. Pápulas de Gottron de la DMJ pueden parecer psoriasiformes pero carecen del grosor típico de placa.

<p>Dermatitis Seborreica</p>	<p>Afecta surcos nasogenianos (clave: el eritema malar del lupus los respeta). Escama untuosa.</p>
<p>Eritema Infeccioso (Parvovirus B19)</p>	<p>Signo de la "bofetada" con eritema perioral pálido. Resolución rápida (1-2 semanas) sin evolución a vasculopatía periungueal.</p>
<p>Farmacodermias (Reacciones a drogas)</p>	<p>Relación temporal clara con introducción de nuevo fármaco. Ausencia de autoanticuerpos específicos (ANA, anti-dsDNA, anticuerpos miositis específicos).</p>
<p>Enfermedad Mixta del Tejido Conectivo (EMTC)</p>	<p>Superposición clínica (fenómeno de Raynaud severo, "dedos en salchicha", miositis, lupus-like). Diagnóstico definitivo requiere altos títulos de anti-U1-RNP.</p>

## Tratamiento

El abordaje terapéutico debe ser escalonado, multidisciplinario (Dermatología y Reumatología Pediátrica) y adaptado a la severidad de la afectación cutánea y sistémica.

Opciones de Primera Línea

- 1. Medidas generales y Fotoprotección:** Es el pilar innegociable. Uso riguroso de fotoprotectores de amplio

- espectro (FPS 50+), ropa con factor de protección ultravioleta (UPF), gorros y evitación de la exposición solar en horas pico.
2. **Corticosteroides Tópicos:** Agentes de primera línea para lesiones activas.
    - Para la cara (eritema malar, heliotropo): Corticoides de baja a mediana potencia (ej. hidrocortisona al 1%, desonida al 0.05%) por tiempos cortos para evitar atrofia inducida.
    - Para el cuerpo/cuero cabelludo (lesiones discoideas, pápulas de Gottron): Corticoides de alta a muy alta potencia (ej. propionato de clobetasol, betametasona).
  3. **Inhibidores de la Calcineurina Tópicos:** Tacrolimus al 0.03% (niños) o 0.1% (adolescentes) y pimecrolimus al 1%. Excelentes alternativas ahorradoras de corticoides, especialmente valiosos para la afectación facial crónica y zonas de pliegues.
  4. **Antipalúdicos Sistémicos:** \* *Hidroxicloroquina (HCQ)*: Fundamental en el LESp (donde se indica en el 100% de los pacientes salvo contraindicación) y en DMJ con componente cutáneo recalcitrante. Dosis pediátrica: no exceder de 5 a 6 mg/kg/día basados en el peso corporal ideal para minimizar la toxicidad retiniana. Inhibe la señalización del receptor Toll-like (TLR) y la producción de interferón.

### **Alternativas Terapéuticas Sistémicas**

Cuando el componente cutáneo es refractario o coexiste con afectación muscular/orgánica moderada-grave:

- **Corticosteroides Sistémicos:** Prednisona oral o pulsos intravenosos de metilprednisolona. Indispensables para apagar la inflamación aguda de órganos mayores o vasculopatía severa.
- Fármacos Modificadores de la Enfermedad (FAMEs):
- *Metotrexato (MTX)*: Primera línea sistémica en DMJ (junto con corticoides) y excelente opción para LEC refractario.
- *Micofenolato de Mofetilo (MMF)*: Eficaz en LESp, particularmente en nefritis lúpica y lesiones discoideas crónicas.

### **Nuevas Terapias Basadas en Evidencia**

El avance en la comprensión de la fisiopatología ha abierto el camino a terapias dirigidas:

- Agentes Biológicos en LESp:
- *Belimumab*: Anticuerpo monoclonal contra el estimulador de linfocitos B (BLyS). Aprobado para uso pediátrico (>5 años), ha demostrado alta eficacia en la resolución de manifestaciones mucocutáneas crónicas y control de la actividad global de la enfermedad.
- *Anifrolumab*: Anticuerpo monoclonal contra el receptor del interferón de tipo I (IFNAR). Aprobado recientemente para adultos con LES moderado-grave, la evidencia inicial (extrapolada a población adolescente) muestra una asombrosa tasa de aclaramiento del lupus cutáneo.
- Inhibidores de la Cinasa Janus (JAKi):
- Dado que la señalización del interferón depende de la vía JAK/STAT, inhibidores como *Tofacitinib* o *Baricitinib* están revolucionando el manejo. Han demostrado evidencia emergente sólida (off-label en pediatría) en el tratamiento de la DMJ refractaria, logrando un control rápido de las lesiones ulcerativas cutáneas y del eritema en heliotropo, e incluso reportando resolución progresiva de la calcinosis cutis, un reto terapéutico histórico.

### **Manejo en Poblaciones Especiales: Lupus Neonatal (LN)**

Breve mención merece el LN, causado por el paso transplacentario de autoanticuerpos maternos anti-Ro/SSA y anti-La/SSB. Se manifiesta en las primeras semanas de vida con lesiones anulares policíclicas transitorias, típicamente en patrón de "ojos de mapache". Mientras que las lesiones cutáneas se resuelven espontáneamente a los 6 meses (con el aclaramiento de los anticuerpos maternos) y solo requieren protección solar estricta, el riesgo latente es el bloqueo cardíaco congénito, que requiere monitoreo riguroso.

### **Complicaciones**

El daño acumulado cutáneo no solo afecta la calidad de vida, sino que puede ser indicador de deterioro sistémico:

1. **Cicatrización y Alopecia Permanente:** Característica del lupus discoide. Causa morbilidad psicosocial severa en adolescentes.

2. **Calcinosis Cutis (DMJ):** Consecuencia de la inflamación crónica del tejido subcutáneo no controlada tempranamente. Causa dolor extremo, limitación de la movilidad articular (contracturas), sobreinfección y fistulización.
3. **Úlceras cutáneas isquémicas:** En DMJ, las úlceras profundas son un signo de alerta roja ("red flag"), indicando vasculopatía sistémica severa. Se asocia con mayor riesgo de perforación gastrointestinal y mortalidad.
4. **Síndrome de Activación Macrofágica (SAM):** Complicación sistémica potencialmente letal, caracterizada por fiebre, citopenias e hiperferritinemia, que puede ser precedida por brotes cutáneos severos.

### **Pronóstico**

El pronóstico en pediatría ha mejorado dramáticamente en las últimas dos décadas gracias a los regímenes agresivos precoces ("treat-to-target").

- En el **LESp**, las lesiones cutáneas agudas no dejan cicatriz y mejoran con el control de la enfermedad. El pronóstico global está dictado por el daño renal y neurológico.
- En la **DMJ**, el retraso en el inicio del tratamiento (>6 meses desde el primer síntoma cutáneo) es el principal factor predictivo para el desarrollo de calcinosis permanente y lipodistrofia. Es fundamental comprender que la actividad cutánea en la DMJ a menudo es recalcitrante y puede persistir o recaer de manera independiente a la actividad muscular clínica.

### **Puntos clave para la práctica clínica**

- **1. El respeto de los surcos nasogenianos es cardinal.** Permite diferenciar clínicamente el eritema malar característico del Lupus de otras dermatosis faciales como la dermatitis seborreica o la rosácea.
- **2. La capilaroscopia del lecho ungueal no es opcional.** Es una extensión del examen dermatológico que permite distinguir el daño por microangiopatía isquémica

- severa (DMJ, con megacapilares y patrón avascular) del patrón de asas conservadas del LESp.
- **3. Las úlceras cutáneas en DMJ requieren acción inmediata.** Reflejan un fenotipo de vasculopatía diseminada con alto riesgo de complicaciones gastrointestinales.
  - **4. Prevención de Calcinosis.** El control rápido y enérgico de la inflamación inicial de la DMJ con corticoides sistémicos y metotrexato es la única estrategia preventiva eficaz contra la calcinosis cutis.
  - **5. Revolución terapéutica de la vía IFN/JAK.** Los pacientes pediátricos con afectación cutánea severa por DMJ o LESp que sean refractarios al tratamiento convencional (HCQ y MTX) deben ser evaluados para el uso de inhibidores de JAK (como Tofacitinib) o biológicos de nueva generación (Belimumab).
  - **6. Fotoprotección estricta.** La RUV no solo empeora las lesiones locales, sino que puede desencadenar brotes sistémicos masivos en LESp y DMJ; la fotoprotección diaria es una herramienta farmacológica real, no solo cosmética.

## **Bibliografía**

1. Aerts L, et al. 2021. Cutaneous manifestations of juvenile dermatomyositis: A comprehensive review. *Pediatric Dermatology*. 38(3): 374–383.
2. Brunner HI, et al. 2020. Efficacy and safety of belimumab in pediatric patients with systemic lupus erythematosus: A randomised, double-blind, placebo-controlled, 52-week, phase 3 study. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 79(10): 1340–1348.
3. Cutolo M, et al. 2021. Role of nailfold capillaroscopy in rheumatic diseases. *Rheumatic Disease Clinics of North America*. 47(4): 583–600.
4. Feldman BM, Rider LG, Reed AM, Pachman LM. 2021. Juvenile dermatomyositis. *Nature Reviews Disease Primers*. 7(1): 74.

5. Harry O, Yasin S, Brunner H. 2018. Childhood-Onset Systemic Lupus Erythematosus: A Review and Update. *The Journal of Pediatrics*. 196: 22–30.
6. Hedrich CM, Smith EMD, Beresford MW. 2018. Juvenile-onset systemic lupus erythematosus (jSLE) - Pathophysiological concepts and treatment options. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*. 32(2): 269–283.
7. Hussain N, et al. 2022. Janus kinase inhibitors for the treatment of juvenile dermatomyositis: A systematic review. *Rheumatology*. 61(10): 3887–3896.
8. Marot L, et al. 2020. Dermoscopy of cutaneous manifestations of systemic lupus erythematosus: A comprehensive morphological update. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 34(11): 2584–2592.
9. Motta F, et al. 2020. The pathogenesis of systemic lupus erythematosus: A critical review. *Autoimmunity Reviews*. 19(2): 102447.
10. O'Neill SG, Isenberg DA. 2021. The role of anifrolumab in the treatment of systemic lupus erythematosus. *Expert Opinion on Biological Therapy*. 21(5): 583–590.
11. Paller AS, Mancini AJ. 2022. Hurwitz Clinical Pediatric Dermatology: A Textbook of Skin Disorders of Childhood and Adolescence. 6<sup>a</sup> edición. Elsevier. 680-715.
12. Papadopoulou C, Wedderburn LR. 2020. Treatment of juvenile dermatomyositis: An update. *Paediatric Drugs*. 22(5): 493–511.
13. Rider LG, Nistala K. 2019. The juvenile myopathies: classification, diagnostic criteria, and screening. *Clinical and Experimental Rheumatology*. 37(1): 104–111.
14. Smith EMD, Lythgoe H, Midgley A, Beresford MW. 2019. Juvenile-onset systemic lupus erythematosus: Update on clinical presentation, pathophysiology and treatment options. *Clinical Immunology*. 209: 108274.
15. Wu JJ, et al. 2023. Advances in the Management of Cutaneous Lupus Erythematosus. *American Journal of Clinical Dermatology*. 24(1): 65–81.

## **Datos de Autores**

### **Jorge Luis Freire León**

Médico Universidad de Guayaquil

Médico Consulta Privada

### **Karolina Brigitte Santamaria Rea**

Médico Universidad de Guayaquil

Médico Consultorio Privado

### **María Belén Muñoz Barberán**

Médico Universidad de Guayaquil

Médico Residente, Hospitalización Medicina Interna, Hospital del Norte de Guayaquil IESS Ceibos

### **Melannie Denisse Toral Noristz**

Médico Universidad UEES

Médico General Privado

### **Katherine Solange Moncada Romero**

Médico Universidad de Especialidades Espiritu Santo

Médico

## **DECLARACIÓN DE RESPONSABILIDAD Y LIMITACIÓN DE USO**

La información contenida en esta obra tiene un propósito exclusivamente académico y de divulgación científica. No debe, en ningún caso, considerarse un sustituto de la asesoría profesional calificada en contextos de urgencia o emergencia clínica. Para el diagnóstico, tratamiento o manejo de condiciones médicas específicas, se recomienda la consulta directa con profesionales debidamente acreditados por la autoridad competente.

La responsabilidad del contenido de cada artículo recae exclusivamente en sus respectivos autores.

ISBN: **978-9942-591-26-5**

Wissentaal Quito, Ecuador

Marzo: 2026

Editado en Ecuador

Toda forma de reproducción, distribución, comunicación pública o transformación de esta obra queda sujeta a autorización previa y expresa de los titulares de los derechos, conforme a lo dispuesto en la normativa vigente.

