

Ingrés d'Acadèmics corresponents

50 ANYS DE DERMATOLOGIA. OBLIDAR I APRENDRE

Antoni Castells i Rodellas

Acadèmic corresponent.

L'objecte és exposar unes quantes de les impressions personals i limitades a la Dermatologia que he viscut en el meu recorregut professional, en cap manera volen ser ni són exhaustives però relacionades en tot quan vaig tenir que aprendre finalitzada la carrera per posar al dia els coneixements i actituds i mantenir actualitzada la professió, la docència i la recerca lo qual condiciona una dinàmica tot fent balanceig entre allò que em calia aprendre i tot el que vaig haver d'anar oblidant.

Vaig néixer a Manlleu (Osona) el 21 de Juny de l'any 1935, després de cursar el batxillerat a Manlleu i Barcelona, decidí estudiar Medicina a la capital catalana. En 1953 era habitual que en totes les aules, el primer seient de la dreta estava pintat de negre fent al·lusió al "estudiante caído", en aquell temps fins i tot ho trobàvem quasi normal, avui forma part d'un record inherent d'aquella època. Una bona part de la carrera la vaig cursar al Hospital de Santa Maria del Mar, conegut com d'Infecciosos i ara Hospital del Mar, en qualitat d'estudiant intern. A més dels Professors de la Facultat vaig tenir a nivell personal uns mestres, els metges de guàrdia, que residien a l'Hospital, em vaig beneficiar de la seva amistat, de l'ajut en l'estudi i la contribució d'una manera específica i especial a la meva formació clínica.

Finalitzats els estudis de Medicina, vaig matricular-me a l'Escola professional que dirigia el Prof. Joaquim Piñol. Em va proposar una Tesis doctoral sobre les al·lèrgies cutànies a medicaments, lo qual va ser motiu de tenir que emprendre una formació en Immunologia i iniciar-me en les noves tècniques de recerca.

En 1942 Coons, identifica pneumococs tissulars mitjançant anticossos marcats amb un fluorocrom, és a dir un conjugat, que es fa visible amb llum ultraviolada. Uns anys més tard, en el 1964, Beutner i Jordon utilitzant aquest procediment, fan la descoberta, en malalts de Pèmfing, d'anticossos dirigits contra queratinòcits. Aquesta tècnica és l'anomenada Immunofluorescència directa (IFD). Per l'estudi dels anticossos circulants de la sang es parla de la Immunofluorescència indirecta (IFI). Cal utilitzar un suport biològic el qual es banya amb el sèrum problema per que s'hi fixin els anticossos i s'hi aplica el conjugat que els posa de manifest. Es va discutir quin suport biològic calia utilitzar per poder homologar els resultats, els americans felen servir esòfag de mico, a Europa (i encara més per a nosaltres) era molt difícil d'obtenir, per lo tant i

seguint indicacions de l'escola francesa, fèiem servir llavi de conill el qual tenia l'avantatge de presentar pell normal, semimucosa, mucosa i alguns annexes.

En l'estudi dels anticossos antinuclears va succeir un fenomen semblant, no es disposava tampoc de suports biològics idonis, havíem fet servir empremtes de tumors de diferent origen i més endavant fetge de ratolí. El Prof. Thivolet, de Lyon, ens va comunicar que el protozou *Trypanosoma gambiense* responsable de la malaltia de la son, era molt útil tota vegada que disposava de dos nuclis el macro i el micronucli, però altament perillós. Al no poder ser cultivat "in vitro" ens va proporcionar la soca del protozou. Al cap d'un any, més o menys varem substituir-lo per un altre protozou no perillós la *Crithidia luciliae*.

Llavors es coneixien dos tipus fonamentals de limfòcits, aquells que havien estat processats al Timus, dits limfòcits "T" i els anomenats limfòcits "B" que ho havien estat en la Bursa de Fabricius en les aus i en el moll de l'os en els mamífers. Makela el 1975 observa que en la superfície dels limfòcits T, s'hi adhireixen hematies de xai i formen les dites rosetes, en canvi els limfòcits B mostren immunoglobulines fixades sobre la membrana de la cèl·lula que es detecten per IFD. En 1977 Thivolet, aconsegueix un anticòs policlonal antitimus que li permet marcar els limfòcits T.

En uns experiments refinats, Landsteiner i Chase el 1941 aconsegueixen injectant cèl·lules, transferir immunitat retardada d'un animal sensibilitzat a un altra verge. Més endavant Lawrence (1970) demostra que els extractes leucocitaris contenen un factor, el de transferència, el qual activa als limfòcits tant "in vitro" com a "in vivo."

Praustnitz i Küstner en 1921 havien posat a punt en el viu, una tècnica per l'estudi de les al·lèrgies "in vivo", la Transferència passiva. Aquesta prova consistia en extreure sèrum problema del malalt i transferir-lo per via intradèrmica a qualsevol persona sana. A les 24 - 48 hores damunt de la pàpula s'injectava el possible antigen. En el cas de positivitat, a les poques hores aflorava un edema envoltat per un eritema que s'acompanyava de pruíja. La responsable de la reacció era la denominada "reagina" termolàbil, que Ishizaka en 1967 va identificar com l'Immunoglobulina E.

Per l'examen de la immunitat cel·lular "in vivo" s'utilitzaven i es segueixen practicant, les reaccions intradèrmiques amb diferents

antígens, sovint extractes d'èssers vius com la Candidina, BCG i d'altres. Un segon procediment era comprovar si s'aconseguia sensibilitzar amb contactants com el Dinitroclorobenzè (DNCB). En malalts de Leprosi, l'abolició progressiva de la immunitat començava per una negativització a la prova de la lepromina (intradermoreacció d'un extracte de nòdul leprós ric en bacils) i a mesura que la malaltia avançava, es mantenia la secreció d'anticossos però progressivament s'afectava la immunitat cel·lular negativitzant-se les respostes a la major part d'antígens comuns. En aquests malalts, per valorar la gravetat de l'estat immunitari, al no disposar d'una prova millor, s'extreia mitjançant un "punch" un fragment de 2-4 mm de pell d'un donador en bona salut, per implantar-lo sobre la pell del malalt a estudiar. Si la immunitat restava conservada es rebutjava, sinó es mantenia adherit durant molt de temps. Ja hem abandonat i oblidat aquestes proves que en el seu temps varen ser molt útils.

L'estimulació dels limfòcits provoca un alliberament de molècules amb gran activitat biològica que denominàvem Factors, identificats i més o menys purificats els vàrem aprofitar per estudis "in vitro", per mesurar la capacitat de resposta immunitària general i a diferents antígens. Avui s'agrupen en apartats com el de les citosines o interleuquines de les quals se'n coneixen quasi una trentena d'elles.

En els anys 60 s'havien descrit algunes immunodeficiències com les de Di Georgi, Glanzman i Nezelof-Allibone la majoria de les quals tenien una marcada expressió en la pell en forma d'infeccions bacterianes, de llevats i de fongs, no disposàvem de cap tractament efectiu, però al tenir notícia dels estudis de Lawrence, vàrem obtenir el Factor de transferència a partir de leucòcits de donadors sans que fragmentàvem congelant-los i descongelant-los, unes 10 vegades. Vàrem injectar el lisat a un malalt amb un immunodèficit greu i avançat, el resultat va ser molt pobre i escadusser.

Boss (1987) descriu com sistema immunitari de la pell el "skin immuni system" (SIS), on s'integren diferents cèl·lules i entre elles unes dendrítiques i enigmàtiques que Langerhans va observar a l'epidermis i que suposadament tenien un origen neural, després es varen interpretar com a melanòcits envellits travessant l'epidermis per ser eliminats a l'exterior i finalment se sap que són cèl·lules dendrítiques de nissaga macrofàgica les quals reconeixen estructures i molècules foranes.

Cap els anys 70 l'avenç de les ciències bàsiques proporciona una gran embranzida per la recerca en general. Així Milstein i Köhler obtenen híbrids que segreguen anticossos monoclonals, Dausset descriu el sistema HLA de transplantament i Müllis posa a punt la tècnica d'amplificació de l'ADN amb la reacció de la polimerasa termostable (PCR). Tots ells varen ser molt útils en la recerca.

Pel diagnòstic de la Sífilis l'any 1949 s'havia posat a punt un anàlisi molt sensible i específic, el test de Nelson i Mayer o d'immobilització del Treponema. El microorganisme no es pot cultivar "in vitro" i calia mantenir la soca injectant-la en testicles de

conill on es reproduïen. Al posar-lo en contacte amb una dilució del sèrum problema, si era positiu es deixava de moure. Cada any pels mesos d'estiu solia perdre's la soca. S'acusava a la calor i el Prof. Piñol va fer instal·lar aire condicionat en l'animalari, però malgrat tot seguia desapareixent. Al final es va donar la culpa al mosso suplent doncs quan estava de vacances el cuidador, en comptes de alimentar-los amb herba, ho feia amb pinso (que contenia antibiòtics). Amb el temps va deixar de fer-se substituït per altres proves més sensibles i específiques.

Les publicacions de noves entitats i síndromes durant els 50 anys han estat nombroses i importants, impossible de descriure-les totes, però n'hi haurà prou esmentar les Síndromes de: Sweet, Sneddon, Bazex, Wells, Immunodeficiència humana, antifosfolípids i altres. Les hipòtesis sobre la fisiopatologia canvien segons els avenços clínics, cosa que repercuteix en la terapèutica, així en la Rosàcia substituïem els tractaments segons les nocions del moment. En els anys 60 formulàvem unes gotes d'àcid clorhídric diluït sospitant que patien una hipoclorhidria. Uns anys mes tard es va responsabilitzar al paràsit fol·licular "*Demodex folliculorum*" millorant en part per el Metronidazol. Empíricament es va veure que les tetraciclins tenien un efecte beneficiós, també es va implicar el bacil gàstric "*Helicobacter pylori*". Es possible que tingui un fonament genètic al afectar preponderantment l'ètnia cèltica.

Es coneixia l'Eritema necròtic migratori i l'Acrodermatitis crònica atrofica, dues dermatosis ben diferenciades, sorprenia el fet de que l'atrofia millorés amb antibiòtics. A Europa amb el temps es va comprovar que guardava una relació amb la Malaltia de Lyme, de la qual la primera fase cursava amb l'eritema situat en el punt d'inoculació de la Borrelia per la picadura d'un *Ixodes*. Si no s'aplicava un tractament antibiòtic al cap d'uns anys solia iniciar-se en un segon cicle l'atrofia cutània seguint un progrés en períodes d'una manera similar a la de la Sífilis. D'aquí s'explica la milloria amb els antibiòtics.

S'obre una nova etapa de formació clínica quan en les consultes ens arriben per ser atesos malalts que ens venen d'altres contrades i continents, amb la pell de matís diferent a la nostra i sobre la qual contemplem unes lesions elementals modificades pel color i per la textura cutània, teníem que reconèixer-les comparant-les amb aquelles clàssiques que havíem estudiat i vist fins ara. Però no tot queda aquí, alguns dels malalts són portadors de dermatosis foranes, parasitàries, fúngiques i algunes desconegudes per nosaltres i que solament teníem notícia per llibres i publicacions, però que mai les havíem ni vist ni diagnosticat ni tractat. No varem tenir cap altre remei que estudiar-les i a mesura d'anar veient més i més malalts, acostumar-nos al seu aspecte. Hem hagut d'incorporar noves dades clíniques i usar noves terapèutiques per tal de poder tractar-les correctament. D'altra banda s'hi afegeix la dificultat per realitzar un historial clínic correcte, curós i adient per raó del desconeixement de l'idioma i per la idiosincràsia d'aquestes noves poblacions.

Finsen el 1895, va iniciar la fototeràpia quan va tractar amb llum d'arc voltaic a pacients amb Lupus vulgar. Fitzpatrick va perfilar i classificar el color de la pell humana en sis tipus diferents, que van des de l'albinisme (Tipus I) fins a la pell negra (Tipus VI) establint una base valuosa per l'estudi clínic que permet interpretar millor els efectes de la llum sobre la pell i les seves conseqüències, la Fotobiologia, avui forma un cos doctrinal important dintre la Dermatologia.

Buscant una aplicació pràctica, el Prof. Piñol va fer construir un aparell dit "monocromador" el qual ocupava tota una habitació i que consistia en una font de llum, crec que fotovoltaica, un feix de la qual travessava un prisma desfilant-se i mitjançant una esletxa es projectaven els diferents colors, per separat, sobre la pell del dors del malalt per veure els seus efectes i determinar el que s'entén com a "Mínima dosis eritematosa" (MED), és a dir la quantitat més petita d'energia mesurada en "joules" que administrada sobre la pell és capaç de provocar un eritema. La recerca en aquest camp dona a conèixer els mecanismes i l'expressió de la Fotoensibilitat i els efectes d'immunosupressió. S'impulsa la fototeràpia, es fabriquen cabines amb radiació ultraviolada A i B que amb l'ajut d'un fototòxic, s'aconsegueixen resultats força satisfactoris en la teràpia d'algunes dermatosis.

S'aprofiten els efectes fototòxics dels precursors de les Porfirines per l'anomenada Teràpia fotodinàmica, un sistema molt adequat i útil pel tractament del precàncer cutani.

Pel diagnòstic i pronòstic d'alguns tumors pigmentaris, es dissenyen i es posen a punt aparells homologats i equipats amb llum polaritzada i vidres d'augment que permeten caracteritzar els diferents patrons de benignitat i/o de malignitat. Es tracta de l'Epiluminiscència, que juntament amb el desenvolupament de la Microscòpia confocal aporten dades interessants per analitzar algunes característiques tumorals, el que estalvia l'extirpació indiscriminada i les corresponents cicatrius pel malalt.

La Farmacologia proporciona nous medicaments en tant que se'n retiren d'altres, amb la seva repercussió en la formulació magistral. La legislació regula i limita la incorporació d'alguns elements com succeeix amb els mercurials.

Els arsenicals, un tractament heretat de molts anys abans, (als anys 70 el seu ús era relativament freqüent), es formulaven com Licor de Fowler, s'administraven a gotes i estava indicat com a medicament en diferents dermatosis. Avui està terminantment prohibit pels seus efectes oncogènics.

En els anys 70 la implicació de la Fosfodiesterasa i l'AMPc' en la fisiopatologia de la Dermatitis atòpica encaminaren a Kaplan a tractar a malalts aplicant Cafeïna en un vehicle tòpic. També nosaltres varem voler provar-ho i formulàvem la Cafeïna amb un excipient idoni, però els resultats mai varen superar als obtinguts amb la Hidrocortisona, el que va motivar el seu abandó.

A la meua estada a València, es va proposar al Dr. José Terencio de las Aguas, Director de la Leprosèria de Fontilles, un assaig clínic

en malalts de lepra lepromatosa amb un pentapèptid, la Timopoyetina pentapèptid (TP5), que es creia que esperonava la immunitat retardada. Controlàvem el percentatge de limfòcits T circulants mitjançant anticossos monoclonals, els OKT3, OKT4 i OKT8 i la repetició d'intradermoreaccions a diferents antígens. Al cap de dos anys gairebé no s'havien modificat els paràmetres dels limfòcits i continuaven essent negatives les intradermoreaccions. Només es va aconseguir una elevació de la Proteïna C reactiva.

Es va estudiar la participació de la immunitat en la aturada del creixement i disseminació de tumors i més en concret en el Melanoma maligne, es va intentar estimular-la, sensibilitzant al malalt amb DNCB, i dipositant-lo en la superfície del tumor i escarificant-lo. S'originava una resposta inflamatòria i immune més o menys violenta però gairebé mai s'aconseguia fer-lo desaparèixer. Es va substituir el DNCB pel BCG aplicant-lo directament sobre el tumor o les seves metàstasis cutànies, amb resultats semblants. Per promoure una resposta immunitària general, es feien amb BCG, escarificacions de la pell d'un metre lineal però al no assolir deturar l'avanç del tumor i amb el perill de patir granulomes hepàtics, es varen abandonar.

Els coneixements i estudis sobre la farmacologia de la immunoreactivitat posen a disposició del clínic medicaments que podríem anomenar immunomoduladors. Cal remarcar aquells que per administració tòpica influeixen sobre la Calcineurina. Aquesta junt amb la Calmodulina regula la funció del NF-kB que s'encarrega de secretar citosines molt actives. D'entre els inhibidors cal destacar: Ciclosporina A, Tacrolimus i Pimecrolimus indicats en la Psoriasis, Dermatitis atòpica i d'altres i dintre dels estimulants l'Imiquimod que aviva l'activitat dels limfòcits citotòxics, profitosa en la cura de condilomes acuminats i d'alguns epitelïomes. Amb l'Interferon, com activador dels limfòcits NK, s'han medicat malalts amb alguns epitelïomes basocel·lulars amb resultats ambigus. Les immunoglobulines per via endovenosa participen en la regulació de la síntesi i producció d'autoanticossos, en la interferència de receptors com els del complement i en la restauració del balanç TH1/TH2.

No podríem imaginar-nos quan treballàrem amb anticossos monoclonals en recerca i en diagnòstic, que amb el temps es convertirien en armes terapèutiques. Uns primers assaigs, tímids, amb antilimfòcits CD4 i CD20 aconseguiren una millora efímera en malalts de Psoriasis. Avui es disposa d'un bon nombre i varietat d'anticossos dels quals els més significatius van dirigits contra el Factor de necrosis tumoral (TNF).

L'esplet que ha fet el món dels antibiòtics i antifúngics durant aquests anys ha estat extraordinari. Coneixíem la Penicil·lina, l'Eritromicina, el Cloramfenicol, l'Estreptomicina, la Gentamicina, les Tetraciclins, la Neomicina, la Polimixina i la Bacitracina, avui la pluralitat, la funció i les indicacions són abundants i variades. El mateix podem dir dels antifúngics els més coneguts en acabar els estudis eren: la Griseofulvina i l'Amfotericina B. Ara sabem que cal conèixer les interaccions amb altres fàrmacs i el dany que poden ocasionar en algunes vísceres, com el fetge.

Una cosa semblant succeeix amb els antihistamítics poc a poc els farmacòlegs han posat a la nostra disposició medicaments eficients i gairebé sense els efectes secundaris. Cal també tenir en compte els efectes interactius amb altres medicaments.

Dels extractes biològics i naturals com vitamines, hormones i altres ben coneguts, la química ha aconseguit la seva síntesi en el laboratori i mantenint la seva estructura de base, afegeix o sostreu radicals, amb resultats sorprenents, més efectius i més segurs. Aquest és el cas de les Vitamines A (Retinoides) i D (Calcitriols), corticoides i Antipalúdics de síntesi.

La Talidomida va provocar una teratogènia ben coneguda i fou, Sheskin, metge jueu, qui la va assajar amb èxit en malalts que patien un eritema nodós leprós. Més tard es varen ampliar les indicacions cap la Síndrome de Behcet, fotosensibilitat i altri.

Alguns dels Citostàtics han estat i són d'ús freqüent en el tractament de Dermatitis immunoreactives i autoimmunitàries.

Alguns tumors o dermatosis neoformentives que cal eliminar, es segueixen tractant amb procediments físics, i els aparells, en els darrers anys han evolucionat com és el cas de l'electrocoagulació i la crioteràpia. Hem viscut la desaparició d'un element que va ser durant molts anys extremadament important i útil, em refereixo al ràdiu. Aquelles agulles que aplicàvem ja no podem seguir utilitzant-les, està prohibit. Com a conseqüència de la complexitat de la radioteràpia de les instal·lacions, càlculs, utilitatge, prevenció i altres, avui pertany als radioterapeutes.

Quan la Sra. Gabrielle Bonheur, coneguda en els medis íntims com "Coco", tornà d'unes vacances de la Rivière francesa totalment bronzejada, ocasionà un terrabastall que commocionà el món. Trencava les normes clàssiques de bellesa i establia uns nous canons. Les senyores han de perdre la blancúria de la pell per bronzejar-se. Aquest fet les hi conferia l'aparença de gaudir de bona salut. Però sobre tot, la dona morena era esportiva i gaudia de temps lliure, el que equivalia a demostrar la bona posició social. Per tal de seguir les noves regles de la moda pren embranzida el que coneixem com a cosmètica, el seu desplegament considerable i els seus guanys, ha motivat que lamentablement alguns dermatòlegs

abandonin la clínica per dedicar-se a l'estètica. Arrenca un afer dotat d'un gran potencial econòmic, destinat a mantenir una aparença juvenívola fugint de la vellesa, tot fent reviure el mite de Faust.

Una protecció del sol que abans només depenia dels clàssics barrets, para-sols, ara es veu enriquida pels laboratoris que aporten elements fisicoquímics d'us tòpic i algun oral. Darrerament s'ha assenyalat que diversos components dels filtres solars, poden tenir un efecte estrogènic encara que no està del tot confirmat. El Prof. de Moragas comenta en la revista "*Actas Dermosifiliograficas*" uns treballs americans en els quals l'aprensió a prendre el sol junt amb una dieta inadequada amb mancança de Vitamina D poden, en la vellesa, ser causa de fractures, i al revés un excés de sol pot ser l'origen d'un càncer de pell. La decisió cal que la prengui el malalt.

També el cos s'ha convertit en un òrgan decoratiu i el veiem adornat amb tatuatges, peercings cicatrius quasi tribals.

Cap on va la Dermatologia? Des de la publicació de les dades del Genoma humà les perspectives de prevenció i de teràpia són més properes i aplicables en el futur. L'accés a disposar i utilitzar cèl·lules mare, dóna lloc a mantenir l'esperança per aquells malalts amb dermatosis congènites, degeneratives i altres.

Si recordem el símil botànic de l'arbre d'Alibert, hem de observar que en el curs d'aquests anys aquest arbre ha perdut o ha modificat algunes de les seves branques. Així la Sifilografia canvia de nom a Venereologia i quan passa a mans dels infectòlegs a Malalties de transmissió sexual (MTS) i finalment Infeccions de transmissió sexual (ITS). La radioteràpia ja l'apliquen els radioterapeutes. La Dermopatologia esta en discussió, però de moment la comparteixen els dermatòlegs i els anatomopatòlegs. La seva pèrdua seria molt lamentable tota vegada que la clínica dermatològica ens proporciona unes dades que podríem dir bidimensionals i en examinar la imatge histològica, contemplem la lesió en tres dimensions.

No tot és l'aprenentatge de la Medicina, la professió et condueix a dirigir i prendre decisions, a vegades compromeses, quan difícil resulta, a vegades assumir aquesta responsabilitat! la solitud la percep i la viu sense que mai ningú t'hagi ensenyat a vèncer-la.