



## IDENTIFICACIÓN DE FACTORES TUMORALES INDUCTORES DE CAQUEXIA

La caquexia es un síndrome que se observa con bastante frecuencia en los pacientes con cáncer y puede ser inducido por varios factores que incluyen al factor de necrosis tumoral (TNF), las interleukinas 1 y 6 (IL-1/6) y el interferón gama (IFN). Investigadores de las Universidades de Aston y Edimburgo, en Inglaterra, identifican y caracterizan un factor protéico derivado de ratones con adenocarcinoma MAC16. El factor es un proteoglicano con un peso molecular de 24 KDa y es responsable de inducir el catabolismo del músculo esquelético. El factor caquético MAC16 también se encontró presente en la orina de pacientes con cáncer, pero estaba ausente en sujetos normales. Los autores proponen que el factor MAC16 es uno más en la lista de compuestos responsables de inducir la caquexia en pacientes con cáncer.

**Todorov P, Cariuk P, McDevitt T, Coles B, Fearon K, Tisdale M.** Characterization of a cancer cachectic factor. *Nature* 1996; 379: 739-742.

**Oscar Fabio Ramos M., MD.** Profesor Asociado, Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia.

## MAPEO DE UN GEN DE SUSCEPTIBILIDAD A LA ENFERMEDAD DE CROHN

Un grupo de investigadores del Instituto Curie de París y del Hospital Saint Thomas en Londres muestra un novedoso estudio de ligamiento útil para el mapeo de genes relacionados con enfermedades multifactoriales. La enfermedad de

Crohn es una enfermedad inflamatoria crónica del intestino y en la cual intervienen varios factores genéticos de susceptibilidad. Estos investigadores han mapeado un gen de susceptibilidad a la enfermedad de Crohn sobre 25 familias de origen caucasoide mediante el uso de un análisis multipunto de ligamiento no-paramétrico (Multipoint ASP analysis) en la región D16S409-D16S419 del cromosoma 16 humano. Lo novedoso del trabajo no es la ubicación del locus de la enfermedad de Crohn pero sí la técnica de análisis para el mapeo genético de enfermedades multifactoriales complejas que no muestran un patrón de herencia mendeliana simple como es el caso de la enfermedad de Huntington o la fibrosis quística. En estos casos es necesario hacer un estudio familiar de ligamiento mucho más amplio junto con el uso de marcadores polimórficos que cubran la mayor parte del genoma.

**Hugot JP, Lawrent-Puig P, Gower-Rousseau C, Olson J.** Mapping of a susceptibility locus for Crohn's disease on chromosome 16. *Nature* 1996; 379: 821-823).

**Oscar Fabio Ramos M., MD.** Profesor Asociado, Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia.

## PATOFISIOLOGÍA DEL SS-AMILOIDE EN LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

Se conoce que los depósitos de  $\beta$ -amiloides juegan un papel fundamental en la enfermedad de Alzheimer pero hasta el momento se desconoce el papel que este péptido pueda tener sobre la patofisiología de la neurodegeneración. En un artículo publicado en la revista *Nature*, un grupo de investigadores de

la Universidad del Sur de La Florida presenta los resultados con los cuales se demuestra que la interacción del péptido  $\beta$ -amiloides con el endotelio vascular da como resultado la producción excesiva de radicales libres de oxígeno con las consecuentes alteraciones en la estructura y función del endotelio vascular. Los radicales libres de oxígeno pueden inhibir el factor relajante derivado del endotelio (EDRF) y producir varios agentes oxidantes que producen peroxidación de los lípidos y otros cambios degenerativos. El factor EDRF modifica el tono vascular, se libera bajo la acción de la acetilcolina y se produce en todo el sistema vascular orgánico. Los daños producidos por el  $\beta$ -amiloides sobre el tono y endotelio vasculares pueden ser inhibidos por la enzima superóxido dismutasa. Los estudios sugieren que las anomalías vasculares y la neurodegeneración causadas por el  $\beta$ -amiloides son el resultado de la producción excesiva de radicales libres de oxígeno.

**Thomas T, Thomas G, McLendon C, Sutton T, Mullan M.**  $\beta$ -amiloid vasoactivity and vascular endothelial damage. *Nature* 1996; 380: 168-171.

**Oscar Fabio Ramos M., MD.** Profesor Asociado, Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia.

## MUTACIONES SOBRE EL RECEPTOR DE LA LEPTINA Y DIABETES

Investigadores del Howard Hughes Medical Institute y la Universidad de Rockefeller informan en el modelo murino la identificación del locus que codifica para el receptor de la leptina. Los estudios demuestran que este locus

está ubicado en el cromosoma 4 del ratón en la misma región genética que el gen responsable de la diabetes murina. La leptina es un neuropéptido que actúa sobre regiones específicas del hipotálamo y que afecta el comportamiento de alimentación para producir una disminución del peso corporal. Los investigadores demuestran que varias mutaciones generadas por el procesamiento alternativo del RNA del gene para el receptor de la leptina, son responsables del fenotipo diabético en la cepa murina C57BL/ks. Este receptor es una proteína integral de la membrana celular que se expresa tanto en el hipotálamo como en el tejido adiposo y las mutaciones identificadas afectan su región intracitoplasmática, lo que impediría la correcta transmisión de las señales extracelulares hacia segundos mensajeros. En el modelo humano también se ha identificado un locus del gen de la diabetes sobre el brazo corto del cromosoma 1 (1p31) y se cree que corresponda de manera análoga al receptor de la leptina.

**Lee GH, Proenca R, Montez JM, Carroll KM, Darvishzadeh JI, Lee JI, Friedman JM.** Abnormal splicing of the leptin receptor in diabetic mice. *Nature* 1996; 379: 632-634.

**Oscar Fabio Ramos M., MD.** Profesor Asociado, Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia.

### INHIBICIÓN DE LA LEUCEMIA LINFOIDE AGUDA MEDIANTE EL USO DE BLOQUEADORES DE LAS TIROSIN KINASAS

Investigadores de la Universidad de Toronto en Canadá y del Instituto Weizmann en Israel informan los resultados obtenidos *in vitro* e *in vivo* con el uso de bloqueadores de las tirosin kinasas sobre células derivadas de pacientes con leucemia linfóide aguda (LLA). La LLA es el cáncer más común

en la infancia y, a pesar de los avances terapéuticos, un 20% de los casos muestran recaídas y una mala respuesta al tratamiento. Las células de la LLA muestran el fenotipo linfóide pre-B y una marcada fosforilación de varias proteínas intracelulares en los residuos de tirosina. Los autores demuestran que el uso de inhibidores de las tirosin kinasas como el AG-490 bloquean de manera selectiva el crecimiento de las células leucémicas *in vitro* e induce sobre ellas un proceso de muerte celular programada. El compuesto AG-490 inhibe la síntesis de DNA y bloquea la actividad enzimática de la tirosin kinasa Jak-2 en células de LLA pero no de linfocitos estimulados con fitohemaglutininas o de células progenitoras de médula ósea. El compuesto AG-490 en ratones SCID impiden la proliferación y diseminación de células tumorales previamente inyectadas. Estos estudios demuestran que es posible inhibir la proliferación selectiva *in vitro* e *in vivo* de células LLA tipo pre-B mediante el uso de inhibidores de tirosin kinasas.

**Meydan N, Grunberger T, Dadi H, Shahar M, Arpala E.** Inhibition of acute lymphoblastic leukemia by Jak-2 inhibitor. *Nature* 1996; 379: 645-648.

**Oscar Fabio Ramos M., MD.** Profesor Asociado, Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia.

### NEUROFARMACOLOGÍA DEL TABACO

Aunque los efectos del cigarrillo son debidos en parte a la nicotina, otros componentes del humo pueden jugar un papel importante en la patofisiología del tabaquismo. Se conoce desde hace algún tiempo que los fumadores muestran una disminución en los niveles plaquetarios de la enzima Monoamino Oxidasa (MAO). En el tercer número de febrero,

la revista *Nature* publica un trabajo de la Universidad de Stony Brook, en Nueva York, en donde se demuestra que el cerebro de las personas fumadoras también presenta una reducción hasta de un 40% en los niveles de B-MAO. La monoamino oxidasa participa en la biodegradación de monoaminas activas como la dopamina, serotonina, noradrenalina y serotonina. Los autores sugieren que ésta podría ser la razón por la cual los fumadores tienen un menor riesgo de desarrollar la enfermedad de Parkinson ya que los efectos del cigarrillo son comparables a aquellos producidos por el fármaco L-Deprenyl (selegiline). Los autores proponen que una reducción en la actividad de la B-MAO junto con la nicotina puede ser responsables de los efectos adictivos del cigarrillo y quizás los altos niveles de dopamina jueguen también un papel importante en los mecanismos de adicción.

**Fowler JS, Volkow ND, Wang GJ, Pappas N.** Inhibition of monoamine oxidase B in the brains of smokers. *Nature* 1996; 379: 733-736.

**Oscar Fabio Ramos M., MD.** Profesor Asociado, Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia.

### ¿QUÉ HAY DE NUEVO EN CÁNCER BASOCELULAR NO MELANOMA?

#### ETIOPATOGENIA

**Gallagher RP, et al.** Sunlight exposure, pigmentary factors and risk of nonmelanocytic skin cancer. Y basal cell carcinoma. *Arch Dermatol* 1995; 131: 157-163.

Aunque se acepta que el mayor factor de riesgo (del medio ambiente) para desarrollar Ca basocelular es la radiación solar, poca información se tiene acerca de la naturaleza de esta relación.

Los autores aplicaron una encuesta (hecha por entrevistadores entrenados) en 226 hombres con diagnóstico de Ca basocelular y 406 sujetos de control en Alberta, Canadá.

Los resultados fueron sorprendentes, ya que no se encontró asociación entre la exposición solar promedio anual acumulativa (durante el verano) y riesgo de Ca basocelular. Esto contradice los conocimientos actuales. Encontraron un significativo riesgo aumentado de Ca basocelular en los sujetos con exposición al sol (recreacional): incrementado en la niñez y adolescencia (cero a 19 años), aunque una relación inversa en la vida adulta. Esta relación de exposición solar en la niñez fue más pronunciada en los pacientes que al exponerse al sol se quemaron, más que broncearse (o sea, pacientes de piel clara).

En conclusión, la exposición al sol en la infancia y adolescencia puede ser un factor crítico en el establecimiento del riesgo para Ca basocelular en la vida adulta.

-----  
**Goodrich AL, et al.** Malignant melanoma and other second cutaneous malignancies in cutaneous T-Cell lymphoma. The influence of additional therapy after total skin electron beam radiation. *Arch Dermatol* 1995; 131: 432-435.

Existen publicaciones previas que muestran que los pacientes con linfomas cutáneos de células T, tienen un riesgo aumentado de desarrollar Ca basocelular, Ca escamocelular y en algunos informes anecdóticos, melanoma. Se ha postulado que las terapias carcinogénicas (como radiación ionizante, agentes alquilantes) pueden estar asociados al desarrollo de una segunda malignidad cutánea.

Este estudio demuestra que los pacientes que reciben radiación corporal total con electrones y en forma adicional mecloretamina o PUVA sí tienen un

riesgo mayor de desarrollar un segundo primario en piel. No así, los pacientes que reciben en forma adicional radioterapia.

-----  
**Asada M, et al.** Solid basal cell epithelioma possibly originates from the outer root sheath of the hair follicle. *Acta Derm Venereol* (Stockh) 1993; 73: 286-292.

Este estudio es realizado con técnicas de inmunohistoquímica y electroforesis en gel para comparar citokeratinas de células epiteliales de Ca basocelular con epidermis y anexos cutáneos y tratar de determinar el origen de esta neoplasia.

Una de las hipótesis en relación a la célula que da origen al Ca basocelular es que ésta es una célula primitiva, germinativa que se localiza en la capa basal de la epidermis o en las capas más externas de los apéndices cutáneos.

Este estudio confirma que esta célula reside en la porción externa del folículo por debajo del conducto de la glándula sebácea.

### CLÍNICA

**Robinson JK et al.** Socioeconomic status and attitudes of 51 patients with giant basal and squamous cell carcinoma and paired controls. *Arch Dermatol* 1995; 131: 428-431.

En este estudio, los autores encontraron que los tumores gigantes fueron más frecuentes en el cuero cabelludo, en hombres. En relación a los controles, estos pacientes pertenecían a un status socioeconómico más bajo, consultaban menos al médico, estaban menos preocupados por su salud general, su sentimiento de vergüenza por su apariencia era mayor y tenían la creencia de que si el primer tratamiento había fallado era porque no había esperanza.

Las mujeres y aquellos menores de 65 años de ambos sexos estaban más

preocupados por los costos económicos y/o por el tiempo laboral perdido.

-----  
**Snow SN et al.** Metastatic basal cell carcinoma: report of five cases. *Cancer* 1994; 73: 328-335.

Los Ca basocelulares que tienen mayor riesgo de metástasis son aquellos que inicialmente fueron T3, que hacen múltiples recurrencias (difícil manejo).

Este informe y revisión de la literatura permite profundizar en los conceptos previos. Los dos tercios se localizan en pabellón auricular y cuero cabelludo. Carcinomas mayores de 3cm, dan metástasis con una frecuencia del 2%; por lo cual, estos carcinomas deben tener un seguimiento de por lo menos 10 años. Además del morfeiforme y del invasivo, otros patrones histológicos como sólido y quístico también tienen riesgo de dar metástasis.

Nota: no mencionan el basoescamoso.

### HISTOPATOLOGÍA

**Oran Y, et al.** Histologic patterns of basal cell carcinoma based upon patient immunostatus. *Dermatologic Surgery* 1995; 21: 611-614.

Los autores analizaron 112 Ca basocelulares primarios en 77 pacientes inmunocomprometidos y 60 Ca basocelulares primarios en 46 pacientes inmunocomprometidos en forma endógena (diabetes, insuficiencia renal crónica, etc.). Estos resultados se compararon con 488 Ca basocelulares primarios de 318 pacientes inmunocompetentes.

Los pacientes inmunosuprimidos tuvieron un porcentaje menor en el patrón nodular ( $p=0.0038$ ) y un porcentaje mayor de patrón infiltrativo ( $p=0.0002$ ). El mayor porcentaje de patrón infiltrativo se encontró en pacientes alcohólicos.

Los autores concluyen que el estado inmune hay que tenerlo en cuenta para un mejor manejo de los pacientes con Ca basocelular.

-----  
**Lázaro RS et al.** Carcinoma basocelular: factores predictivos de recidiva. *Med Cut I.L.A.* 1995; 23: 183-186.

Los autores compararon 92 Ca basocelulares recidivantes contra 75 Ca basocelulares no recidivantes.

Examinaron varios parámetros clínicos sin encontrar relación con las recidivas. En la histopatología, el patrón infiltrativo sí fue significativo ( $p < 0.001$ ). El estudio mostró además, una clara asociación entre la recidiva y el margen comprometido ( $p < 0.001$ ).

Los autores recomiendan la biopsia previa para una mejor planificación de la cirugía.

-----  
**Niazi ZBM, Lamberty BGH.** Perineural infiltration in basal cell carcinomas. *Br J Plat Surg* 1993; 46: 156-157.

En este estudio 3.355 carcinomas basocelulares fueron tratados. Se encontraron seis pacientes (0.18%) con invasión perineural en carcinomas recurrentes localizados en regiones malares y preauriculares.

Este fenómeno es bastante raro en Ca basocelular. En las cicatrices maduras obligan a exploración con biopsia. La

resonancia nuclear magnética para detectar engrosamiento del nervio correspondiente, podría ayudar.

### MEDIOS DIAGNÓSTICOS

**Wolfgang S et al.** Influence of skin tension and formalin fixation on sonographic measurement of tumor thickness. *J Am Acad Dermatol* 1996; 34: 34-39.

El ultrasonido tiene la gran ventaja de ser método no invasivo y de no ocasionar morbi-mortalidad. En dermatología oncológica es muy útil, pues permite medir el grosor de una neoplasia; conocer el grosor en forma prequirúrgica es muy importante, ya que este es un factor pronóstico. Se ha especulado que el proceso de excisión, fijación en formalina, deshidratación en alcohol, la parafina, pueden causar retracción del tejido y por lo tanto afectar la medida del grosor. En este estudio se compararon los valores obtenidos por histopatología. Los autores demuestran que sí existe una buena correlación entre las medidas de ultrasonido e histopatología tanto para las lesiones melanocíticas como para las lesiones epiteliales.

### TERAPÉUTICA

**Glass LF et al.** Bleomycin-mediated electrochemotherapy of basal cell carcinoma. *J Am Acad Dermatol* 1996; 34: 82-86.

Al parecer, no es la falta de citotoxicidad

la responsable de la poca sensibilidad del Ca basocelular a la quimioterapia sino el poco acceso de los agentes quimioterapéuticos al medio intracelular. Esto motivó a exponer a las células a pulsos de electricidad para incrementar la permeabilidad de membrana y permitir el ingreso de los agentes quimioterapéuticos al medio celular.

Este procedimiento se conoce como "electroporation".

La electroquimioterapia es la combinación entre "electroporation" y quimioterapia convencional.

Los autores trataron dos pacientes con síndrome del carcinoma basocelular nevoide encontrando únicamente respuestas parciales.

Este es el primer informe de electroquimioterapia en Ca basocelular. Futuros estudios con otros medicamentos, o cambiando su forma de administración (intralesional en lugar de sistémico) posiblemente muestren mejores resultados.

**Alvaro Acosta De Hart, MD.** Instructor Asociado, Unidad de Dermatología, Departamento de Medicina Interna, Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia. Hospital San Juan de Dios. Jefe Dermatología, Instituto Nacional de Cancerología.