

## Linfoma gástrico de tejido linfoide asociado a mucosa en un paciente con psoriasis grave en tratamiento con ustekinumab



### Gastric Mucosa-Associated Lymphoid Tissue Lymphoma in a Patient With Severe Psoriasis Receiving Ustekinumab

Ustekinumab es un anticuerpo monoclonal humano que inhibe las interleucinas 12 y 23, implicadas tanto en el control de infecciones y tumores como en la patogenia de la psoriasis. Estudios en animales han demostrado que su inhibición podría favorecer la carcinogénesis<sup>1</sup>.

Las terapias biológicas se consideran seguras y bien toleradas por los pacientes, pero existe preocupación por su capacidad carcinogénica. En este sentido se han descrito algunos casos de pacientes tratados con anti-TNF que han desarrollado procesos linfoproliferativos<sup>2-4</sup>.

Presentamos un varón de 68 años con antecedentes de hipertensión arterial, diabetes mellitus tipo 2, hipertrigliceridemia, sobrepeso y cardiopatía isquémica diagnosticado de psoriasis en placas de 13 años de evolución. Ante la gravedad de su enfermedad cutánea se ensayó PUVA y metotrexato, 15 mg/semana durante un año, con eficacia moderada y rápida recaída tras su suspensión. En mayo de 2008 pautamos efalizumab concomitante con metotrexato 7,5 mg/semana, que se continuó, con respuesta satisfactoria, hasta la suspensión de la comercialización del primero en 2009. En marzo de 2010 se inició ustekinumab por recaída, consiguiéndose un control adecuado de la psoriasis.

En noviembre de 2012 el paciente acudió a urgencias de nuestro hospital por melenas y epigastralgia. En la gastroscopia se detectó una tumoración gástrica sugestiva de

neoplasia. El estudio y seguimiento de la misma continuó no obstante en otro hospital resultando infructuoso el intento de recuperar las muestras histológicas. Estas mostraron un denso infiltrado constituido por linfocitos atípicos sin agregados nodulares identificables. En la inmunohistoquímica las células resultaron CD20 y Bcl2 positivas y CD 10, CD 30, ciclina D1 y CD5 negativas. No se identificaron, con las tinciones histológicas pertinentes, *Helicobacter pylori* (Hp) ni otros microorganismos. Con el diagnóstico de linfoma MALT gástrico de bajo grado no se encontraron metástasis en el estudio de extensión (PET-TAC). Fue tratado con 19 sesiones de radioterapia, objetivándose remisión completa según el informe de abril de 2013, fecha en que acudió a revisión a nuestro hospital, y en la que tras aportarnos informes del proceso padecido decidimos suspender el ustekinumab. Pese a esto su psoriasis se mantuvo casi blanqueada con terapia tópica. En agosto de 2013 el paciente falleció repentinamente por un ictus cerebral.

El riesgo neoplásico en pacientes con psoriasis resulta un asunto muy debatido. Algunos autores postulan que podría ser mayor que en la población general, incluso en ausencia de tratamiento, en virtud del estado inflamatorio crónico que subyace en la psoriasis; más aún si padecieran comorbilidades asociadas<sup>5</sup>.

Respecto al riesgo de aparición de linfomas también existe controversia, y la sospecha de que pudiera estar incrementado se ha relacionado tanto con la fisiopatología de la psoriasis, como con los diversos fármacos inmunosupresores utilizados en su tratamiento<sup>6</sup>.

Varias publicaciones describen casos aislados de desarrollo de linfomas en pacientes sometidos a terapia biológica<sup>3</sup>, e incluso la regresión del linfoma tras la suspensión de dicha terapia, apuntando a una relación causal entre esta y el proceso neoplásico<sup>4</sup>.

En el caso de ustekinumab esta eventualidad resulta infrecuente. De este modo, tanto en los ensayos pivotaes como en un estudio reciente de seguridad hasta 5 años, en unos 9.000 pacientes-año con psoriasis tratados con este

**Tabla 1** Linfoma MALT en pacientes con terapia biológica

Referencia	Sexo/edad (años)	Enfermedad	Terapia IS previa	Terapia actual	Latencia meses	Linfoma MALT	Manejo	Respuesta meses
Thonhofer et al. <sup>8</sup>	F/64	AR	Metotrexato Sulfasalazina	Infliximab Metotrexato	21	Seno paranasal	Suspensión infliximab y metotrexato Erradicador Hp	RC, 3 meses
Girard et al. <sup>9</sup>	M/50	Psoriasis	PUVA Ciclosporina Metotrexato Etanercept Efalizumab	Infliximab	13	Estómago	Suspensión infliximab Erradicador Hp Metotrexato (psoriasis)	RP, un mes
Caso presentado	M/68	Psoriasis	PUVA Metotrexato Efalizumab	Ustekinumab	32	Estómago	RT Suspensión ustekinumab	RC, 4 meses

AR: artritis reumatoide; F: femenino; Hp: *Helicobacter pylori*; IS: inmunosupresora; M: masculino; RC: respuesta completa; RP: respuesta parcial; RT: radioterapia.

biológico se encontraron tasas de neoplasias malignas similares a las de la población general. Solo un paciente presentó un posible linfoma Hodgkin<sup>7</sup>.

Respecto al desarrollo de linfomas tipo MALT en el curso de terapia biológica hemos encontrado 2 casos en la literatura asociados a infliximab<sup>8,9</sup>. El linfoma remitió en ambos tras su suspensión y un tratamiento erradicador para *Hp*, infección gástrica que se detectó en ambos pacientes (tabla 1). Especulan los autores si el fármaco anti-TNF podría haber actuado promoviendo la infección por el *Hp* y/o induciendo directamente el proceso linfoproliferativo. Tampoco descartan en la carcinogénesis del mismo, la influencia del tratamiento inmunosupresor previamente recibido y de su enfermedad de base.

El MALT es un linfoma B no Hodgkin extranodal, en general de bajo grado, cuya localización más frecuente es el tracto gastrointestinal. En el 90% de los casos de localización gástrica se detecta una infección concomitante por *Hp*. El 80% de los linfomas de bajo grado remiten tras el tratamiento erradicador, mientras que solo lo hacen el 50% de los de alto grado. Esta remisión se mantiene durante muchos años tras la erradicación de la infección. Sin embargo, en un 10% el proceso recidiva, por lo que se requiere un seguimiento endoscópico de por vida. Si no hay respuesta al tratamiento erradicador la radioterapia sería la alternativa más eficaz<sup>10</sup>.

En conclusión, aportamos el tercer caso del linfoma MALT gástrico desarrollado en el curso de una terapia biológica, el primero con ustekinumab<sup>8,9</sup>. Consideramos que no se puede descartar en la génesis del mismo la influencia del estado inflamatorio crónico propio de la psoriasis y de la terapia inmunosupresora previa recibida por el enfermo o la mera relación casual. Destacar que ante la aparición de cualquier linfoma en un paciente bajo tratamiento biológico está indicada la suspensión del mismo, como hicimos en nuestro caso.

## Bibliografía

1. Santos-Juanes J, Coto P, Galache F C. Ustekinumab. Neoplasias y otros aspectos de seguridad. *Actas Dermosifilogr.* 2012;103 Suppl 3:39–44.

2. Gordon KB, Papp KA, Langley RG, Ho V, Kimball AB, Guzzo C, et al. Long-term safety experience of ustekinumab in patients with moderate to severe psoriasis (Part II of II): Results from analyses of infections and malignancy from pooled phase II and II clinical trials. *J Am Acad Dermatol.* 2012;66:742–51.
3. Raval G, Mehta P. TNF-alpha inhibitors: Are they carcinogenic. *Drug Healthc Patient Saf.* 2010;2:241–7.
4. Brown SL, Greene MH, Gershon SK, Edwards ET, Braun MM. Tumor necrosis factor antagonist therapy and lymphoma development: twenty-six cases reported to the Food and Drug Administration. *Arthritis Rheum.* 2002;46:3151–8.
5. Daudén E, Castañeda S, Suárez C, García-Campayo J, Blasco AJ, Aguilar MD, et al. Integrated approach to comorbidity in patients with psoriasis. Working group on psoriasis-associated comorbidities. *Actas Dermosifilogr.* 2012;103 Suppl 1:1–64.
6. Gelfand JM, Shin DB, Neimann Al Wang X, Margolis DJ, Troxel AB. The risk of lymphoma in patients with psoriasis. *J Invest Dermatol.* 2006;126:2194–201.
7. Papp KA, Griffiths CE, Gordon K, Lebwohl M, Szapary PO, Wasfi Y, et al. Long-term safety experience of ustekinumab in patients with moderate to severe psoriasis: Final results from 5 years of follow-up. *Br J Dermatol.* 2013;168:844–54.
8. Thonhofer R, Gaugg M, Kriessmayr M, Neumann HJ, Ertlacher L. Spontaneous remission of marginal zone B cell lymphoma in a patient with seropositive rheumatoid arthritis after discontinuation of infliximab-methotrexate treatment. *Ann Rheum Dis.* 2005;64:1098–9.
9. Girard C, Guillot B, Bessis D. Gastric MALT lymphoma in a patient receiving infliximab for psoriasis. *Br J Dermatol.* 2008;159:497–8.
10. Gisbert JP, Calvet X. Review article: Common misconceptions in the management of *Helicobacter pylori*-associated gastric MALT-lymphoma. *Aliment Pharmacol Ther.* 2011;34:1047–62.

J. González-Ramos\*, M.L. Alonso-Pacheco,  
A. Mayor-Ibarguren y P. Herranz-Pinto

*Servicio de Dermatología, Hospital Universitario La Paz, Madrid, España*

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [gnzalezramosjessica@gmail.com](mailto:gnzalezramosjessica@gmail.com)  
(J. González-Ramos).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.ad.2014.05.010>

## Frinoderma asociado a derivación biliopancreática



### Phrynoderma After Biliopancreatic Diversion

Las técnicas quirúrgicas actuales para el tratamiento de la obesidad mórbida presentan complicaciones sistémicas importantes. La derivación biliopancreática es un tipo de cirugía bariátrica, mixta restrictiva-malabsortiva, combinando una resección gástrica parcial junto con una anastomosis gastroileal, de modo que la bilis y el jugo pancreático solo se mezclan con los alimentos en los últimos 50 cm del intestino delgado. Esto reduce considerablemente la absorción de vitaminas, oligoelementos y ácidos grasos esenciales a largo plazo.

Varón de 46 años de edad, con antecedentes de obesidad, hipertensión y linfadenitis tuberculosa en 2005, e intervenciones de bypass biliopancreático en 1999, fístula anal y dermolipectomía en hipogastrio y flancos, en tratamiento con valsartán, flebotónicos, sulfato ferroso y Dayamineral® (suplemento vitamínico y mineral). Consultó en dermatología en 2012 por lesiones supurativas en las extremidades inferiores que se iniciaron cuando comenzó a perder peso tras la cirugía bariátrica, y que paulatinamente se fueron extendiendo al tronco y a las extremidades superiores. Dos biopsias cutáneas realizadas en 2003 fueron diagnosticadas de foliculitis y forúnculo, respectivamente. Los cultivos microbiológicos para bacterias, hongos y micobacterias fueron repetidamente negativos y diferentes tratamientos antibióticos orales no fueron satisfactorios. A la exploración se observaban lesiones papulosas y tuberosas violáceas,