

NEUROPEPTIDOS EN DERMATOLOGIA

Dra. Ana M. Sáenz*

Sáenz M. A. Neuropeptidos en Dermatología. Derm Venez 1995; 33:109-115

RESUMEN

Los Neuropeptidos son un grupo de moléculas formadas por la unión de diferentes aminoácidos. Son sintetizados por las neuronas, a nivel del cuerpo celular, almacenados en gránulos y transportados hacia las terminaciones nerviosas, vía transporte axonal. Luego de su liberación, no existe reabsorción, por lo que se cree que haya hidrólisis por endo y exopeptidasas con especificidad amplia, localizadas en la superficie celular^(1,2)

Investigaciones los últimos 20 años han demostrado que muchas neuronas centrales y periféricas contienen péptidos y neurotransmisores clásicos⁽³⁾. Así mismo, nervios de la piel contienen neuropeptidos que pueden, junto con los neurotransmisores, regular el dolor, contractilidad de los vasos, secreción de glándulas sudoríparas y transmisión de información sensorial no dolorosa^(1,4).

ABSTRACT

Neuropeptides are a group of molecules formed by joining of several aminoacids. They are synthesized at neuron and cellular body levels, stored in granules and transported to nerve endings through axon transportation. After they are liberated, there is no reabsorption, therefore it is believed there might be hydrolysis by endo and exopeptidases with wide specificity, located on cell surfaces^(1,2)

Studies done during the last 20 years have shown that many central and peripheral neurons contain peptides and classical neurotransmitters⁽³⁾. Also, skin nerves contain neuropeptides which can, together with neurotransmitters, regulate pain, vessel contractibility and sensorial non-painful information transmission^(1,4).

CLASIFICACION

Se han clasificado en un número de familias relacionadas, de acuerdo a las propiedades químicas, fisiológicas, colocalización en las neuronas o productos de genes sencillos relacionados íntimamente⁽⁴⁾.

LAS TAQUININAS

Grupo de neuropeptidos inicialmente caracterizados por sus potentes efectos en el sistema cardiovascular, por hipotensión y relajación del músculo liso⁽⁴⁾.

Su principal función es a nivel de la transmisión sensorial nerviosa, particularmente la nociceptiva, en las fibras C de la piel^(1,2,4). Pertenecen a este grupo:

Sustancia P(SP)

Fue descubierta por Von Euler y Gaddum. Tiene 11 aminoácidos^(3,4).

La inervación con SP en piel, se observa tanto en epidermis como en dermis, siendo más densa en palmas, plantas y axilas. Las fibras inmuno- reactivas siguen hasta las papilas dérmicas y terminan en una malla alrededor de los corpúsculos de Meissner o en terminaciones finas libres donde se especula tengan un rol sensitivo; esto se pone en evidencia al

pretratar piel de cerdo con capsaicina, que depleta los nervios sensitivos de taquininas y péptidos relacionado con el gen de la calcitonina, se reduce la sensibilidad cutánea a irritantes. También se han descrito alrededor de los vasos sanguíneos dérmicos donde se cree regulan el flujo sanguíneo^(1,2,4,5)

Neuroquinina A (Sustancia K)

Las fibras inmunorreactivas se encuentran en terminaciones nerviosas libres en dermis y epidermis de piel digital y palmar, pero en general, no es muy abundante en la piel. Además de cumplir función de neurotransmisor, juega un papel en la respuesta cutánea de inflamación (eritema y habón), seguido por estimulación de

* Médico Dermatólogo.
Servicio de Dermatología
del Hospital Universitario de Caracas

nervios sensitivos, que puede ser inhibido con capsaicina. La inyección intradérmica produce aumento de la permeabilidad vascular, que no es bloqueado por antihistamínicos H1 y H2 en cerdos, y en el hombre parcialmente con h1 y no H2.^(1,4)

La SP es también un estimulador de histamina de los mastocitos no dependiente de IgE y se ha sugerido que ésta y el péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP) actúan directamente en la vasculatura para aumentar la permeabilidad y producir edema (habón) pero indirectamente a través de la histamina.^(4,6)

Las dos taquininas estimulan la síntesis de DNA en cultivo de fibroblastos, queratinocitos y también como mitógenos en la proliferación celular del tejido conectivo en el proceso de cicatrización.^(1,8)

En un estudio reciente, se hace la primera descripción de la intervención de la SP en el crecimiento del pelo, basados en la presencia de terminaciones nerviosas y en el plexo nervioso perifolicular que han mostrado inmunorreactividad a la SP; se observó entonces que en fase anágena, la SP indujo el crecimiento del pelo, lo cual podría explicarse por la inducción de la proliferación de los queratinocitos del folículo piloso.⁽⁹⁾

Las últimas investigaciones han observado que la SP induce la producción de citoquinas por los queratinocitos y leucocitos. Como los mastocitos se encuentran vecinos a las fibras C y células endoteliales de la microvasculatura de piel, pulmón e intestino, también se ha determinado que la SP es capaz de inducir la expresión de TNF- α en mastocitos, dosis dependiente, siendo este hecho selectivo ya que no produjo activación de otras citoquinas como IL-3,4,6.⁽⁶⁾

Péptido relacionado con el gen de calcitonina (CGRP).

Descrito por Amara. Consta de 37 aminoácidos. Es el péptido más abundante en la piel humana. Se localiza con la sustancia P en la piel humana, en papilas dérmicas y terminaciones libres de la piel glabra. Tienen un rol común en la inervación sensitiva cutánea, ya que se encuentra en las fibras C de nervios sensitivos.^(1,2,4)

Es un potente vasodilatador y los nervios inmunorreactivos al mismo se asocian ampliamente a la vasculatura del músculo liso, así como en el área perivascular por lo que pudiera cumplir un papel en la regulación del flujo sanguíneo; es así mismo abundante en la piel de los dedos de manos y pies, interviniendo probablemente, en la nocicepción. Produce al inyectarlo intradérmicamente eritema local y a altas dosis, habón, que a diferencia de la SP, el eritema persiste hasta 12 horas y se inhibe con anestésicos locales y antihistamínicos tópicos, más no los sistémicos.^(1,4,5)

Actúa sinérgicamente en la formación de edema inflamatorio ya que en conjunto con la SP, histamina y bradiquinina, aumenta la acumulación de neutrófilos inducida por mediadores quimiotácticos como leucotrieno B4 y C5a⁽¹⁰⁾. En estudio reciente se evidenció su acción sinérgica con la interleukina 1.⁽¹¹⁾

PEPTIDOS SECRETORIOS

Pertencen a la familia de Glucagon-Secretina. Hay dos:

Péptido Vasoactivo Intestinal (VIP)
Péptido Histidina-Methionina (PHM).
Ambos fueron aislados del tejido intestinal.^(3,4,5)

VIP. Consta de 28 aminoácidos. Se sintetiza del precursor PRO-VIP.

PHM. Consta de 27 aminoácidos.

Ambos tienen una amplia distribución en tejido nervioso central y periférico. Su acción en las glándulas secretorias, caracteriza su acción. Estimulan la actividad de la adenilciclase, produciendo AMPc cíclico que promueve el transporte de agua y electrolitos.^(1,5)

En la piel los nervios que los contienen se encuentran alrededor de las glándulas, ductos, células mioepiteliales de las glándulas ecrinas sudoríparas, especialmente en la axila; igualmente en los segmentos arteriales de plexos profundos y superficiales, y en menor grado, en las glándulas sebáceas y folículos pilosos.^(4,5)

El VIP y el PHM participarían en la producción sudorípara ecrina estimulada por el AMP cíclico, efecto sinérgico con la acetilcolina, que está colocalizada en neuronas post-ganglionares simpáticas que inervan las glándulas sudoríparas. Se necesitan más investigaciones para entender esta interrelación.^(1,4)

También se han observado en la proximidad de los vasos dérmicos por microscopía electrónica probablemente intervengan en la regulación del flujo sanguíneo. Tienen respuesta eritema-habón, pero se cree se deba a la acción de la histamina, ya que el VIP activa directamente al mastocito.^(1,2,4,5)

Neuropéptido Y

Consta de 36 aminoácidos. Derivado del Pro-neuropéptido Y. Coexiste con noradrenalina en nervios simpáticos, alrededor de vasos sanguíneos en los lechos vasculares. Así mis

mo, en plexos dérmicos superficiales y profundos y en glándulas ecrinas sudoríparas. Tienen amplia distribución en el sistema gastrointestinal y el sistema nervioso central y periférico^(1,2,3,4,5)

Tiene diversas funciones, la más caracterizada es la cardiovascular, ya que actúa con la noradrenalina para regular la contractilidad. Se dice que regula el músculo liso vascular en vista de que muchos nervios contienen NPY en la piel, cerca de los plexos. Está ausente en fibras sensitivas^(1,4,5)

Somatostatina

Es un péptido de 14 aminoácidos. Es un potente neuropéptido e inhibidor neuroendocrino suprimiendo la liberación de muchos neuropéptidos y hormonas e impidiendo su acción en los tejidos blancos. En estudios previos se encontró que habían fibras nerviosas inmunorreactivas a somatostatina en mamíferos a nivel de las plantas y nariz, y se pensó que jugaban un papel importante en la sensibilidad de la misma. En humanos más recientemente se encontró subepidérmicamente por algunos autores⁽⁴⁾.

Igual que la SP y la VIP produce liberación de histamina por los mastocitos y respuesta de eritema-habón. El eritema se puede bloquear con capsaicina. Existe un análogo sintético, el Octreotide para suprimir síntomas de tumores neuroendocrinos^(1,4)

Neurotensina

Consta de 13 aminoácidos. Reside en las células neuroendocrinas del intestino. Se han encontrado fibras inmunorreactivas en piel humana alrededor de las arterias de plexos vasculares profundo y superficial, células mioepiteliales, glándulas ecrinas y apocrinas. Al inyectarse intradérmicamente produce eritema y habón pero en menor grado que la SP^(1,4).

ROL DE LOS NEUROPEPTIDOS EN LA INFLAMACION

Existe evidencia de la participación del sistema nervioso periférico en la inflamación desde comienzos de siglo, cuando al estimular directamente fibras nerviosas, había vasodilatación. Este fenómeno que podía abolirse con la administración de anestésicos se llamó reflejo axónico o triple respuesta de Lewis^(1,2).

El efecto de los neuropéptidos va a depender de las células blanco presentes en el tejido. Por ejemplo: el mastocito es uno de los blanco principales dada su venciencia con las fibras nerviosas dérmicas sensitivas, por lo tanto jugarían un papel importante en la inflamación neurogénica. Producen liberación de histamina, proteoglicanos, quimioattractantes y enzimas, así como metabolitos del ácido araquidónico (prostaglandina D2 y leucotrieno C4)^(1,4,12). Los mastocitos pueden ser activados vía inmunoglobulina E o por parte de neuropéptidos, como SP. Se dice que la activación a través de la SP es 15 veces más rápida que con la IgE, e induce, 10 a 20 veces menos secreción de PG-D2 y leucotrieno C4. A diferencia de la IgE que puede activar todos los mastocitos, la SP activa más los de mucosa y tejido conectivo en la rata, pero en el humano, su respuesta es diferente^(1,2,3,4). También el VIP, somatostatina, CGRP, y beta-endorfinas ejercen el mismo efecto⁽⁴⁾

Estudios in vivo demostraron que la SP media el eritema y habón que sigue a la estimulación nerviosa. Colocado intradérmicamente produce eritema 100-400 veces más potente que histamina y se boquea con antihistamínico HI o pretratamiento con sustancia 48/80, EI.

PEPTIDOS NEUROENDOCRINOS

El axis hipotálamo-hipófisis-glándula adrenal es clave en la respuesta al stress y es el prototipo de la coordinación de la información neural a espuestas fisiológicas^(13,14)

La glándula pituitaria se localiza en la silla turca, en la base del cerebro y está conectada al hipotálamo a través del tallo hipofisiario.

La hipófisis anterior posee al menos 5 tipos diferentes de células secretoras cada una con un tipo particular de hormona, cuya liberación depende de péptidos liberadores provenientes del hipotálamo, llamados factores liberadores.

Luego de la liberación, la hormona pituitaria ejerce su acción en un órgano blanco cuyo producto provee inhibición "feed-back".

La célula principal es la corticotropa que produce, procesa y almacena péptidos derivados de la pro-opiomelanocortina (POMC) Sus productos son:

ACTH (adrenocorticotropina).

Opiode Endógeno (B-endorfinas)⁽¹³⁾.

Existen 20 diferentes péptidos neuroendocrinos en células del sistema inmune y éstas median posiblemente roles endocrinos, como auto-crinos y paracrinos, en la fisiología del sistema inmune y neuroendocrino⁽¹⁴⁾. En los últimos 20 años, estudios indican que el stress psicológico puede influenciar las funciones inmunológicas; además se ha evidenciado que los mediadores solubles inmunes pueden lograr acceso y afectar al SNC y posiblemente adaptar ciertos comportamientos durante el curso de alguna enfermedad⁽¹⁵⁾

De este interés ha surgido un área de investigación nueva, interdisciplinaria designada como neuroendocrinoinmunología^(13,14,15)

El stress representa una reacción del cuerpo a estímulos psíquicos, físicos o químicos que perturban el equilibrio fisiológico normal u homeostasis. Sin tomar en cuenta la naturaleza del stress, la ruta final es la estimulación de la secreción adrenocortical con aumento de los glucocorticoides en suero y activación del sistema nervioso simpático con liberación de catecolaminas⁽¹⁴⁾.

El Sistema límbico del SNC, es el sistema central, involucrado en la adaptación de respuestas neuroendocrinas y emocionales, a signos estresantes. Sirve como conexión entre la corteza cerebral y el hipotálamo. Este sistema evalúa estos signos y los compara con experiencias pasadas. El hipotálamo es el brazo eferente del cerebro visceral. Además del control hipotalámico de la secreción de ACTH en respuesta a estímulos estresantes, algunos órganos linfoides primarios tienen control regulatorio a través de esta hormona⁽¹⁴⁾.

Las neurohormonas son aquellas que alcanzan su blanco a través del plasma. Existen receptores específicos para muchos péptidos en el sistema inmune (ACTH, VIP, SP, Prolactina, hormona de crecimiento, catecolaminas, acetilcolina, opiodes tanto en linfocitos, granulocitos, monocitos y plaquetas⁽¹⁴⁾.

Es bien conocido que factores psicológicos precipitan enfermedades. Para entender los mecanismos bioquímicos y anatómicos involucrados, el campo nuevo denominado neuroendocrinoinmunología ha investigado el rol del sistema inmune, endocrino y nervioso. Se conoce actualmente que estos sistemas no son autónomos,

interaccionando en forma compleja. En humanos el stress, además de producir aumento en los niveles de neurohormonas, neurotransmisores autonómicos, afecta igualmente al sistema inmune, con disminución de la actividad de las células asesinas naturales (NK), depresión de la respuesta mitogénica de linfocitos, aumento de la fagocitosis de neutrófilos y activación de la síntesis de Interferon por los linfocitos⁽¹⁶⁾

Existe una completa interacción entre la mente y la piel. Se conoce que el stress exagera dermatosis como la dermatitis atópica, urticaria, alopecia areata, herpes simple, entre otras. El rol de los neuropéptidos como mediadores inmunológicos en el mantenimiento de la urticaria fue planteado al observar que la utilización de capsaicina abolía las reacciones cutáneas⁽¹⁷⁾

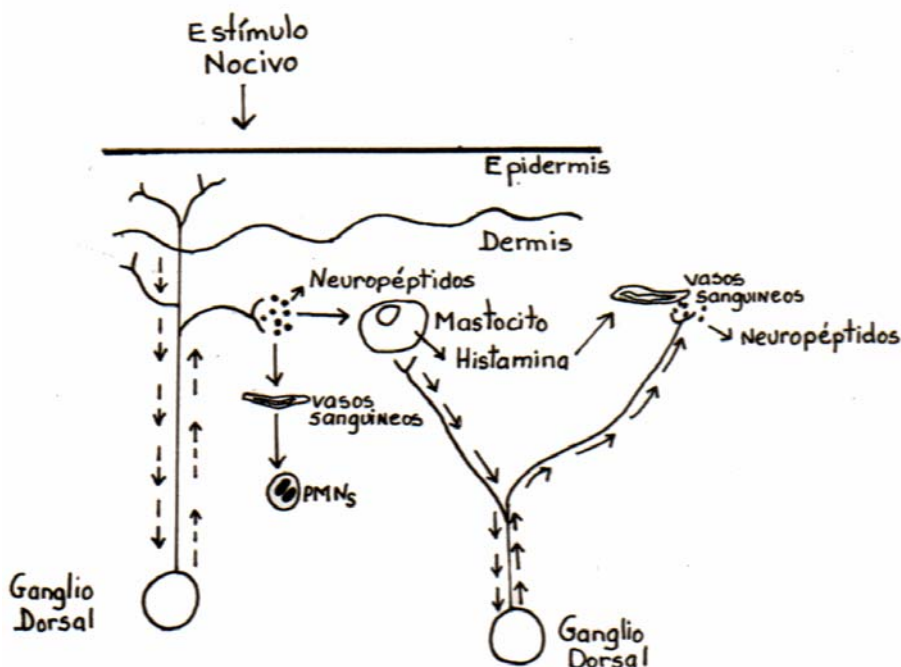
NEUROFISIOLOGIA DEL STRESS

Los receptores cutáneos especializados de la sensibilidad transmiten

señales sensitivas a través de fibras aferentes amielinizadas C del ganglio dorsal y raíz posterior de la médula espinal. Tractos nerviosos ascendentes transmiten la información al tálamo el cual transmite hacia centros más superiores, corticales. Las vías descendentes transmiten la información hacia la médula espinal, resultando en respuesta autonómica periférica. Ej: la sudoración y vasodilatación^(1,2,13,14).

La estimulación de nociceptores cutáneos por estímulos nocivos resulta en la liberación del SP, VIP y CGRP, de las ramas colaterales de nervios sensitivos a través de un mecanismo antidrómico. El resultado es una inflamación neurogénica caracterizada por eritema (vasodilatación) y habón (extravasación de plasma). También se ha observado que la estimulación de nociceptores cutáneos puede causar activación de las vías ascendentes resultando en un aumento de la actividad eléctrica y disminución de los niveles centrales de SP. (Fig.1)^(1,2,14)

Figura 1



La liberación local de neuropéptidos de los nervios sensoriales de la piel, sin embargo, no ha sido cuantificado, en respuesta a estímulos estresantes en animales o humanos. Activación de las áreas corticales por el stress produce liberación de SP de la glándula adrenal por fibras autonómicas descendentes. Ya que algunas de estas fibras inervan interneuronas opioides de la raíz posterior y éstas están conectadas anatómicamente a los nervios que contienen SP de la médula espinal, es posible que los nervios autonómicos descendentes puedan disparar liberación antidrómica de neuropéptidos en piel.^(14,15,16)

NEUROPEPTIDOS Y DERMATOSIS

Psoriasis

Farber fue el primero en postular que la SP podría tener un rol en la patogénesis de la psoriasis. El señalaba que la simetría de las lesiones, su exacerbación con el stress y la remisión después de la sección de nervios periféricos, eran factores relacionados directamente con el sistema nervioso. El postuló que la liberación de las SP inducía la degranulación del mastocito así como vasodilatación, que producirían una cascada de eventos, que generarían los cambios observados en la misma. Las bases que sustentan esta teoría son la activación de la proliferación de queratinocitos por las taquininas así como el aumento en la IL-1 de queratinocitos así como en la modulación de la respuesta inmune.^(17,18,19,20)

Berstein también aplicando capsaicina tópica en un estudio controlado, causó mejoría significativa en psoriasis severa y moderada; sin embargo, producía quemaduras, prurito siendo intolerable como terapia de rutina. En los pacientes psoriáticos también se han encontrado niveles aumentados de SP y VIP, aunque en pacientes con eritrodermia psoriá-

tica, eran valores normales. Lo que se ha planteado en los últimos estudios es que la acción de varios neuropéptidos actuando sinérgicamente, sean los responsables de la enfermedad⁽²¹⁾.

Heridas. Cicatrización

Es común en la práctica médica, el prurito durante el período de reepitelización de las heridas; ya que la SP es un péptido vasoactivo y produce prurito, se investigó la inmunorreactividad de la SP en fibras nerviosas de piel expuestas a quemadura. Se observó que a las 48 horas, desaparecía la inmunorreactividad, por lo que ocurría una denervación sensorial. Luego de 48 horas, post-quemadura se regeneraban los vasos sanguíneos y conjuntamente la SP. El prurito se explica por el aumento temporal de fibras SP que se apreciaba en máximo a las 2 semanas⁽¹²⁾.

Enfermedad de Hansen

Existe una publicación ampliamente conocida, fue el estudio con mayor número de casos estudiados, se evaluó la inmunorreactividad de neuropéptidos en biopsias de lesiones de lepra de las diferentes formas clínicas de la misma. En relación con la reactividad a neurofilamentos en la lepra indeterminada hubo positividad en los 14 casos, en 33/43 de lepra lepromatosa y sólo en 15/33 de lepra tuberculoide. La inmunorreactividad a neuropéptidos sólo se vio en 2 de los 14 casos de lepra indeterminada y ausente en las otras. Esta desaparición temprana puede tener un valor diagnóstico significativo. Como es bien conocido en todos los tipos de lepra hay una disminución o ausencia de neuropéptidos. El grado de reducción va de acuerdo al tipo clínico de la enfermedad ya que inicialmente el micobacterium se localiza en las fibras amielinizadas⁽²²⁾

En estos pacientes sabemos que hay falla en la triple respuesta por dis-

minución de la SP y CGRP. Se ha encontrado que el VIP está más disminuido en la lepra indeterminada⁽²²⁾

Existe un reporte sobre 3 casos de pacientes con prurito crónico y sensación desagradable en piel de área acral que al realizarles estudios de inmunofluorescencia para detección de neuropéptidos, determinaron que existía aumento de la reactividad de SP, VIP y CGRP. Denominaron esta nueva entidad como disestesia acral neuropeptidérgica⁽²³⁾.

Dermatitis Atópica

Existen estudios que han evidenciado una disminución de la SP y aumento del VIP en estos pacientes. En vista de que éstos están en franca oposición dinámica en relación al efecto inmunomodulador, se cree que este desbalance sea la causa de la defectuosa respuesta inmunológica. En contraste con la SP que es estimuladora de queratinocitos y producción de citoquinas, el VIP es inhibidor de linfocitos y de la actividad de los "natural killer", por lo que se generaría una respuesta cutánea vasoactiva con aumento del prurito con agentes como lana y desbalance de la respuesta TH1-TH2.⁽²⁴⁾

Insuficiencia Renal Crónica

Como es bien conocido en la práctica, el prurito es la molestia más frecuentemente observada en estos pacientes. Se han tratado de incriminar diferentes agentes como causales del mismo, como xerosis, hiperparatiroidismo, desbalance iónico, proliferación de mastocito con liberación de histamina. Se ha sugerido la mediación neuropeptidérgica como un probable factor involucrado en el mismo; sin embargo, en este estudio se evidenció una disminución de los neurofilamentos lo que explicaría la neuropatía observada en estos casos más no el prurito⁽²⁵⁾.

Cicatrices Hipertróficas

Es bien conocido el disconfort que producen las cicatrices hipertróficas sobre todo prurito e hipersensibilidad. En este estudio se evaluó la presencia de neuropéptidos en cicatrices hipertróficas y eutróficas así como piel sana. Se encontró un aumento en el número de fibras nerviosas conteniendo neuropéptidos en las cicatrices eutróficas, sobre todo SP y CGRP. También se apreció un aumento en la densidad de los nervios. NPY, VIP, SP, CGRP también se observó en la dermis profunda alrededor de glándulas sudoríparas y vasos lo que confirma el hecho de que pudieran tener un efecto neurotransmisor o neuromodulador del flujo sanguíneo y la sudoración. Esto plantearía la utilización de antagonistas SP para las cicatrices hipertróficas⁽²⁶⁾

Eczema e Hiperhidrosis

En este estudio se observó que el VIP estaba aumentado en eczema. En cuanto hiperhidrosis el VIP no varió con relación a piel axilar normal por lo que se cree que el defecto se encuentra a nivel del recambio local del neuropéptido⁽²⁷⁾.

Prurigo Nodular

Se evidenció a nivel de la piel lesionada un aumento en la innervación sensitiva por la presencia de CGRP y SP estadísticamente significativa con respecto a la piel perilesional. Esto pudiera explicar el prurito a través de la activación de los mastocitos por la SP y CGRP con la consecuente liberación de histamina. Además la SP estimula queratinocitos y aumenta los fibroblastos^(28,29)

Dermatitis de Contacto

Se encontró que los neuropéptidos SP y CGRP aumentan la extravasación de plasma independientemente de la patogénesis de la inflamación y pudieran ser sustancias primarias para la acción de otros mediadores tanto en la dermatitis de contacto irritativa-

como alérgica. La CGRP aumenta el proceso de sensibilización y es capaz de penetrar la piel intacta (30).

Vitiligo

La influencia de los neuropéptidos en el vitiligo viene postulada con la teoría neuronal como probable etiología de la enfermedad y ésta a su vez está basada en los siguientes parámetros: la distribución en dermatomas de las lesiones, la simetría, la desaparición del vitiligo en pacientes con mielitis transversa, neuropatía periférica; así mismo, posterior a los trasplantes de piel pigmentada se ha observado que la pigmentación se inicia luego de la reinervación. Igualmente en el vitiligo segmentario hay hipotonía adrenérgica en etapas tempranas. En animales de experimentación la estimulación alfa genera despigmentación por aumento y estimulación de los melanosomas. Histológicamente existe cercanía entre las fibras nerviosas y melanocitos de pacientes con vitiligo⁽³¹⁾

En este estudio se evidenció aumento del NPY alrededor de vasos y en dermis de piel marginal del vitiligo. El VII^l ligeramente aumentado alrededor de las glándulas sudoríparas ecrinas y dermis reticular. Con respecto a SP y CGRP no hubo diferencias. Se especula que los neuropéptidos sean liberados por estímulos exógenos o endógenos iniciándose una cascada de reacciones incluyendo la intervención del sistema inmune lo que conlleva a la destrucción de los melanocitos. Se ha encontrado en el vitiligo aumento de la Met-enkefalina y B-endorfinas correlacionado con la actividad de la enfermedad. El stress psicológico aumenta los niveles de hormonas neuroendocrinas y neurotransmisores autonómicos, afecta al sistema inmune, activa regiones específicas cerebrales ricas en SP. Los nervios autonómicos descendentes pueden liberar en forma antidrómica neuropéptidos en piel. Este

estudio brinda soporte histoquímico a las observaciones clínicas que llevan a plantearse la teoría neural del vitiligo y sugiere que los neuropéptidos tengan un rol neuroinmuno-modulador en la patogénesis del mismo⁽³¹⁾.

Fenómeno de Raynaud

Ya que el CGRP es un potente vasodilatador y cuya acción es más duradera que la SP, se comparó la utilización de estos neuropéptidos en el Fenómeno de Raynaud evidenciándose que la CGRP puede ser útil en el tratamiento de este fenómeno, especialmente en aquellos casos severos donde existe perfusión periférica crítica⁽³²⁾.

CONCLUSION

Existe un nuevo campo, la neuroendocrinoinmunología, que engloba todo este conjunto de neuropéptidos, neurohormonas, que explicará más ampliamente en el futuro, la fisiopatología de infinidad de dermatosis hasta ahora desconocida.

BIBLIOGRAFIA

1. Tausk, F., Christian, E., Johanson, D., Milgran, S.: Neurobiology of the Skin in: Fitzpatrick T. Eisen A., Wolff K., Freedberg I., Frank K. Dermatology in General Medicine. New York. McGraw-Hill. 1994. 4th ed. p: 396-404.2.
2. Ebling, F., Eady, R., Leigh, I.: Anatomy and Organization of Human Skin. in: Champion R., Burton J., Ebling F. Textbook of Dermatology. London. Blackwell Scientific Publications. 1992. 5th. ed. p: 49-123.
3. Krieger, D.: Brain Peptides: What, Where and Why? Science 1983; 22:975-86.
4. Eady, D.J.: Neuropeptides in the Human Skin. Acta Derm Venereol (Stockh) 1987; 67:185-92.
5. Wallengren, J. Ekman, R. Sundler, F.: Occurrence and Distribution of Neuropeptides in the Human Skin. Acta Derm Venereol (Stockh) 1987; 67:185-92.
6. Ansel, J. Brown, J. Payan, D. Brown, M.: Substance P Selectively Activates TNF- α Gene Expression in Murine Mast Cell. J Immunol 1993; 150: 4478-85.
7. Kahler, C. Sitte, B. Reinisch, N., Widemann, C.: Stimulation of the chemotactic migration of human fibroblasts by substance P. Eur J Pharmacol 1993; 249: 281-6.

8. Rabier, M. Farber, E. Wilkinson, D.: Neuropeptides Modulate Leukotriene B4 Mitogenicity Toward Cultured Human Keratinocytes. *J Invest Dermatol* 1993; 100: 132-6.
9. Paus, R. Heinzelman, T. Schultz, K. Fukert, J. Fechner, K. Czrnetzki, B.: Hair Growth Induction by Substance P. *Eur J. Pharmacol* 1993; 249: 281-6.
10. Donnerer, J. Shuligoi, R. Stein, C. Increased content and transport of substance P and Calcitonin Gene-related peptide in sensory nerves innervating inflamed tissue: Evidence for a regulatory function of nerve growth factor in vivo. *Neuroscience* 1992; 49(3):693-8.
11. Buckley, T.L. Brain, S.D. Collins, P.D. Williams, T.J.: Inflammatory edema induced by interactions between IL-1 and the neuropeptide Calcitonin Gene-related peptide. *J Immunol* 1991; 146(10): 3424-3430.
12. Kishimoto, S.: The regeneration of Substance P-Containing nerve Fibers in the Process of Burn Wound Healing in the Guinea Pig. *J Invest dermatol* 1984; 83: 219-23.
13. Slominski, A. Paus, R. Wortsman, J.: On the potential role of proopiomelanortin in skin physiology and pathology. *Mol Cell Endocrinol* 1993; 93: C1-C6.
14. Blalock, I.E.: The syntax of immune-neuroendocrine communication. *Immunol Today* 1994; 15(11): 504-10.
15. Khansari, D. Murgo, A. Faith, R.: Effects of Stress on the immune system. *Immunol Today* 1990; 11(5):170-5
16. Ottaway, C. Husband, A.: The influence of neuroendocrine pathway on lymphocyte migration. *Immunol Today* 1994; 15(11): 511-17.
17. Farber, E. Lanigan, S. Rein, G.: The role of Psychoneuroimmunology in the pathogenesis of psoriasis. *Cutis* 1990; 16:314-322.
18. Glinski, W. Brodecka, H. Glinska-Ferenz, M. Kowalski, D.: Neuropeptides in Psoriasis: Possible role of Beta-endorphin in the pathomechanism of the disease. *Int J Dermatol* 1994; 33(5): 356-60.
19. Farber, E. Rein, G. Lanigan, S.: Stress and Psoriasis. *Int J. Dermatol* 1991; 30(1): 8-12.
20. Eady, D.J.: Neuropeptides in Psoriasis: An immunocytochemical and radioimmunoassay study. *J Invest Dermatol* 1991; 96:434-8.
21. Pincelli, C. Fantini, F. Romualdi, P. Sevigani, C. Lesa, G. Benassi, L. et al.: Substance P is Diminished and Vasoactive Intestinal Peptide is augmented in Psoriatic lesions and these Peptides exert disparate effects on the Proliferation of Cultured Human Keratinocytes. *J Invest Dermatol* 1992; 98:241-7.
22. Karanth, S. Springall, D. Lucas, S. Levy, D. Ashby, P. Levene, M. Polak, J.: Changes in nerves and Neuropeptides in skin from 100 leprosy patients investigated by Immunocytochemistry. *J Pathol* 1989; 157: 15-26.
23. Lotti, T. Tsampau, D. Teofoli, P. Bend, M. Ghersetich I. Dahm, M. et al.: Neuropeptidergic acral dysesthesia: A new entity. *Int J Dermatol* 1993; 32(3): 198-9.
24. Cooper, K.: Atopic Dermatitis: Recent Trends in Pathogenesis and Therapy. *J Invest Dermatol* 1994; 102: 128-37.
25. Fantini, F. Baraldi, A. Sevigani, C. Spattini, A. Pincelli, C. Giannetti, A.: Cutaneous Innervation in Chronic Renal Failure Patients. *Act Derm Venereol (Stockh)* 1992; 72: 102-5.
26. Crowe, R. Parkhouse, N. McGrouther, D. Burnstock, G.: Neuropeptide-containing nerves in painful hypertrophic human scar tissue. *Br J Dermatol* 1994; 130: 444-52.
27. Anand, P. Springall, D. Blank M. Sellu, D. Polak, J. Bloom, S.: Neuropeptides in skin disease: Increased VIP in eczema and psoriasis but not axillary hyperhidrosis. *Br J Dermatol* 1991; 124: 547-9.
28. Abadia-Molina, F. Tercedor, I.: Implicaciones patogénicas de los neuropéptidos en el prurigo nodular. *Piel*. 1993; 8:218-9.
29. Abadia-Molina, F. Burrows, N. Russell-Jones, R. Terenghi, G. Polak, J.: Increased sensory neuropeptides in nodular prurigo: a quantitative immunohistochemical analysis. *Br J Dermatol* 1992; 127: 344-51.
30. Gutwald, J. Goebeler, M. Sorg, C.: Neuropeptides enhanced Irritant and Allergic Contact Dermatitis. *J Invest Dermatol* 1991; 96: 695-8.
31. Abadie, M. Senior, H. Bleehen, S. Gawkrödger, D.: Neuropeptides and neuronal marker studies in vitiligo. *Br J Dermatol* 1994; 131:16-5.
32. Bunker, C. Foreman, J. Dowd, P.: Digital Cutaneous Vascular Responed to Histamine and Neuropeptides in Raynaud's Phenomenon. *J Invest Dermatol* 1991; 96:314-7.

Shigeruko, L., Takako, T., Fujin, O. *Arch Dermatol*, 1995, 131:399-401.

“Treatment of Chromomycosis with Oral High-Dose Amphotericin B”

Paciente masculino de 54 años de edad, que notó una erupción en la porción superior de abdomen de crecimiento lento teniendo una configuración creciente, arciforme que aumenta de tamaño formando un patrón anular. Así mismo, aparece otra lesión de la misma característica en región umbilical. Se realizaron estudios histopatológicos y clínicos concluyéndose que se trata de la Cromomycosis (*Fonsecae Pedrosoi*). El tratamiento se realizó con Anfotericina B oral 300 mg/día que fue aumentándose cada dos semanas hasta llegar a un total de 2.400 mg/día

Las lesiones en piel a los dos meses curaron y se continúa el tratamiento hasta cumplir un año con excelente evolución. No hubo recurrencia al año siguiente.

Ficha presentada por el Dr. Ricardo Castillo P.