

9TH UPDATE & ADVANCES IN PEDIATRIC DERMATOLOGY

EDICIÓN VIRTUAL

10-11
NOV
2023

DIRIGIDO POR

Dr. Antonio Torrelo

Jefe del servicio de Dermatología
Hospital del Niño Jesús. Madrid

Patrocinado por:  VIATRIS

INTRODUCCIÓN

Un año más, Viatris patrocinó la 9ª edición del Update & Advances in Pediatric Dermatology, que revisa los avances y novedades anuales relacionados con la Dermatología Pediátrica.

En esta ocasión, el curso se celebró en un formato híbrido, presencial y online en directo desde Madrid, contando con algunos de los expertos europeos más brillantes en esta área terapéutica, que compartieron las últimas actualizaciones en sus respectivos campos de especialización.

Este material pretende servir como recopilación de los puntos clave de cada una de las ponencias realizadas durante el curso.

Viatris no se responsabiliza de los contenidos transmitidos por los ponentes en el curso:
9th Update & Advances in Pediatric Dermatology.

Viatris no recomienda el uso de sus medicamentos fuera de ficha técnica.

ÍNDICE

01	ENFERMEDADES HEREDITARIAS EN EL PERIODO NEONATAL Dr. Pierre Vabres. <i>Londres, Gran Bretaña.</i>	04 ▷
02	INDIANA GENES Y EL ADN DEL DESTINO Dr. John McGrath. <i>Londres, Gran Bretaña.</i>	08 ▷
03	TERAPIAS AVANZADAS PARA ENFERMEDADES GENÉTICAS DE LA PIEL Dra. Jemima Mellerio. <i>Londres, Gran Bretaña.</i>	10 ▷
04	BULTOS EN LA CABEZA Dra. Lucero Noguera. <i>Madrid, España.</i>	14 ▷
05	TUMORES RAROS (E INESPERADOS) EN LACTANTES Dr. Peter Hoeger. <i>Hamburgo, Alemania.</i>	18 ▷
06	TUMORES CUTÁNEOS CONGÉNITOS Dra. Caroline Colmant. <i>Lovaina, Bélgica.</i>	20 ▷
07	VIEJAS Y NUEVAS CATEGORÍAS DE MOSAICISMO Dr. Rudolf Happle. <i>Friburgo, Alemania.</i>	21 ▷
08	MOSAICISMO: DE LA PATOGENIA A LA TERAPIA DIRIGIDA Dra. Veronica Kinsler. <i>Londres, Gran Bretaña.</i>	22 ▷
09	SIGNOS CUTÁNEOS DE ENFERMEDADES SISTÉMICAS EN NIÑOS Dra. Lisa Weibel. <i>Zurich, Suiza.</i>	24 ▷
10	DERMATITIS ATÓPICA EN NIÑOS – QUÉ ES PASADO Y QUÉ ES FUTURO Dr. Antonio Torrelo. <i>Madrid, España.</i>	28 ▷
11	CASOS QUE ME LEVANTARON DOLOR DE CABEZA – SESIÓN INTERACTIVA Dra. Ángela Hernández. <i>Madrid, España.</i>	30 ▷
12	EL LOBO CON PIEL DE CORDERO (Y VICEVERSA) – SESIÓN INTERACTIVA Dra. Isabel Colmenero. <i>Madrid, España.</i>	32 ▷
13	LOS MEJORES ARTÍCULOS DE 2023 Dr. Antonio Torrelo. <i>Madrid, España.</i>	34 ▷

ENFERMEDADES HEREDITARIAS EN EL PERIODO NEONATAL

Dr. Pierre Vabres

GENODERMATOSIS EN EL NEONATO

Las genodermatosis se pueden sospechar.



Pistas diagnósticas en el cuadro clínico

- ▷ Formación de ampollas
- ▷ Fragilidad cutánea
- ▷ Eritrodermia
- ▷ Bebé colodión
- ▷ Aplasia cutis
- ▷ Pelo-uñas
- ▷ Anomalías vasculares
- ▷ Síndromes de malformación

Pero para poder ser capaz de diagnosticar las patologías hereditarias, hay que tener en cuenta la **historia familiar** del paciente, constatando **consanguinidad**, **signos parentales** y anomalías en **imágenes prenatales**.

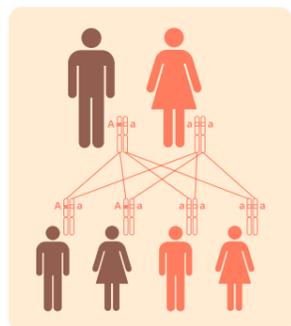
Sin embargo hay ocasiones en las que aparecen como **casos esporádicos**, que se explican por los patrones de herencia.

→ Mutaciones heterocigotas

- De novo que afecta a la línea germinal
- Falta de paternidad
- Mosaicismo en la línea parental
- Variantes post-cigóticas de novo (mosaicismo somático)

→ Mutaciones homocigotas

- Transmisión autosómica recesiva
- Disomía uniparental



Tras la exploración clínica y la revisión de la historia familiar, hay que considerar si es una **emergencia** y requiere tratamiento urgente:

- ▷ Deshidratación
- ▷ Riesgo de sepsis

Establecer un **diagnóstico** lo antes posible, mediante la secuenciación del ADN, biopsias cutáneas o inmunofluorescencia.

El pronóstico es difícil de determinar ya que puede ir cambiando con el paso del tiempo.

¡Cuidado al informar a los padres!

DIAGNÓSTICO



El diagnóstico de este tipo de dermatopatías se tiene que apoyar en las **pruebas genéticas** → **SECUENCIACIÓN DEL ADN**

→ Orientación con la clínica

Gen específico: se estudia directamente el gen afectado.

Panel de genes: varios genes involucrados.

→ **Sin orientación con la clínica:** se utilizan técnicas bioinformáticas que encuentran muchas variantes (patogénicas o no patogénicas)

Exoma (WES): secuenciación de todo el exoma.

Genoma (WGS): secuenciación de todo el genoma.

PRONÓSTICO

Puntos a tener en cuenta a la hora de **informar a las familias:**

- Información **centrada en la familia**
- **Con respeto** al niño y a los padres
- Comunicación **sensible y empática**
- **Información apropiada y precisa**
- Mensajes **positivos, realistas y con esperanza**
- **Enfoque y planificación** del equipo

PRESENTACIONES CLÍNICAS

1 FORMACIÓN DE AMPOLLAS

Aquí lo primero en lo que se piensa es la **epidermólisis bullosa (EB)**. Los principales problemas de esta patología son:

- Hacer el diagnóstico diferencial
- Determinar el subtipo de EB y establecer el pronóstico

Caso clínico → EB simplex

- Caso esporádico de un neonato, forma aguda.
- Ampollas amplias en nalgas y plantas de pies.
- Sin antecedentes familiares.
- La erupción ampollosa fue evolucionando, la biopsia **confirma el diagnóstico de EB simplex**.



Caso clínico → EB de la unión

- Neonato con ampollas extensas y abundantes en manos.
- Con problemas respiratorios por afectación de la vía aérea.
- Diagnóstico → **EB de la unión** variante en el gen **ITGB4** que codifica la subunidad de la integrina **alfa6β4**.

La EB tiene muchos genes involucrados:

- **EB simplex:**
75% debido a mutaciones en **KRT5** y **KRT14**
Responde el 70% de todos los casos
- **EB distrófica:**
100% debido a mutaciones en **COL7A1**.
Puede ser recesiva o dominante.
- **EB de unión**
Se puede deber a mutaciones en **LAMA3**, **LAMB3**, **LAMC2**, **COL17A1**, **ITGA6**, **ITGB4** o **ITGA3**.



El diagnóstico se apoya en la biopsia cutánea y en las pruebas genéticas de sangre

Caso clínico → EB distrófica recesiva

- Neonato con afectación muy grave.
- Complicaciones del aparato digestivo.
- Heridas graves que no cicatrizan.
- Muy mal pronóstico.
- Dermólisis transitoria del neonato.
- Ampollas en extremidades, evolución autorresolutiva.
- Biopsia con inmunofluorescencia: colágeno 7 atrapado en los queratinocitos.



Caso clínico → Aplasia congénita cutis (Síndrome de Bart)

5

- Combinación de **aplasia cutis + EB** (buen pronóstico).
- **A veces no presentan ampollas** pero son portadores de la mutación *COL7A1*.
- **Evolución positiva**, con cicatrización a las 13 semanas.
- Exploración a los padres: distrofia ungueal en la madre (misma mutación).

Diagnósticos diferenciales de la EB:

- **Síndrome de la piel escaldada por estafilococos** → NO se presenta al nacimiento
- **Mastocitosis bullosa congénita** → es una patología rara pero se puede dar en el neonato

Caso clínico → Incontinencia pigmenti

6

- El patrón lineal de las ampollas no siempre es evidente.
- Evolución: **pápulas liquenoides y líneas de Blaschko**.
- Signo característico: **afectación de cuero cabelludo** con formación de ampollas.
- Puede haber alopecia (en ocasiones persistente).
- Patología **ligada a X**, solo afecta a mujeres. En hombres la mutación es letal.

2 ERITRODERMIA

Algunas de las causas pueden ser ictiosis, neuroictiosis, síndrome de Sjögren-Larsson, síndrome de Netherton o síndrome de KID.

Caso clínico → Síndrome de Netherton

1

- El diagnóstico se puede establecer por el patrón típico de **ictiosis linear circunfleja**.
- Desmoscopio: **tricorrexia invaginata**, se pueden ver los nódulos en el tallo del pelo.

Aunque estos son pistas para realizar un correcto diagnóstico, es necesario hacer un **panel de genes**

Caso clínico → Hiperqueratosis epidermolítica (ictiosis queratinopática)

2

- A veces los padres llevan la mutación en mosaico (en *K1* o *K10*).

Caso clínico → Síndrome KID

3

- Se debe a mutaciones en las conexinas, hay casos muy graves que pueden llegar a la muerte por sepsis o deshidratación.

Caso clínico → Síndrome AEC (anquilobléfaron, displasia ectodérmica y hendidura-cleft)

4

- Se debe a una mutación heterocigota (mutaciones en *p63*). Se caracteriza por:
 - **Problemas oculares**
 - **Alopecia** cicatrizante inflamatoria crónica en cuero cabelludo

Caso clínico → Condrodisplasia punctata

5

- No afecta a todo el organismo, mayormente al lado izquierdo.
- **Mosaicismo funcional por patología ligada a X** → exploración de los padres.
- Las **epifisis se deforman** y quedan afiladas (va desapareciendo con el tiempo).
- Es importante hacer **radiografías** de forma precoz.
- **Biopsia: calcinosis de folículo piloso** (tinción de Von Kossa).

El diagnóstico se tiene que apoyar en las pruebas genéticas
Mutación de la proteína EBP

Caso clínico → Síndrome CHILD

6

- Se debe a mutaciones en *NSDHL*.
- Afecta a una parte del organismo → mosaicismo funcional.
- Puede ser una afectación grave o leve con un pronóstico variable.
- **Tratamientos tópicos con colesterol** que inhiben la vía metabólica (útil solo en manifestaciones cutáneas).

Caso clínico → Bebé colodión

7

- Se debe a mutaciones en *TGM1*.

Caso clínico → Ictiosis en arlequín

8

- Se debe a mutaciones en *ABCA12*.
- Es más grave que la afectación del bebé colodión.
- No suelen sobrevivir mucho tiempo.

3 MEMBRANAS MUCOSAS**Caso clínico → Nevus esponjoso blanco**

- Neonato con anomalías labiales.
- Exploración del padre → leucoqueratosis en la cara interna de las mejillas y mismos labios que el niño en el nacimiento.

4 APLASIA CUTIS**Caso clínico → Síndrome Johansson-Blizzard**

1

- **Aplasia cutis en el cuero cabelludo y ano imperforado + fracaso de páncreas exocrino.**
Patología autosómica recesiva con involucración de varios genes: **ANÁLISIS GENÉTICO**

Caso clínico → Síndrome Adams-Oliver

2

- **Aplasia cutis en el cuero cabelludo + cutis marmorata.**
Patología autosómica dominante de presentación esporádica, con involucración de varios genes

5 ANOMALÍAS VASCULARES

Generalmente tienen una causa genética. Pueden ser:

ESPORÁDICAS (DE NOVO)

- ▷ Es la presentación usual
- ▷ Mosaicismo
- ▷ Ganancia de función de novo
- ▷ Variante post-cigótica, heterocigótica

HEREDADAS

- ▷ Raras
- ▷ Herencia autosómica dominante
- ▷ Pérdida de función en la línea germinal
- ▷ Post-cigótico LOH (2° hit)

Caso clínico

- Niño que nació con parche hipervascularizado y presentó un derrame pleural prenatal.
- Fue desarrollando **malformaciones glomus venosas**.
- Exploración a los padres: madre portadora de nódulos muy pequeños de tipo glomus venoso.
- En el niño se produjo de manera más precoz → mayor afectación de estirpes celulares.

CONCLUSIONES

Es muy importante tener en cuenta los siguientes puntos a la hora de evaluar a neonatos con genodermatosis:

- Manifestaciones clínicas.
- Historia familiar.
- Detectar situaciones de emergencia.
- Diagnóstico.
- Pronóstico.

INDIANA GENES Y EL ADN DEL DESTINO

Dr. John McGrath

GENODERMATOSIS Y NECESIDAD DE DIAGNÓSTICO

Desde la llegada de **NGS**, han surgido muchos descubrimientos genéticos:

- Más de **150 enfermedades** de la piel han **casado con sus genes**.
- Se han descrito **más de 40 nuevas genodermatosis**.
- Gran **impacto** en los **servicios de diagnóstico**.
- Creación de una **base de datos** nacional amplia e informativa.



EN GENODERMATOSIS, ¿QUÉ ES NOVEDOSO?

▷ CHINA Y JAPÓN

Forma nueva autosómica dominante de ictiosis

- Se trata de la variante **KLK11**.
- En forma de **eritroqueratodermia ictiosiforme**.
- Con presentación de **placas hiperpigmentadas** en la espalda.
- Todos los casos presentan variantes patogénicas heterocigotas missense que afectan al aminoácido Gly en el péptido señal de esta peptidasa, retrasando la descamación.



▷ ARABIA SAUDÍ

Nuevo gen para el albinismo oculocutáneo (OCA)

Hay muchos genes implicados en esta patología, especialmente la tirosinasa.

- Truncamiento homocigoto para el gen **PMEL**: piel clara y pelo ralo en la fase temprana y nistagmos. La piel y pelo tienden a oscurecerse y los síntomas oculares mejoran.



▷ REINO UNIDO

Dos nuevas genodermatosis autosómicas recesivas (poi quilodermia y pelo lanoso)

Muchos descubrimientos fueron posibles gracias al **Proyecto de 100.000 Genomas**: WGS de mil pacientes con genodermatosis.

- **Poi quilodermia**: variante de pérdida de función en **LTV1** → Ribosomopatía.
 - **LTV1** se expresa en los queratinocitos basales de la piel.
 - Nuevo síndrome poi quilodermatoso → **LIPHAK** (asociado a **LTV1**, inflamatorio, con poi quilodermia, anomalía pilosa, acral, queratosis).
- **Pelo lanoso (y fragilidad menor de la piel)**: variante de pérdida de función homocigota en **TUFT1**.
 - **TUFT1** codifica proteínas asociadas al desmosoma, expresada en la epidermis.
 - ¿Cómo podemos ver **TUFT1**? → **Proteomics de proximidad**, muestra que forma parte del proteoma del desmosoma.
 - Nuevo síndrome de fragilidad de la piel → **pelo lanoso desmosómico**.



▷ ALEMANIA

Genética del pelo

El gen **WNT10A** está implicado en el síndrome del cabello anágeno suelto.



▷ ESTADOS UNIDOS

Trastornos somáticos de los queratinocitos

- Se han descubierto variantes somáticas en el gen **ATP2A2** en pacientes con la enfermedad de Grover.
- Se ha obtenido más evidencia a cerca de que **ILVEN es un descriptor clínico** se han descubierto 6 variantes somáticas asociadas a la patología.



▷ ESLOVAQUIA Y JAPÓN

Receptor del factor de crecimiento epidérmico (**EGFR**)

- Variantes autosómicas recesivas de pérdida de función en el gen **EGFR** que dan lugar a trastornos de inflamación en piel, intestino, riñón, pulmones, sangre.



¿CÓMO REALIZAR EL DIAGNÓSTICO?

- Asistir a **reuniones**
- Observar la **combinación de rasgos**
- No perder el **instinto**
- Pensar en otras **circunstancias**
- Usar técnicas de **NGS** para el diagnóstico molecular

Esperanza de llegar al **diagnóstico exacto**

CONCLUSIONES

- **NGS ayuda a mejorar la precisión diagnóstica.**
- **NGS ayuda a reducir las posibilidades diagnósticas**, pudiendo llegar al diagnóstico exacto.
- La genética **no trata solo las enfermedades raras**.
- El objetivo es poder ofrecer a los pacientes con genodermatosis **mejores terapias**.

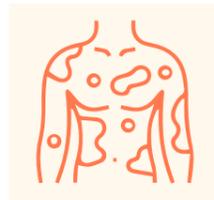
TERAPIAS AVANZADAS PARA ENFERMEDADES GENÉTICAS DE LA PIEL

Dra. Jemima Mellerio

ENFERMEDADES GENÉTICAS DE LA PIEL

Desde la llegada de **NGS**, han surgido muchos descubrimientos genéticos:

- Más de **350 genodermatosis** clásicas con defectos genéticos específicos.
- Más de **2.500 enfermedades** genéticas que **afectan a la piel**.
- **NGS** → aumenta la tasa de identificación de nuevos genes.
- Traducción en **nuevos tratamientos terapéuticos**.



NUEVOS TRATAMIENTOS EN GENODERMATOSIS – EPIDERMÓLISIS BULLOSA

Principales tratamientos a considerar:

- | | |
|-----------------------------------|-----------------------------|
| • Terapia génica | • Edición génica |
| • Terapia celular | • Reutilización de fármacos |
| • Terapia de sustitución proteica | • Dianas mecanicistas |



1 TERAPIA CELULAR

Consideraciones a tener en cuenta:

■ ¿Qué tipo de célula queremos sustituir o estudiar?

EB de unión con déficit en Laminina 332 → **queratinocitos**.

EB distrófica está alterado el Colágeno VII → **queratinocitos o fibroblastos**.



■ ¿Células **alógenas** o **autólogas**?

Inyecciones de fibroblastos alogénicos en la EB recesiva distrófica.

• 3 meses después de una única inyección → regulación alta, con **la expresión de colágeno VII en la unión dermoepidérmica y dentro de los queratinocitos basales**.¹

• Inyecciones de fibroblastos alogénicos intradérmicos → **aceleran la cicatrización**, pero es **doloroso**.

Trasplante de médula ósea para la EB recesiva distrófica.

• Aumento del colágeno VII en la unión dermoepidérmica.

• Se forman las fibrillas de anclaje.

• Mejoría en la clínica.

Terapia con células estromales mesenquimales.

• Células derivadas de médula ósea heterogéneas.

• Se autorrenuevan o diferencian en linajes mesenquimales.

• No se injertan en la piel.

• Intervienen en la **regulación inmunitaria**, el **crecimiento celular** y la **reparación de tejidos** → **efecto antiinflamatorio**.

• En niños con EB recesiva distrófica, tras la administración de 3 infusiones IV, se ha demostrado:²

No hubo piel con colágeno VII nuevo, fibrillas de anclaje ni reducción de quimerismo.

Terapia segura y bien tolerada.

Mejora clínica tras dos meses.

■ ¿Administración **local** o **sistémica**?

2 TERAPIA GÉNICA

Terapia génica *ex vivo*:

Biopsia – identificación de holoclones – inserción del gen “missing” – crecimiento



Se han llevado a cabo varios tratamientos basados en la terapia génica *ex vivo*, por ejemplo:

• **Corrección de la EB de unión** mediante trasplante de células madre epidérmicas modificadas genéticamente a través de un vector retroviral.³

• **Planteamiento compasivo**, se generó piel con corrección genética para cubrir el 80% de la superficie del cuerpo.⁴

Terapia génica *in vivo*:

Se han llevado a cabo varios tratamientos para la EB recesiva distrófica:

• Ensayo clínico con un **vector de herpes simplex modificado** que lleva el gen **COL7A** a los **queranocitos y fibroblastos**.⁵

• El producto a administrar es **B-VEC** (aplicación tópica semanal).

- Expresión de colágeno 7 en la unión dermoepidérmica en el día 15.⁵

- Reducción del tamaño de la herida.⁶

- Reducción del dolor.⁶



3 TERAPIA PROTEÍNICA

Se ha llevado a cabo en el EB recesiva distrófica.

• Supone la fabricación del colágeno VII humano recombinante.

• Estudios en animales han demostrado la eficacia de su administración vía intradérmica o intravenosa.

• Ensayos en fase I y II han demostrado la posibilidad como terapia IV, **reduciendo el dolor y acelerando la cicatrización**.



4 EDICIÓN GÉNICA

• **A través de diferentes métodos:** ZFNs, TALENs, CRISPR-Cas9, edición de bases, oligonucleótidos antisentido...

• Aplicación a células de EB corregidas genéticamente.

- **Oligonucleótidos antisentido** (recortan lo que no interesa del ADN).



5 REPOSICIONAMIENTO DE FÁRMACOS

En la **EB** hay presentación de fibrosis, inflamación, dolor, prurito... Por ello se han estudiado diversos fármacos con el fin de reindicarlos y mejorar estos síntomas.

• **Medicamentos de lectura completa:** para mutaciones sin sentido en las que no se produce proteína funcional.

- **Aminoglucósidos** (gentamicina): mejora la cicatrización.

• **Medicamentos que reducen la actividad de la vía TGF-β** : para tratar la fibrosis de partes blandas.

- **Losartan:** reduce la inflamación y la expresión de IL-6.



Terapias biológicas para ictiosis → desviación inmunitaria Th17.

• Evidencia para usar inhibidores de IL-17A.

• Más efecto sobre el eritema que sobre la descamación.

• **Dupilumab** ha mostrado beneficios en casos de síndrome de Netherton.⁸

*En EEUU en pacientes a partir de 6 meses con EB distrófica.

6 MECANISMOS DE ACCIÓN

Alteración en la biosíntesis del colesterol:

- **Síndrome de CHILD:** variantes en el gen **MSDHL**
 - Acumulación de metabolitos tóxicos → **colesterol tópico + estatinas**
- **Poroqueratosis:** vía del mevalonato alterada
 - Defecto en el estrato córneo → **colesterol tópico/estatinas**

Paquioniquia congénita:

- **Incremento de la actividad de EGFR y TRPV3**
 - **Erlotinib⁹** → reducción de la hiperqueratosis
- **Variantes de KRT6A**
 - **Sirolimus** → inhiben la expresión de K6a

Síndrome de Olmsted:

- **Variantes con ganancia de función en TRPV3**
- **Incremento de la actividad de EGFR**
 - **Erlotinib¹⁰** → reducción de la hiperqueratosis, mejora del dolor y la función

¿A QUÉ DESAFÍOS NOS ENFRENTAMOS?

- ▷ Es muy difícil encontrar pacientes suficientes con enfermedades raras para llevar a cabo ensayos clínicos.
- ▷ Vivir con una enfermedad genética de la piel ya supone una carga elevada: ¿estamos exigiendo demasiado a nuestros pacientes?.
- ▷ ¿Cuáles son las mejores métricas de los resultados?.
- ▷ ¿La autoinmunidad supone un problema en la práctica clínica?.
- ▷ Llevar a cabo ensayos clínicos suponen un coste elevado.
- ▷ ¿Comprenden los reguladores estas enfermedades?.



¿CUÁL ES EL FUTURO PARA ESTOS PACIENTES? → MEDICINA PERSONALIZADA

Referencias:
 1. Wong T, et al. Potential of fibroblast cell therapy for recessive dystrophic epidermolysis bullosa. *J Invest Dermatol.* 2008;128:2179-89. 2. Petrof G, et al. Potential of Systemic Allogeneic Mesenchymal Stromal Cell Therapy for Children with Recessive Dystrophic Epidermolysis Bullosa. *J Invest Dermatol.* 2015;135:2319-21. 3. Mavilio F, et al. Correction of junctional epidermolysis bullosa by transplantation of genetically modified epidermal stem cells. *Nat Med.* 2006;12(12):1397-402. 4. Hirsch T, et al. Regeneration of the entire human epidermis using transgenic stem cells. *Nature.* 2017;551(7680):327-332. 5. Gurevich I, et al. In vivo topical gene therapy for recessive dystrophic epidermolysis bullosa: a phase 1 and 2 trial. *Nat Med.* 2022;28:780-8. 6. Guide SV, et al. Trial of Beremagene Geperpavec (B-VEC) for Dystrophic Epidermolysis Bullosa. *N Engl J Med.* 2022;387(24):2211-9. 7. Kern JS, et al. Efficacy and safety of Oleogel-S10 (birch triterpenes) for epidermolysis bullosa: results from the phase III randomized double-blind phase of the EASE study. *Br J Dermatol.* 2023;188(1):12-21. 8. Martin-Garcia C, et al. Report of two sisters with Netherton syndrome successfully treated with dupilumab and review of the literature. *Int J Immunopath Pharmacol.* 2023;37. 9. Greco C, et al. Treatment of Painful Palmoplantar Keratoderma Related to Pachyonychia Congenita Using EGFR Inhibitors. *Biomedicines.* 2022;10:841. 10. Zhang A, et al. Targeted Inhibition of the Epidermal Growth Factor Receptor and Mammalian Target of Rapamycin Signaling Pathways in Olmsted Syndrome. *JAMA Dermatol.* 2020;156(2):196-200.

BULTOS EN LA CABEZA

Dra. Lucero Noguera

CASOS CLÍNICOS

Caso clínico → neonata con lesión nodular en el cuero cabelludo presente desde el nacimiento 1

- Nódulo firme y plano en la parte superior.
- Situado en el lado parietal derecho.
- Con 2 cm de diámetro y 1 cm de grosor.
- **Biopsia** → proliferación de células encapsuladas.
- **Diagnóstico** → **miofibromatosis infantil**.
 - Es el tumor fibroso más común en la infancia.
 - Enfermedad genéticamente heterogénea, autosómica dominante.
- **Evolución** → no se encontraron nuevas lesiones, ni afectación visceral.
- **Esperar y observar**: regresión espontánea en 10 meses.

Caso clínico → neonato de 40 días con un pequeño bulto 2

- **Diagnóstico** → **xantogranuloma juvenil**
 - Es un trastorno histiocítico de células no-Langerhans frecuente en niños.
 - Cursa con proliferación o activación de las células dendríticas intersticiales/dérmicas y macrófagos.
 - Aparece en lactantes y en la primera infancia.
 - Afecta principalmente a la piel.

→ aplasia cutis congénita

- Se trata de una presentación frecuente en el cuero cabelludo
- Defecto congénito de la piel.
- Multifactorial.
- Puede haber o no un **defecto craneal subyacente** o malformación.
 - **Collar de pelo**: anillo de pelo más grueso y oscuro que rodea una lesión del cuero cabelludo

LA EDAD SÍ IMPORTA

- ▷ El **diagnóstico diferencial** de bultos en la cabeza en la infancia debe incluir:
 - **Tumores vasculares**: hemangioma infantil/hemangioma congénito.
 - **Tumores fibrosos**: miofibroma.
 - **Xantogranuloma juvenil**.
 - **Aplasia cutis**/ defectos del sistema nervioso central.
 - **Otros**: entidades sebáceas.

Caso clínico → niño de 8 años con un bulto en el cuero cabelludo durante 2 meses 3

- Ya había sido diagnosticado de **alopecia areata** y tratado con corticoides.
- Sin fiebre.
- **Ecografía** → contenido hiperecoico y en algunos lugares hipoeicoico. Señal Doppler positiva.
- **Cultivo** → positivo para *Staphylococcus aureus*.
- **Tratamiento** → antibióticos.

Caso clínico → niño de 8 años con un bulto en el cuero cabelludo durante 3 semanas 4

- Sin historia clínica remarcable.
- Sin fiebre pero con dolor.
- **Ecografía** → agrandamiento de la dermis.
- **Dermatoscopio** → pelo en sacacorchos, positivo para KOH y para *Trichophyton mentagrophytes*.
- **Diagnóstico** → **tiña capitis inflamatoria**.

Caso clínico → niño de 3 años con un nódulo subcutáneo firme eritematoso durante 2 meses 5

- Asintomático, sin dolor.
- Sin fluctuaciones.
- **Ecografía** → área hipoeicoica, (**gorro epifascial**). No da señal Doppler.
- **Biopsia** → se observan granulomas anular profundo.
- **Diagnóstico** → **granuloma anular subcutáneo**.
 - Trastorno inflamatorio de la piel benigno
 - Origen desconocido
 - Casi exclusivo de niños



Casos 6,7,8: tres niños con bultos de aspecto similar

Caso clínico → niña de 4 años con bulto en el lado parietal derecho durante 45 días 6

- **Ecografía previa** → aspecto de quiste dérmico inflamado.
- **Tratamiento** → amoxicilina sin éxito. Presenta fiebre.
- **Analítica** → nivel de hemoglobina bajo.
- **Biopsia** → infiltrado intenso de linfocitos inmaduros. Tinción + PAX5, H&E, TDT. Aspirado de médula ósea → 90% blastos con inmunofenotipo B. Marcadores citogenéticos de alto riesgo. Patrón atípico de hibridación.
- **Diagnóstico** → **leucemia linfoblástica de células B de alto riesgo**.

Caso clínico → niño de 8 años con bulto en la línea media, en el vértice durante 30 días 7

- **Ecografía** → sin éxito.
- **Resonancia** → lesión del tejido blando, piel y tejido subcutáneo con bordes mal definidos.
 - Sugería diagnóstico de **cloroma**.
- **Biopsia** → infiltrado intenso de linfocitos inmaduros. Tinción + PAX5, H&E, TDT.
- **Analítica** → alteración de glóbulos blancos.
- **Aspirado de médula ósea** → 90% blastos con inmunofenotipo B, con expresión débil de MPx.
- **Diagnóstico** → **leucemia linfoblástica de células B de riesgo estándar**.

Leucemia linfoblástica aguda de células B

- ▷ Es importante saber reconocerla, porque muchos niños son **asintomáticos**.
- ▷ Es una enfermedad presente en niños, **el 75% en < 6 años**.



SOSPECHAR DE BULTOS SI:

- **Crece**n rápidamente
- **Son** asintomáticos
- **No** responden a antibióticos
- **Agrandamiento** difuso no específico de tejido blanco



Caso clínico → niño de 8 años con bulto en la línea media, en el vértice durante 10 días 8

- **Ecografía** → agrandamiento de la dermis.
- **Biopsia** → infiltrado intenso de linfocitos inmaduros. Tinción + PAX5, H&E, TDT.
- **Analítica** → leucopenia leve.
- **Aspirado de médula ósea** → 90% blastos con inmunofenotipo B, con expresión débil de MPx.
- **Diagnóstico** → **leucemia linfoblástica de células B de riesgo estándar**.

CONCLUSIONES

- Menos del 1% de los bultos son **tumores malignos o neoplasias**.
- El **crecimiento rápido** debe ser un signo de alerta.
- La **edad** es muy importante para el diagnóstico diferencial.
- La **ecografía** es una herramienta útil para guiar el diagnóstico diferencial.
- **Histopatología e inmunohistoquímica**.

TUMORES RAROS (E INESPERADOS) EN LACTANTES

Dr. Peter Hoeger

TUMORES VASCULARES EN LA INFANCIA



- Se manifiestan en la **semanas 1-6** tras el nacimiento
- **Regresión espontánea** en el 90% de los casos
- **Blandos y móviles** al tacto
- No dolorosos
- **Sin sangrado** espontáneo
- Positivo a **GLUT-1**

CASOS CLÍNICOS - TEJIDO VASCULAR

Caso clínico → neonato con "hemangioma" grande en la espalda al nacer

- Placas duras.
- Recuento plaquetario bajo.
- **Biopsia** → nódulos de células fusiformes rodeadas por vasos linfáticos dilatados.
- **Diagnóstico** → **hemangioendotelioma Kaposiforme.**
 - En el 60% de los casos se presenta en el nacimiento o periodo neonatal
 - Síntomas: masas grandes, trombocitopenia y dolor
 - El riesgo de complicaciones es proporcional a la localización y profundidad
- **Tratamiento** → sirolimus + corticoides.

Caso clínico → lactante con pequeñas máculas en el nacimiento

- Placas firmes y duras.
- **Biopsia** → infiltración tumoral de tejido subcutáneo, fascia y gastrocnemio.
- **Histología** → canales parecidos a los linfáticos, proliferación endotelial papilar (células en tachuela).
- **Diagnóstico** → **angioendotelioma intralinfático papilar.**
 - Crecimiento lento, sin dolor. Localmente agresivo
 - **Invasivo, puede metastatizar**
- **Tratamiento** → extirpación.

Caso clínico → lactante de 3 meses con un tumor vascular que está creciendo

- A la palpación parece hemangioma subcutáneo .
- **Ecografía** → confirmación de hemangioma.
- **Tratamiento** → propranolol con éxito hasta los 3 meses → el tumor siguió creciendo y empezó a **sangrar**.
- **Biopsia** → lagunas hemorrágicas, infiltrado inflamatorio y células histiocíticas (monomórficas o pleomórficas). Positivo a vimentina.
- **Diagnóstico** → **histiocitoma fibroso angiomatoide.**
 - Supone el 0,3% de todos los tumores de partes blandas
 - Sobre todo en niños y adolescentes
 - Puede haber síntomas sistémicos por la liberación de citoquinas
 - No hay regresión espontánea
 - GLUT1 negativo
- **Tratamiento** → extirpación.

Caso clínico → lactante de 3 meses con un tumor vascular alrededor del lóbulo derecho

- A la palpación parece hemangioma subcutáneo.
- **Dermoscopio** → patrón vascular con tinte marrónáceo.
- **Histología** → nidos dérmicos de **células nevus spitzoide + vascularización prominente.**
- **Diagnóstico** → **Nevus de Spitz angiomatoide.**
 - Aparece en la infancia
 - Sólido al tacto e infiltrante
 - No hay regresión espontánea ni sangrado
 - GLUT1 negativo
- **Tratamiento** → extirpación.

CASOS CLÍNICOS - TEJIDO CONECTIVO

Caso clínico → neonato de 7 semanas con un tumor firme en la espalda

- Crecimiento lento, sin dolor.
- **Biopsia** → nódulos de fibroblastos diferenciados y células fusiformes con algún infiltrado de células gigantes multinucleadas. Sin aumento de la actividad mitótica.
- **Diagnóstico** → **tumor plexiforme fibro-histiocítico.**
 - Neoplasia con bajo grado de malignidad
 - Puede **recidivar** si no se extirpa
- **Tratamiento** → extirpación.

Caso clínico → neonato de 2 días con un tumor firme congénito en el pie izquierdo

- Crecimiento lento, sin dolor.
- **Resonancia** → tumor homogéneo, con extensión desde la superficie hasta la planta del pie.
- **Biopsia** → infiltrados fasciculares de células fusiformes, patrón de **espina de pescado**. Positivo a vimentina. FISH: fusión genética (ETV6-NTRK3).
- **Diagnóstico** → **fibrosarcoma congénito infantil.**
 - En muchos casos la extirpación es completa
- **Tratamiento** → extirpación (o quimioterapia).

CASOS CLÍNICOS - TIÑA CAPITIS

Aunque no es muy común, hay que tener presente este diagnóstico en niños de 1-2 años, para poder establecer el tratamiento adecuado y que no desarrollen alopecia cicatricial.

Caso clínico → lactante de 13 meses con hinchazón progresiva en cuero cabelludo

- Poco sensible al tacto, sin prurito.
- Hipotricótica, sin descamación.
- **Ecografía** → ¿se trata de tiña capitis?.
- **Resonancia** → tumor epifascial con infiltrado homogéneo.
- **Diagnóstico** → linfoma de células B con expresión cutánea .
 - Es un tumor muy raro
 - Más del 50% se presenta en cabeza y cuello

Caso clínico → lactante de 13 meses con alopecia occipital

- Presenta descamación durante 7 meses.
- Sus padres eran ganaderos, 30% del ganado afectado con tiña.
- Se trató con antifúngicos tópicos → cultivo negativo.
- Ganglio linfático con aumento discreto en la zona occipital → antifúngicos orales.
- Aparición de nuevas lesiones en axilas, ingle y tronco.
- **Histología** → infiltrado de células T monomórficas foliculotrópicas.
- **Diagnóstico** → **micosis fungoide de linfocito T.**
 - Imita a una tiña infecciosa de cuero cabelludo
 - Hay muchos casos que se pueden tratar con tratamiento tópico u oral

No hay que infravalorar la probabilidad de que un lactante pueda tener un tumor cutáneo que no encaje en su grupo de edad.



TUMORES CUTÁNEOS CONGÉNITOS

Dra. Caroline Colmant

HEMANGIOMAS CONGÉNITOS

- ▷ En la mayoría de los casos suele haber una **reducción de la lesión** tras el tratamiento.
- ▷ Se incluyó en la clasificación ISSVA de anomalías vasculares como **tumor vascular BENIGNO**.
- ▷ Se **clasifican** en: RICH, PICH y NICH.
- ▷ Se deben a una mutación en **GNAQ/GNA11**.
- ▷ **Complicaciones:** ulceración con sangrado o trombocitopenia transitoria con coagulopatía.
Para la reducción del sangrado se puede tratar con **ácido tranexámico**.



Caso clínico → Xantogranuloma juvenil

1

- Lesión abdominal con ulceración rápida.
- Desarrolla **trombocitopenia**.
- Tras **resonancia** y dos **biopsias** se confirma el diagnóstico de **xantogranuloma juvenil**.
- Extirpación completa del tumor.
- La trombocitopenia persistió tras la extirpación.

Caso clínico → miofibroma infantil solitario

2

- Nódulo en el pie derecho desde el nacimiento.
- De color carne que se volvió azulado.
- La **ecografía y resonancia** sugirieron un **hemangioma infantil**.
- Observación: lesión firme y gomosa al tacto.
- Mutación en **PDGFRB** → **miofibroma infantil solitario**.
 - Son proliferaciones benignas pero pueden ser localmente agresivas.
 - Remisión espontánea.

Caso clínico → otras formas de fibromatosis – fibromatosis digital infantil

3

- Niña de 5 años con cicatrices de extirpaciones anteriores.
- **Tratamiento** → **tacrolimus**.
- Aparición de un segundo nódulo, tratado también con tacrolimus.

Caso clínico → rhabdomyosarcoma embrionario

4

- Neonata con edema de crecimiento rápido.
- **Ecografía** → sugiere **hemangioma**.
- A los 10 días **resonancia** → lesión voluminosa con adenopatías.
- **Biopsia** → tumor de células pequeñas (**rhabdomyosarcoma embrionario**).
- **Tratamiento** → quimioterapia neoadyuvante – extirpación – quimioterapia neoadyuvante.

VIEJAS Y NUEVAS CATEGORÍAS DE MOSAICISMO

Dr. Rudolf Happle

MOSAICISMOS SUPERIMPUESTOS

El acontecimiento mutacional ocurre durante la primera semana tras la fertilización.*

NEUROFIBROMA PLEXIFORME GIGANTE

En este caso hay dos posibilidades en cuanto al pronóstico:

- Aparición de múltiples lesiones diseminadas.
- Ausencia de desarrollo de otras lesiones → **mosaicismo monosomal aislado de doble diana**.
 - En la primera semana del desarrollo embrionario se producen dos mutaciones en la misma localización.

ESCLEROSIS TUBEROSA

- Manifestaciones clínicas: máculas blancas, hipoplasia gingival, cambios ungueales.
- Análisis molecular: mutación en **TSC1**.
- La necrosis se debe a la enorme presión que ejerce el tejido hiperplásico → colapso muscular.

ENFERMEDAD HAILEY-HAILEY

- Niño pequeño con comienzo en la infancia de esta enfermedad.
- Confirmado con la histología.
- Lesión unilateral.
- Es un trastorno **bialélico**.

TRICOEPIELIOMATOSIS

- Múltiples tricoepiteliomas con un “cuerno” cutáneo en la frente.
- Histopatología: la lesión presenta tejido tricoepiteliomatoso.
- Ya estaba presente en el nacimiento.

HETEROPLASIA ÓSEA PROGRESIVA¹

- Es una forma de mosaicismo postcigótico.
- Presenta la pierna izquierda más corta que la derecha.
- Solo se produce en uno de los gemelos monocigóticos.
- El otro gemelo solo posee algunas calcificaciones pequeñas diseminadas.

*Es una teoría que no se ha demostrado en su totalidad.

1. Justicia-Grande AJ, et al. Case Report: Two Monochorionic Twins With a Critically Different Course of Progressive Osseous Heteroplasia. Front Pediatr. 2021;9:662669.

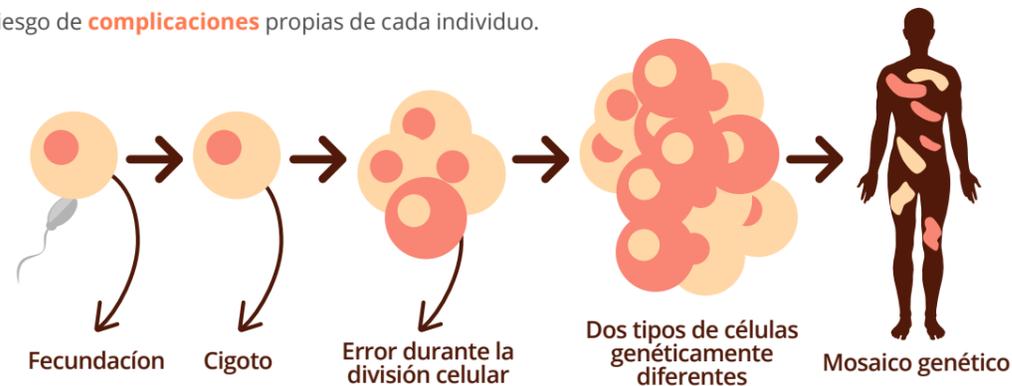
MOSAICISMO: DE LA PATOGENIA A LA TERAPIA DIRIGIDA

Dra. Veronica Kinsler

¿QUÉ ES EL MOSAICISMO?

Se trata de la coexistencia de células con al menos dos genotipos en un individuo derivado de un único cigoto, en el momento del nacimiento, y que da lugar a un fenotipo de enfermedad.

- ✓ Puede darse **en cualquier momento** del desarrollo.
- ✓ Gran **variación interindividual** del fenotipo.
- ✓ **Criterio diagnóstico** difícil de definir.
- ✓ Riesgo de **complicaciones** propias de cada individuo.



¿QUÉ QUEREMOS HACER?

- Buscar **genes causales**
- Entender la **biología**
- Desarrollar **terapias dirigidas**

Pero se han presentado ciertas **dificultades** a la hora de tratar estos mosaicismos:

- ✓ Las células mutantes **se integran en tejidos normales** y muy extensos - cirugía difícil.
- ✓ Las células mutantes se encuentran con frecuencia **en múltiples órganos**.
- ✓ Las células pueden estar en estados de **proliferación muy bajo/parada de crecimiento** - puede que no se trate de la diana de la quimioterapia.
- ✓ Es muy **difícil** obtener y estandarizar **buenas métricas de resultados**.

DOS ABORDAJES POTENCIALES

REPOSICIONAMIENTO DE FÁRMACOS EXISTENTES

TERAPIA GÉNICA

1 REPOSICIONAMIENTO DE FÁRMACOS EXISTENTES

SÍNDROME DE PROTEUS

En la mayoría de los casos se debe a una mutación en **AKT1¹**, y es una de las enfermedades en mosaico más difíciles de tratar.

- **Crecimiento descontrolado** - discrepancia de longitud de extremidades de 10-20cm.
- Debe **diferenciarse de otras causas más comunes de crecimiento asimétrico**.
- Se resuelve con **cirugía**, amputación, intervenciones de traumatología.
- Fármaco de uso compasivo: **miransertib** → **detiene el crecimiento**.

NEVUS EPIDÉRMICO VERRUGOSO INFLAMATORIO LINEAL

Con WES se identificaron mutaciones en **CARD14** y **PMVK** además de mutaciones en la línea germinal **NSDHL²**.

- Es fundamental encontrar la causa en cada paciente ya que se someten a varios tratamientos.
- Para la mutación en **CARD14** → con **ustekinumab** se consigue buena respuesta.
- Para la mutación en **NSDHL** → **estatinas + colesterol** se consigue una respuesta parcial.

HIPÓTESIS:

¡La vía metabólica del colesterol podría ser una vía común para enfermedades inflamatorias hiperproliferativas de la piel!



NEVUS MELANOCÍTICO CONGÉNITO

Se debe a mutaciones en **NRAS**, **BRAF**, **fusiones-BRAF** o **fusiones-RAF1**.

- Tiene una **incidencia variable** dependiendo de la gravedad.
- El 20% de los niños nacidos con dos o más nevos presentan afectación neurológica.
- El **melanoma mortal** aparece en el 1-15% de los casos dependiendo de la gravedad.
- Actualmente no hay tratamiento disponible (cirugía o terapias con láser).

¿Qué estamos haciendo? → redirigir en **inhibidor MEK**.

- **Fusiones-BRAF** → fenotipo multinodular, con prurito difícil de tratar.
- Tratamiento con **trametinib³** → mejora del prurito.

2 TERAPIA GÉNICA

NEVUS MELANOCÍTICO CONGÉNITO

Se debe a mutaciones en **GNAQ/11**.

- Calcificación neurovascular.
- Las mutaciones en **GNAQ/11⁴** causan una señal anómala de calcio, al bloquear la señal de calcio la señal se normaliza.

Tratamiento con **ARN dirigido** contra **GNAQ/11**.

CONCLUSIONES

- Los trastornos en mosaico son causados por una mutación en el ADN de una célula durante el desarrollo embrionario.
- Identificar la causa de las mutaciones ha permitido entender la biología de la enfermedad.
- Atacar la causa genética es la mejor manera de tratar estas enfermedades, ya que la biología que las origina es compleja.
- Es necesario contar con un amplio programa de terapias genéticas dirigidas para este tipo de trastornos.

1. Lindhurst MT, et al. A mosaic activating mutation in AKT1 associated with the Proteus syndrome. N Engl J Med. 2011;365(7):611-9. 2. Riachi M, et al. Molecular Genetic Dissection of Inflammatory Linear Verrucous Epidermal Naevus Leads to Successful Targeted Therapy. J Invest Dermatol. 2021;141(12):2979-2983. e1. 3. Mir A, et al. Giant Congenital Melanocytic Nevus Treated With Trametinib. Pediatrics. 2019;143(3):e20182469. 4. Knöpfel N, et al. GNAQ/GNA11 Mosaicism Is Associated with Abnormal Serum Calcium Indices and Microvascular Neurocalcification. J Invest Dermatol. 2023;4:S0022-202X(23)02604-0.

SIGNOS CUTÁNEOS DE ENFERMEDADES SISTÉMICAS EN NIÑOS

Dra. Lisa Weibel

EL PENE DIFÍCIL

1 EL PENE HINCHADO

La fibrosis crónica y la aparición de inflamación granulomatosa por cuerpo extraño puede originarse por el uso de rellenos inyectables de silicona o ácido hialurónico; pero también, en menor medida, puede asociarse al uso de **ungüentos tópicos** con talco o aceites minerales. Este segundo escenario es el que sucedió en el caso 2, al recomendársele su uso, tras una operación de fimosis.



LECCIÓN

▷ El “**tratamiento intensivo**” con pomadas y ungüentos tras la circuncisión puede ser perjudicial.

2 EL ASPECTO BAJO EL PREPUCIO

La aparición de manchas que se encuentran debajo del prepucio pueden ir desde lesiones pigmentarias benignas de fácil tratamiento, hasta signos cruciales para el diagnóstico de enfermedades como el síndrome de PTEN, como es el **pene con pecas**.

SÍNDROME DEL TUMOR HAMARTOMA PTEN

Provocado por variables de línea germinal que se producen en el gen PTEN (homólogo de fosfatasa y tensina) provocando:

Aumento de la proliferación celular

- Macrocefalia
- Crecimientos Benignos
- Hamartoma
- Tumores malignos
- Lipomas y moteados peneanos



Aumento en el riesgo de

- Cáncer de tiroides
- Carcinoma de células renales
- Cáncer de colon
- Melanoma

La aparición de **lipomas y moteados en peneanos**, asociados a macrocefalia, no son habituales en edades pediátricas. Deben hacernos sospechar de Síndrome del tumor Hamartoma PTEN.

El **mosaicismo superimpuesto del hamartoma PTEN**, es el subtipo con el fenotipo más grave:

- Nevus epidérmico muy amplio
- MVAs complicadas
- Hamartoma PTEN del tejido blando (PHOST)
- Manchas vasculares
- Lipomatosis intestinal

Por heterocigosidad compuesta en el tejido de la lesión



LECCIÓN

▷ Echar un vistazo bajo el prepucio puede proporcionar un diagnóstico crucial.
▷ El pene moteado debe hacernos sospechar de **síndrome de PTEN**.

LA HISTORIA DE LILY

La paciente nace con **mosaicismo superimpuesto del síndrome del hamartoma PTEN**. Presenta varias masas lipomatosas, desarrolla escoliosis y a los cuatro años, queda parapléjica por formación de tumores intramedulares y MVAs; también comienza su tratamiento con **sirolimus**. Su desarrollo cognitivo era completamente normal.

A los 12 años es ingresada por infección torácica grave. Llevaba 2 años con **hipoglucemia**, sufriendo episodios sintomáticos diarios, y requiriendo alimentación nasogástrica. Se decide sustituir el tratamiento por el inhibidor de PI3KCA, **alpelisib**. Se logra revertir la hipoglucemia y reducir la circunferencia de las partes blandas de forma notable. Sin embargo, 7 meses después falleció debido a una urosepsis grave.



LECCIÓN

▷ Inhibir PI3KCA con alpelisib puede ser beneficioso en el síndrome del tumor hamartoma PTEN, particularmente en un contexto de hipoglucemia.

EXPERIENCIA ACTUAL CON LA TERAPIA INHIBIDORA DE PIK3CA PARA TRASTORNOS DE SOBRECRECIMIENTO

El tratamiento con **alpelisib** en pacientes con patologías relacionadas con PIK3CA ha mostrado diferentes resultados.

La mayoría de las **malformaciones linfáticas (LM)**, tanto solitarias como complejas, suelen estar vinculadas a las variables de PIK3CA. Pueden tratarse con alpelisib cuando el sirolimus no es capaz de reducir satisfactoriamente las malformaciones linfáticas.

Aproximadamente el 20% de las **malformaciones venosas** están vinculadas a variables de PIK3CA, y alpelisib ha demostrado ser útil en su tratamiento.

En el tratamiento del **Síndrome de megalencefalía malformación capilar (M-CAP)** los resultados son muy limitados.

La principal indicación de alpelisib es para el tratamiento de pacientes con CLOVES: Sobrecrecimiento lipomatoso congénito, malformaciones vasculares, Nevus epidémico y escoliosis.

- Existe cierto grado de reducción volumétrica en el 74% de los pacientes.
- Existe una reducción volumétrica de más del 20% en un 34% de los pacientes.
- Suele haber mejora o resolución de gran parte de los síntomas CLOVES tras el tratamiento con alpelisib.
 - Dolor y fatiga
 - Lipomatosis
 - Escoliosis
 - Asimetrías
 - Malformaciones Vasculares



▷ La reducción del tejido graso con alpelisib es menor que la reducción del tejido linfático.
▷ Pese a su buena tolerabilidad, se reportaron un caso de fibrosis del tejido blando mandibular en un paciente, y otro caso grave de reacción alérgica con angiedema. En ambos casos hubo que detener el tratamiento.



LECCIÓN

▷ Inhibir PI3KCA con alpelisib es beneficioso para una gran proporción de pacientes, y en general se tolera bien.
▷ Se esperan datos con controles.
▷ Falta experiencia a largo plazo.

OTROS DOS CASOS DE TRASTORNOS DE SOBRECRECIMIENTO

Caso clínico → Niña de 3 años. Cirugía por macrodactilia en ambas manos y sindactilia derecha — 1

- Importancia de la comunicación entre dermatólogo y cirujano, y del papel del dermatólogo en el diagnóstico.
- Tras cirugía, aparece sobrecrecimiento de la mano y clinodactilia (poco habitual en variantes de PIK3CA).
- Alteraciones cutáneas tipo Nevus cerebriforme.
- Se trataba de un caso de **Síndrome de Proteus**.
- Tratamiento con **miransertib y sirolimus**, redujo el nevus cerebriforme tras una muy buena respuesta.

Caso clínico → Niño de 11 años. Hipertrofia de pierna izquierda, huecos de sandalia y máculas con descoloración rosácea en área lumbar y muslo con crecimiento rápido y masivo — 2

- Se trataba de una **Hipomelansia de Ito con variante de mTOR somática**.
- Un 40% de los pacientes desarrollan crecimiento unilateral de la extremidad (en este caso, la pierna).
- Terapia con sirolimus durante 3 años.
- Parece estable, aunque la evaluación es complicada.



LECCIÓN ▷ No todo lo que parece PROS, es PROS.

UNA HERIDA QUE NUNCA SE CIERRA

- Un niño de 13 años acude con una mácula en la espalda que crece. Se determina como una representación clínica de una MAV en estadio 2.
- Tras hemolización con alcohol, se forma una herida persistente que aumenta cada vez más de tamaño, llegando a afectar casi toda la espalda.
- Se descartó tratamiento quirúrgico y se aplicó tratamiento mediante **inhibidores MEK (trametinib)**, con buenos resultados. La herida comienza a cerrarse tras 3 años.



LECCIÓN ▷ Hay que dar una oportunidad a los **inhibidores MEK** en heridas que no cierran en un contexto de malformación AV.

DERMATITIS ATÓPICA EN NIÑOS QUÉ ES PASADO Y QUÉ ES FUTURO

Dr. Antonio Torrelo

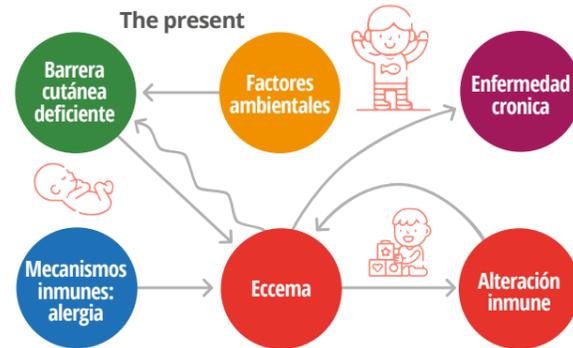
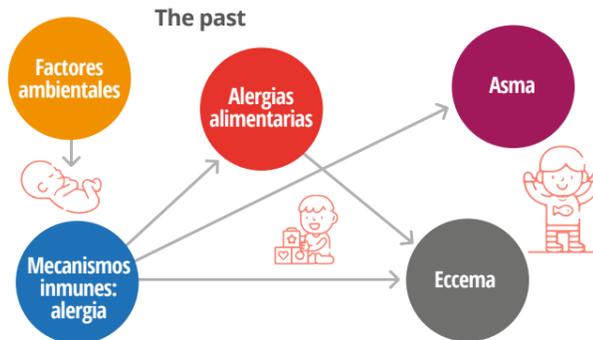
DEFINICIÓN DE DA

La dermatitis atópica es el trastorno dermatológico más frecuente. Se trata de una patología compleja y muy **heterogénea**.

1 PASADO

La dermatitis atópica se relaciona con un mecanismo inmune, responsable de las alergias alimentarias, eccemas, asma.

“El curso de la DA no puede ser modificado”



2 PRESENTE Y FUTURO

La dermatitis atópica se desarrolla debido a una deficiencia de la barrera de la piel, a partir de la cual se origina el eccema, mediado por factores ambientales, la microbiota o mecanismos del **sistema inmune**.

Es importante considerar el eccema como una **enfermedad crónica** de tipo inflamatoria.

“Una intervención temprana podría modificar el curso natural de la DA”

La dermatitis atópica se puede prevenir o tratar mediante una intervención temprana con emolientes y fármacos; tanto clásicos (corticosteroides) como de nueva generación (Dupilumab).

3 CLASIFICACIÓN DE LAS DAs

Clasificación de las DAs

Actualmente:

- Es importante tener en cuenta **exotipos**, cómo el aspecto del eccema, su ubicación, la raza del paciente y su edad.
- Además, también es posible clasificar la DA en función de los **endotipos**, basados en biomarcadores séricos:
 - **A (33,5%):** citoquinas de la piel/IL-1R1 dominantes
 - **B (18,5%):** Th1/Th2/Th17 dominantes
 - **C (18,5%):** Th2/Th22/PARC dominantes
 - **D (29,5%):** Th2/eosinófilo inferior

“Conocer los distintos tipos de DA puede llevar al descubrimiento de agentes terapéuticos personalizados”

TRATAMIENTO

Una vez implementado, permite establecer un **buen control de la enfermedad**.



¡Es mejor **NO** tratarla que **infratatarla!**

El **infratamiento** es común debido al temor a fármacos como los corticosteroides, a no controlar correctamente la sintomatología, generando frustración y estrés en el paciente → **exacerbación** de la enfermedad.

1 ¿DE QUÉ HERRAMIENTAS DISPONEMOS PARA EL TRATAMIENTO DE LA DA?

- ▷ Inhibidores tópicos de la calcineurina como **pimecrolimus** y **tacrolimus**.
- ▷ Nuevos fármacos biológicos como **Dupilumab** o **Tralokinumab**, con una elevada eficacia y un buen perfil de seguridad para tratar la DA moderada/grave.
- ▷ Fármacos dirigidos a nuevas dianas terapéuticas, como **Abrocitinib** o **Upadacitinib**, que ejercen su efecto inhibiendo la Janus Kinasa (JAK), con buenos resultados.



Hay un gran repertorio de fármacos para tratar la DA, y es importante conocer las características del paciente para poder establecer el mejor tratamiento posible, basándonos en el mejor fármaco en cada momento.

2 ¿CUÁNDO DEBEMOS UTILIZAR EL TRATAMIENTO SISTÉMICO EN DA?

El **tratamiento tópico** es el más seguro y de elección en la dermatitis atópica. Sin embargo, en ocasiones es necesario utilizar los fármacos por vía sistémica:

- Cuando el **tratamiento tópico es insuficiente**, no conveniente.
- Cuando hay **exacerbaciones** de la enfermedad muy repetidas.
- Cuando la **actividad de la enfermedad es muy elevada y continua**.



CONCLUSIONES

- El control total de la enfermedad es necesario.
- Se debe diseñar un protocolo de tratamiento claro a largo plazo para la familia del paciente.
- Con el conocimiento actual y una intervención temprana, se podría modificar el curso natural de la enfermedad.
- Debemos evitar el infratamiento de la DA.

CASOS QUE ME LEVANTARON DOLOR DE CABEZA – SESIÓN INTERACTIVA

Dra. Ángela Hernández

Caso clínico

1

Niña de 11 años sana, con una induración progresiva en la piel de las extremidades inferiores desde los 5 años.

- **Examen físico:** lordosis notable, lesiones cutáneas y marcha lenta.
- **Análisis** normales.
- **Biopsia:** epidermis normal, faneras conservadas, engrosamiento de los haces de colágeno en dermis más profunda, sin mucopolisacáridos en la tinción.

Posibles diagnósticos:

- 1. Esclerodermia / morfea profundo
- 2. Fascitis eosinofílica
- 3. Síndrome del aceite tóxico de colza
- 4. Esclerodermia / escleromixedema
- 5. Otro

DIAGNÓSTICO → Distrofia facial congénita localizada

- Enfermedad de etiología desconocida.
- Casos familiares y esporádicos.
- Aparición durante la infancia.
- Dos tipos: generalizada, localizada.



HALLAZGOS CLÍNICOS

- Induración cutánea.
- Hipertriosis.
- Contractura flexural de extremidades inferiores.
- Conservación del canal inguinal.

HALLAZGOS PATOLÓGICOS

- Fibrosis dérmica sin inflamación con/ sin deposición de mucopolisacáridos.
- Engrosamiento de la fascia (no siempre).

Caso clínico

2

Niño de 3 años sano, de padres no consanguíneos, sin historia clínica familiar y personal remarcable. Presenta **lesiones palmoplantares** desde el tercer mes de vida, con cabello, uñas y audición normales.

- **Exploración física:** desarrollo de lesiones en rodillas y dorso de manos, aspecto psoriasiforme, enrojecimiento en palmas y plantas variable, descamación, afectación de la cara lateral de los pies.

Posibles diagnósticos:

- 1. Pityriasis rubra pilaris
- 2. CAPE
- 3. Psoriasis congénita
- 4. Queratodermia palmoplantar heredado



Genes a comprobar

- 1. PERP (Síndrome de Olmsted)
- 2. KRT1 (ictiosis epidermolítica)
- 3. LOR (queratodermia Loricrina)
- 4. CTSC (Papillon-Lefèvre)
- 5. Ninguno

Presentaba una variante heterocigota en ambas lecturas:
Heterocigosidad compuesta

¿Qué es lo primero que hay que comprobar?

- 1. Corazón
- 2. Oreja
- 3. Ojo
- 4. Dientes



DIAGNÓSTICO → SÍNDROME PAPILLON LEFÈVRE

- Queratodermia palmoplantar autosómica recesiva.
- Variantes patológicas en el gen **CTSC**.
- Hallazgo sistémico: **enfermedad periodontal**.



Caso clínico

3

Niño de 5 años sano, de padres no consanguíneos (los dos nacieron en el mismo pueblo). La madre presenta **lesiones cutáneas** similares, es el hermano menor con "algo" en la piel.

- **Exploración física (hermano mayor):** descamación marronácea de tamaño medio en pies, pequeñas ampollas y fragilidad cutánea.
- **Exploración física (madre):** descamación lamelar, con escamas marronáceas grandes y fragilidad cutánea con afectación en la cara anterior de los muslos.
- **Exploración física (hermano menor):** descamación blanquecina muy leve, un poco de descamación.
- **Test genético:** variante patológica similar en ambos hermanos.

Posibles diagnósticos:

- 1. ARCI
- 2. Ictiosis autosómica dominante
- 3. Ictiosis recesiva ligada a X
- 4. No es una ictiosis

Posibles diagnósticos:

- 1. Ictiosis congénita autosómica recesiva
- 2. Ictiosis epidermolítica
- 3. Ictiosis recesiva ligada a X
- 4. Epidermolísis bullosa

Gen involucrado:

- 1. TGM1
- 2. KRT10, KRT1 o KRT2
- 3. STS
- 4. Otros

Diagnóstico → ICTIOSIS EPIDERMOLÍTICA SUPERFICIAL

- Patología de herencia autosómica dominante.
- Variantes patológicas en el gen **KRT2**.
- Se expresa en las capas más superficiales del estrato córneo: fragilidad cutánea menor.

CONCLUSIONES

- En los pacientes que suponen un desafío...
- Confía en ti mismo.
 - Piensa en cosas más raras, también existen.
 - Sigue buscando.

EL LOBO CON PIEL DE CORDERO (Y VICEVERSA) – SESIÓN INTERACTIVA

Dra. Isabel Colmenero

Caso clínico

1

Niño de un mes y medio, con una lesión congénita en la axila de lento crecimiento, presentaba otras 7 lesiones cutáneas.

Historia de trombocitopenia familiar.

- **Examen físico y análisis** normales.
- **Biopsia:** presencia de células grandes multinucleadas en la dermis, con citoplasma vacuolado, núcleos en forma de riñón.
- **Inmunofenotipo:** + marcadores de macrófagos, - ALK, - BRAF V600E.
- **Otros exámenes:** ecografía abdominal y resonancia abdominopélvica → hígado hipertrófico y aspecto nodular y masa hipervesical.
 - Sugería una neoplasia de alto grado de malignidad.
- **Biopsia de la masa perivesical:** mismos hallazgos que en la lesión cutánea.



■ DIAGNÓSTICO → XANTOGRANULOMA JUVENIL SISTÉMICO.

Crterios de la OMS:

- Lesión circunscrita compuesta por histiocitos (comúnmente espumosos) carentes de pleomorfismo nuclear significativo.
- Inmunofenotipo de macrófago dérmico (CD68/CD163/FactorXIIIa).
- Negatividad para CD1a/largerina y ALK.
- Células gigantes de Touton (no siempre están presentes).
- Exclusión clínica de la enfermedad de Erdheim-Chester.

Caso clínico

2

Niño de un mes y medio, con una lesión congénita en la espalda (placa con lesiones polipoides y con un área nodular).

- **Biopsia:** exceso de vasos sanguíneos en la parte superficial de la dermis, presencia de células fusiformes. No se observa pleomorfismo ni aumento de mitosis.
- **Biopsia (de la parte más firme):** menos vasos sanguíneos, menos células (sobre todo fusiformes), se observa un cambio en la morfología de las células.
- **Inmunofenotipo:** tinción positiva a vimentina, EMA, S100 y CD99. Se trabajó con el marcador INI1 → gen **SMARCB1**.

■ DIAGNÓSTICO → HAMARTOMA NEUROVASCULAR CONGÉNITO.

Seguimiento:

- Se confirmó una variante en la línea germinal de **SMARCB1**.
- A la edad de 6 meses → lesión en ojo derecho y dos nódulos pequeños en el cerebro.
- Biopsia del tumor del ojo → **tumor rabdoide**.



Síndrome de predisposición a tumor rabdoide



Caso clínico

3

Niño de 10 años, con glioma difuso de la línea media.

- **Tratamiento previo:** bevacizumab + trimetoprim/sulfametoxazol y dexametasona (retirado 10 días antes de la aparición de la lesión).
- **Crecimiento de la lesión** → tumor con eritema, temperatura elevada y sensible a la palpación.
- **Ecografía:** engrosamiento hiperecogénico del tejido subcutáneo del suelo de la boca, sin signos de aumento de vascularización o formación de abscesos.
- **Biopsia por aspiración:** fluido transparente aceitoso (ausencia de celulitis). Se observa degeneración de las células adiposas, vacuolización, células inflamatorias, histiocitos, macrófagos llenos de grasa.

■ DIAGNÓSTICO → PANNICULITIS POST-ESTEROIDE.

- Trastorno raro, se desarrolla días o semanas después tras la discontinuación abrupta del tratamiento con corticoides sistémicos.
- Es más común en niños que en adultos.
- Las lesiones pueden ser múltiples.
- Aparecen en zonas de acumulación de grasa inducida por un tratamiento crónico con corticoides.



Histología: paniculitis lobular con histiocitos y linfocitos espumosos, hendiduras estrechas en forma de aguja en histiocitos y adipocitos.



Patogénesis: metabolismo anormal de los lípidos que supone un aumento de la proporción entre ácidos grasos saturado e insaturados.



No necesita **tratamiento**.

Caso clínico

4

Niña de 15 años, con una lesión en la mama izquierda presente durante 3 años.

- **Biopsia:** infiltración de células fusiformes, células blandas distribuidas por capas. Patrón graso en panal de abeja.
- **Inmunofenotipo:** +CD34 / -S100.
- **DIAGNÓSTICO** → **DERMATOFIBROSARCOMA PROTUBERANS.**
 - Buen pronóstico (limitado por la posibilidad de resección completa).

Caso clínico

5

Niña de 13 años, con un nódulo cutáneo pequeño de crecimiento lento, presente desde hacía 2 meses.

- **Diagnóstico clínico:** picadura de insecto vs nevus spitz
- **Biopsia:** infiltración en la dermis, epidermotropismo, células polimórficas.
- **Inmunofenotipo:** +CD3, +CD4, +CD5, +PD1 / CD7 pérdida parcial/ proporción menor de CD8+ y CD20+.
- **PCR:** positivo para TCR gamma, reordenamiento monoclonal.

■ DIAGNÓSTICO → TRASTORNO LINFOPROLIFERATIVO DE CÉLULAS T PEQUEÑAS/MEDIANAS CD4+.

- Son lesiones solitarias sin evidencia de placas típicas de micosis fungoides.
- Suele aparecer en cabeza y cuello.



Histopatología, puede seguir dos patrones:

- Patrón difuso y/o nodular.
- Banda subepidérmica (que se puede parecer a micosis fúngica).



Pronóstico: excelente pronóstico sin recidivas ni riesgo de linfoma secundario.



Tratamiento: esteroides intralesionales, cirugía o radioterapia.

LOS MEJORES ARTÍCULOS DE 2023

Dr. Antonio Torrelo

ENFERMEDADES GENÉTICAS

Gong Z, et al. Variants in KLK11, affecting signal peptide cleavage of kallikrein-related peptidase 11, cause an autosomal-dominant cornification disorder. Br J Dermatol. 2023;188(1):100-11.

- 3 familias con lesiones cutáneas peculiares (eritroderma en abdomen).
- En histología: hiperqueratosis, paraqueratosis, acantosis.
- Cuerpos lamelares enterrados
- NGS: **mutación de KLK11.**

Escisión de péptidos defectuoso → fallo en la segregación de *KLK11* → disminución de la actividad de la proteína sérica en la capa superficial → degradación de los componentes de los corneodesmosomas → retención de corneodesmosomas en la capa superficial → desprendimiento de la capa superficial → inflamación secundaria

ERITROQUERATODERMIA

Liu C, et al. Variants in the Gene Encoding Filaggrin Cause Autosomal-Dominant Symmetrical Acral Keratoderma. J Invest Dermatol. 2023;143(7):1313-1317.e8

- Presentación de parches marrónáceos-negros con hiperqueratosis, de distribución simétrica.
- En histología: hiperqueratosis, acantosis, papilomatosis.
- Engrosamiento de la epidermis.
- WES: 33 de 36 pacientes presentan variantes patológicas en *FLG* (la mayoría por pérdida de función).

QUERATODERMIA SIMÉTRICA ACRAL

Podría estar asociada a dermatitis atópica e ictiosis vulgaris

Clabbers JMK, et al. Palmoplantar keratoderma as a clinical feature of pathogenic variants in the filaggrin gene. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2023;37(4):e486-e490.

- 22 pacientes con queratoderma palmoplantar.
- Variantes patológicas en *FLG* (monoalélicas o bialélicas).
- Se observó una asociación con piel seca e hiperlinearidad en las palmas de las manos.

QUERATODERMIA PALMOPLANTAR

Se trata de otra manifestación de la ictiosis vulgaris

Raza R, et al. A Homozygous Missense Variant in K25 Underlying Overlapping Phenotype with Woolly Hair and Dental Anomalies. J Invest Dermatol. 2023;143(1):173-176.e3.

- Familia de origen pakistaní con anomalías dentales y en cuero cabelludo (pelo lanoso).
- Variantes patológicas en *K25* → esta mutación se había publicado en caballos (rasgo de pelo rizado).

PELO LANOSO

También causa anomalías dentales

Jackson A, et al. Biallelic TUFT1 variants cause woolly hair, superficial skin fragility and desmosomal defects. Br J Dermatol. 2023;188(1):75-83.

- 3 familias con pelo lanoso y rizado de crecimiento lento y fragilidad cutánea.
- En algunos casos queratosis pilaris en extremidades.
- **Sin cardiopatías.**
- Variantes patológicas en *K25.*

PELO LANOSO

También causa fragilidad cutánea

Salik D, et al. Clinical and molecular diagnosis of genodermatoses: Review and perspectives. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2023;37(3):488-500.

- Se trata de una revisión de las técnicas de secuenciación (NGS).
- Búsqueda basada en el ARN – transcriptoma.
- Menos del 50% de los pacientes pueden diagnosticarse a través de NGS.
 - No se conocen los genes.
 - No se encuentran los genes.
 - No se saben interpretar los resultados.

ENFERMEDADES INFLAMATORIAS

Siegfried EC, et al. Methotrexate for inflammatory skin disease in pediatric patients: Consensus treatment guidelines. Pediatr Dermatol. 2023;40(5):789-808.

Consenso de protocolo con el método Delphi con 23 clínicos expertos:

- Metotrexato puede ser un **factor modificador de la enfermedad.**
- Cuenta con algunas **alertas** en el prospecto → relacionadas con dosis altas y diferencia de dosis entre hombres/mujeres (teratogenicidad).
- Dosis:
 - Rango de dosis: 0,3-0,5 mg/kg/semana.
 - Vía oral vs. parenteral → no hay diferencias.
 - Dosis única vs. 2 o 3 dosis más pequeñas → parece que hay mayor biodisponibilidad en dosis más pequeñas en adultos (no hay estudios en niños).
- Vacunas:
 - Las vacunas de virus vivos están contraindicadas → no ha habido efectos adversos graves.
 - Las vacunas inactivadas no hay riesgos.
 - No hay datos de reducción de respuesta inmunológica a las vacunas.
- Efectos adversos:
 - Más grave → gastrointestinal (se puede mitigar con ácido fólico).
 - Aumenta el riesgo de infección.
 - Existe posibilidad de fallo hepático y cirrosis pero es muy raro en niños.
 - Toxicidad de médula ósea → rara en niños.

Gallaga NM, et al. Pediatric pulse dose corticosteroid therapy dosing and administration in the treatment of alopecia areata: A review of literature. Pediatr Dermatol. 2023;40(2):276-281.

Estudio sobre la terapia de pulso con corticosteroides en niños

- 56% tuvieron una respuesta >50%.
- Bien tolerado.
- Se prefiere vía oral vs. intravenosa.
- Dosis de 5 mg/kg de metilprednisolona cada 4 semanas.
- 6 pulsos (pudiendo llegar hasta 9- 12 si la respuesta es incompleta).
- Clobetasol concomitante: puede mejorar la respuesta.

Zhang D, *et al.* Cutaneous granulomas associated with rubella virus: A clinical review. *J Am Acad Dermatol.* 2023;2:S0190-9622(23)00998-2.

- Granulomas del virus de la rubeola → en niños inmunodeficientes.
- Hay una disfunción de los linfocitos T.
- Descrito en 4 adultos inmunocompetentes.
 - Sin anomalías analíticas.
 - Hipótesis: ¿senescencia? ¿inmunodeficiencia adquirida?
- Descrito en un niño sin inmunodeficiencia con linfopenia adquirida y malnutrición.

De Jesus AA, *et al.* Constitutively active Lyn kinase causes a cutaneous small vessel vasculitis and liver fibrosis syndrome. *Nat Commun.* 2023;14(1):1502.

Nueva enfermedad inflamatoria con mutaciones en la quinasa **LYN** (mutación de ganancia de función).

- 3 pacientes con inflamación sistémica y **vasculitis neutrofílica de células pequeñas**.
- 2 de ellos con **fibrosis hepática**, respondedores a dasatinib.
- Otras manifestaciones: mialgia, fascitis, eritema conjuntivo y orbital...

Baghdassarian H, *et al.* Variant STAT4 and Response to Ruxolitinib in an Autoinflammatory Syndrome. *N Engl J Med.* 2023;388(24):2241-2252.

- 4 casos de morfea panesclerótica invalidante.
- Variante monogénica en **STAT4** (ganancia de función).
 - Afectación de la vía de desarrollo y función de las células Th1 y Ia.
 - Alteración de la regulación de IL-6 por las células estromales.
- Aumento de la inflamación que median los fibroblastos.
 - Prominencia de IL-6.

Hanafi B, *et al.* Effectiveness of biologic therapies in children with palmoplantar plaque psoriasis: An analysis of real-life data from the BiPe cohorts. *Pediatr Dermatol.* 2023;40(5):835-840.

- La psoriasis palmoplantar en placas en niños es difícil de tratar.
- Aparición más temprana y mayor afectación de las uñas que la psoriasis generalizada en placas.
- Biológicos no evaluados en ensayos clínicos.
- No hay recomendaciones específicas para el tratamiento en niños.

Haft MA, *et al.* Diagnosis and Management of Pediatric Chronic Hand Eczema: The PeDRA CACHES Survey. *Paediatr Drugs.* 2023;25(4):459-466.

- Asociación muy fuerte entre eccema crónico de mano y dermatitis atópica.
- Gran variabilidad en el diagnóstico y nomenclatura empleada.
- Uso de términos descriptivos vs. etiológicos.
- Pruebas diagnósticos limitados.
- Amplio uso de corticoides tópicos como primera línea.
- Poco uso de la terapia sistémica - dupilumab como primera elección de muchos encuestados.

Mazori DR, *et al.* A fatal case of hemophagocytic lymphohistiocytosis due to neonatal lupus erythematosus. *Pediatr Dermatol.* 2023.

Caso raro de lupus eritematoso neonatal

- A los 9 meses de edad desarrolló fiebre, ictericia y linfocitosis hemofagocítica

El lupus eritematoso es una patología generalmente benigna pero se puede asociar a **linfocitosis hemofagocítica**

Boero V, *et al.* Pediatric vulvar lichen sclerosus: Does it resolve or does it persist after menarche? *Pediatr Dermatol.* 2023;40(3):472-475.

Parece ser que **el liquen escleroso vulvar no siempre desaparece tras la menarquía**.

- Estudio en el que participaron 62 niñas con liquen escleroso vulvar.
- 31 volvieron para reevaluación en la edad adulta:
 - 58% continuaban afectadas.
 - Solo 16% con remisión completa.

Villa-Gonzalez JM, *et al.* When the cure becomes worse than the disease: A case series of children with allergic contact dermatitis from chlorhexidine. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2023;37(7):e936-e938.

Caso de series de 8 niños con dermatitis alérgica por contacto de clorhexidina.

→ Puede causar **reacciones de hipersensibilidad** inmediata con anafilaxis.

Sacchelli L, *et al.* Allergic contact dermatitis caused by topical timolol for the treatment of infantile hemangioma: An underestimated adverse event? *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2023.

Lactante con 2 hemangiomas tratado con timolol → **eccema**.

→ ¿Se puede usar el propranolol oral en pacientes sensibilizados por piel a timolol?

HEMANGIOMAS

Arnold JD, *et al.* Characteristics and complications of anogenital infantile hemangiomas: A multicenter retrospective analysis. *J Am Acad Dermatol.* 2023;89(5):1015-1021.

435 pacientes con hemangioma infantil en la región anogenital

- 53% ulceración
- 6,3% presentaban otra anomalía

- El estímulo del hemangioma infantil segmentario se produce de forma precoz (el desarrollo genital se completa a las 14 semanas de la gestación)
- El hemangioma infantil vulvar, escrotal y perineal tienen una distribución unilateral

Maza-Morales M, *et al.* The use of mTOR inhibitors for the treatment of kaposiform hemangioendothelioma. A systematic review. *Pediatr Dermatol.* 2023;40(3):440-445.

Revisión sistemática de 327 pacientes tratados con sirolimus y everolimus.

→ **Reducción de mortalidad y complicaciones.**

Scard C, *et al.* Risk of melanoma in congenital melanocytic nevi of all sizes: A systematic review. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2023;37(1):32-39.

Evaluación de la prevalencia de melanoma en pacientes con nevo melanocítico congénito (NMC) de cualquier tamaño:

- 31 estudios con 7915 pacientes: 91 melanomas (80 cutáneos).
- 7003 pacientes con seguimiento disponible: 73 melanomas.
- Tiempo medio de seguimiento: 17 años.

- La mayor parte de NMC asociado a melanomas ocurren en pacientes con NMC grande o gigante.
- Baja frecuencia de melanoma a los 15 años en pacientes tratados quirúrgicamente.
- La CMN podría ser un riesgo de melanoma.

Pampena R, *et al.* Melanoma in children: A systematic review and individual patient meta-analysis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2023;37(9):1758-1776.

1002 casos de niños < 18 años con melanoma.

Tres patrones biológicos:

- Melanoma superficial diseminado (> 10 años): asociado con nevus adquirido (25%), comportamiento biológico similar al de los adultos.
- Melanoma nodular: surge a partir de un nevo congénito (1/3 de los casos).
- Melanoma spitzoide (< 10 años): de novo.

Los melanomas en niños son raros, y aun más en la edad prepuberal

Johansson PA, *et al.* Germline Variants in Childhood Cutaneous Melanoma. *J Invest Dermatol.* 2023;143(8):1610-1613.

50 casos de niños con melanoma cutáneo.

→ Solo se encontraron 3 con variantes patogénicas en genes de predisposición conocidos.

Wu H, et al. Acquired, bilateral nevus of Ota-like macules in children: Clinical findings in 46 patients. J Am Acad Dermatol. 2023;89(5):1070-1071.

- 46 paciente con máculas tipo Ota con nevus bilateral adquirido en niños:
- Pigmentación de la región cigomática.
 - Color marrónáceo (más claro que en adultos).

Ollech A, et al. White epidermal nevus as an early sign of tuberous sclerosis complex-A case series. Pediatr Dermatol. 2023;40(4):633-636.

- Nevus epidérmico blanco es un signo cutáneo precoz de la esclerosis tuberosa compleja.
- Presente en el 4% de casos.
- No hay casos de Nevus epidérmico blanco que no esté relacionado con la esclerosis tuberosa compleja.

Ulschmid CM, et al. Lipofibromatosis-like neural tumors: Report of a case and review of 73 reported cases. Pediatr Dermatol. 2023;40(4):664-668.

- El tumor se asocia con reordenamientos y fusiones de *NTRK1*.
- Raramente metastatiza pero si puede recidivar.
- Inhibidores de TRK efectivos: entretinib o larotrectinib.

MISCELÁNEA

Siegel LH, et al. Subcutaneous fat necrosis of the newborn: A retrospective study of 32 infants and care algorithm. Pediatr Dermatol. 2023;40(3):413-421.

- Principal complicación → hipercalcemia.
- Puede tener inicio tardío (vigilar los niveles de calcio).

Newton J, et al. Mucocutaneous manifestations of congenital syphilis in the neonate: A review of a surging disease. Pediatr Dermatol. 2023;40(2):238-241.

- Sífilis congénita: aumento del 291% en 4 años.
- 2/3 de los pacientes son asintomáticos al nacimiento.
- Hallazgos mucocutáneo en el 70% de los casos.

Gerard R, et al. Neonatal toxic shock syndrome-like exanthematous disease: A French case series. Pediatr Dermatol. 2023;40(2):349-351.

Criterios diagnósticos:

- Neonato con eritema macular generalizado y fiebre, trombocitopenia o proteína C reactiva + baja.
- Ausencia de otra patología.

En ocasiones la remisión es espontánea y no requiere tratamiento.

Ahmed F, et al. Adverse cutaneous reactions associated with MEK inhibitor therapy in a pediatric population. J Am Acad Dermatol. 2023;89(5):1066-1068.

Efectos adversos:

- Erupción acneiforme
- Manifestaciones cutáneas

Shope C, et al. Pathologic acne in pre-pubertal children: A case series and review on when to refer to pediatric endocrinology. Pediatr Dermatol. 2023;40(1):5-10.

Pacientes que necesitan análisis endocrinológico.

- Niños de hasta 6 años de edad: para descartar patología hormonal.
- Niños pre puberales.

El acné prepuberal no suele estar relacionado con endocrinopatías.

Mologousis MA, et al. Metopic ridge presenting to pediatric dermatology and vascular anomalies clinics. Pediatr Dermatol. 2023;40(4):657-659.

Suele presentarse como un bulto que ocupa la zona media de la frente (cierre de la línea media ósea).

Alexopoulos A, et al. Aquagenic wrinkling of the palms in a cohort of Greek children diagnosed with cystic fibrosis: Associated clinical parameters. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2023;37(11):2362-2369.

- Hay una relación entre las arrugas acuagénicas y la fibrosis quística.
- No hay correlación entre la mutación en fibrosis quística y la gravedad de las arrugas acuagénicas.
- No hay correlación con la disfunción respiratoria
- Asociación significativa entre las palmas con arrugas y la afectación hepática y pancreática en la fibrosis quística.
- Asociación significativa entre las palmas con arrugas y la atopia.
- Las arrugas acuagénicas son más pronunciadas cuando hay hiperhidrosis.

