

Enfermedad de Milroy o linfedema primario congénito asociado a carcinoma espinocelular invasor



Milroy Disease or Primary Congenital Lymphedema Associated With Invasive Squamous Cell Carcinoma

Sra. Directora:

La enfermedad de Milroy o linfedema primario congénito se describió por primera vez en 1892. Se caracteriza por un linfedema congénito de las extremidades inferiores. Se ha encontrado la asociación entre el linfedema crónico y diferentes neoplasias como angiosarcomas, sarcoma de Kaposi, linfomas, carcinoma basocelular, melanoma y carcinoma epidermoide (CEC)^{1,2}.

Un varón de 58 años con antecedente de linfedema congénito, con aplasia de vasos linfáticos en ambas extremidades inferiores, comprobado por linfogamagrafía realizada en la infancia, con antecedentes heredofamiliares de la misma enfermedad (padre), y sometido a múltiples cirugías para mejorar la circulación linfática, acudió al servicio de dermatología por empeoramiento de las lesiones que afectaban a ambas extremidades inferiores de manera simétrica, así como a los genitales desde el nacimiento. En la región pretibial, la pantorrilla y el dorso de los pies presentaba placas papilomatosas, verrugosas, áreas de fibrosis y atrofia, cicatrices retráctiles, úlceras circulares pequeñas con borde eritematoso y exudado seropurulento. En los muslos tenía un edema importante, duro, con cicatrices quirúrgicas y en los testículos un edema masivo que deformaba la región, así como unas placas verrugosas (fig. 1 A y B).



Figura 1 A. Gran linfedema bilateral. B. Detalle en el dorso del pie derecho.

En la región inguinal izquierda presentaba un tumor multilobulado que medía 14 cm de diámetro, de superficie vegetante, eritematosa, friable a la palpación y con fibrina en la superficie (fig. 2 A). En el cuerpo del pene se observaba un tumor vegetante, mal definido, eritematoso, con zonas hiperqueratósicas y borde pigmentado y sobreelevado (fig. 2 B).

Se tomó una biopsia incisional de las lesiones inguinal izquierda y del pene con diagnóstico de sospecha de CEC o angiosarcoma, y además se solicitó una TAC de abdomen, pelvis y extremidades inferiores.

El estudio histopatológico mostró un carcinoma epidermoide invasivo mal diferenciado, de 4,22 mm de profundidad, Clark V, con 11 mitosis por mm² y en el pene un carcinoma epidermoide invasivo bien diferenciado, de 1,2 mm de profundidad, Clark IV, con 15 mitosis por mm², ambos sin invasión perineural ni linfovascular y sin asociación a VPH (fig. 3 A-D). La TAC mostró numerosos ganglios en el mediastino con diámetro inferior a 1 cm y más de 15 adenopatías axilares derechas de hasta 12 mm. El paciente fue referido a otra institución en donde se inició tratamiento con quimioterapia con paclitaxel, cisplatino e ifosfamida; el paciente lleva 4 ciclos de quimioterapia sin mejoría clínica ni tomográfica.

El linfedema es el edema progresivo del tejido secundario a disfunción del sistema linfático. Puede ser primario o secundario; el primario es por un desarrollo anómalo del sistema linfático y el secundario puede ser por: traumatismos, resección de ganglios linfáticos, neoplasias o infecciones como filariasis. El 99% de los linfedemas son por una causa secundaria¹⁻³.

El linfedema primario usualmente es idiopático, sin antecedentes heredofamiliares y tiene una incidencia de 1,15 por cada 100.000 personas³. Entre las causas no idiopáticas hay varias enfermedades con patrón de transmisión autosómico dominante como la enfermedad de Milroy, que se caracteriza por la presencia de linfedema congénito de extremidades inferiores¹⁻⁵. El locus identificado es el 5q35.3 y el gen mutado está en la posición FLT4, que codifica para el receptor del factor de crecimiento endotelial 3. Se presenta con linfedema de extremidades inferiores que afecta el dorso de los pies, las rodillas y los muslos, el edema tiene textura «de madera»⁴⁻⁷.

El diagnóstico se realiza en pacientes con edema congénito bilateral y simétrico de extremidades inferiores, pero hay otros factores que se deben tomar en cuenta, como una historia familiar positiva y mutación del receptor del factor de crecimiento endotelial 3 (presente en 42% de los pacientes)⁴.

La región linfedematosa se convierte en un territorio inmunocomprometido por la alteración en la migración de las células dendríticas, linfocitos T y macrófagos a los vasos linfáticos dérmicos^{7,8}. Entre los tumores más frecuentes que se desarrollan en la enfermedad de Milroy se incluyen los angiosarcomas (síndrome de Stewart-Treves), que aunque son más frecuentes en pacientes poscirugía de cáncer de mama, también se han descrito en linfedema de extremidades inferiores. Otros tumores asociados son el sarcoma de Kaposi, los linfomas, el carcinoma basocelular, el melanoma o CEC. El tiempo en el que la neoplasia se desarrolla puede oscilar de años a décadas⁶⁻¹⁰. Los factores de riesgo

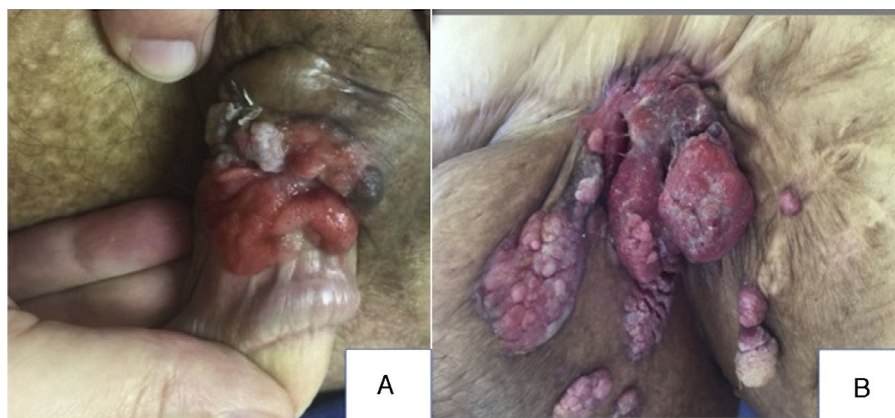


Figura 2 A. Tumor en la ingle. B. Tumor en el cuerpo del pene.

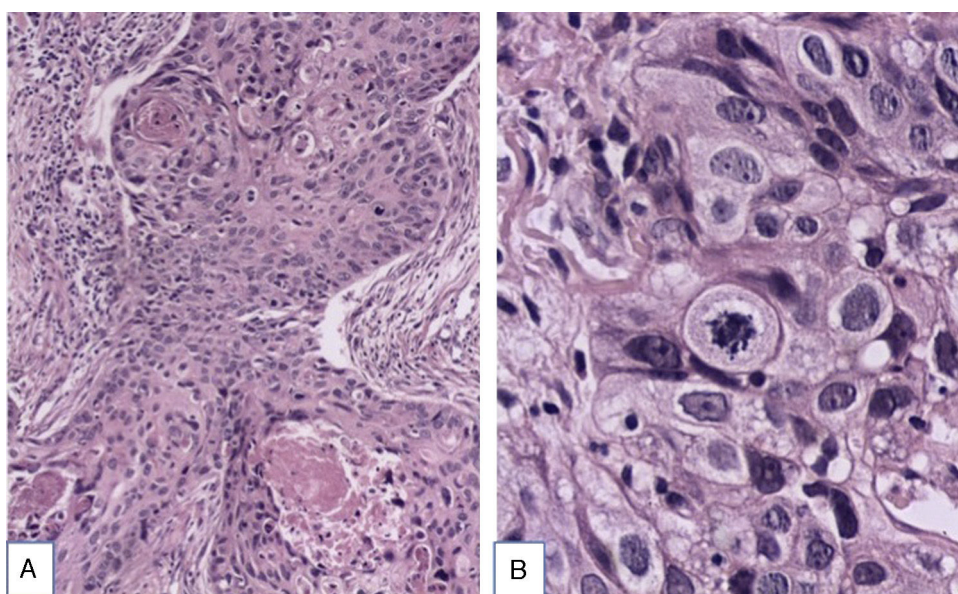


Figura 3 A y B. Corte histológico de piel teñido con hematoxilina y eosina a $\times 10$ y $\times 40$ respectivamente, en donde se aprecia la formación de remolinos escamosos y perlas córneas, queratinocitos grandes atípicos con núcleos pleomórficos, hipercromáticos, con abundante citoplasma eosinófilo y mitosis atípicas.

más importantes para presentar un CEC en los pacientes con linfedema primario son: verrugas vulgares, angiosarcoma, vitíligo generalizado, úlceras crónicas, hiperplasia verrugosa crónica, epidermolísis ampollosa distrófica y terapia previa con UVB^{9,10}.

Solo hay 15 casos reportados de CEC relacionados con linfedema crónico, sin embargo solo 3 de ellos se han asociado a linfedema primario. Todos estos casos se presentaron en hombres, con un promedio de edad de 40,5 años, y la localización más frecuente fue en los miembros pélvicos⁸⁻¹⁰.

El tratamiento de elección es la resección del tumor y la linfadenectomía en caso de metástasis ganglionares. Como terapia adyuvante se encuentra la radioterapia y la quimioterapia¹⁰.

La importancia de este caso radica en la baja frecuencia de estos tumores asociados a esta enfermedad, y los pocos casos reportados en la literatura; conocerlo

favorece un diagnóstico precoz y un tratamiento adecuado.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses

Bibliografía

1. Gordon K, Mortimer PS. A guide to lymphedema. *Expert Rev Dermatol.* 2007;2:741-52.
2. Maclellan RA, Greene AK. Lymphedema. *Semin Pediatr Surg.* 2014;23:191-7.
3. Greene AK, Schook CC. Primary lymphedema: Definition of onset based on developmental age. *Plast Reconstr Surg.* 2012;129:221e-2e.

4. Connell FC, Ostergaard P, Carver C, Brice G, Williams N, Mansour S, et al. Analysis of the coding regions of VEGFR3 and VEGFR2 in Milroy disease and other primary lymphoedemas. *Hum Genet.* 2009;124:625-31.
 5. Ghalamkarpour A, Morlot S, Raas-Rothschild A, Utkus A, Mulliken JB, Boon LM, et al. Hereditary lymphedema type I associated with VEGFR3 mutation: The first de novo case and atypical presentations. *Clin Genet.* 2006;70:330-5.
 6. Brice G, Child AH, Evans A, Bell R, Mansour S, Burnand K, et al. Milroy disease and the VEGFR3 mutation phenotype. *J Med Genet.* 2005;42:98-102.
 7. Ruocco V, Schwartz RA, Ruocco E. Lymphedema: An immunologically vulnerable site for development of neoplasms. *J Am Acad Dermatol.* 2002;47:124-7.
 8. Lister R, Black M, Calonje E, Burnand KG. Squamous cell carcinoma arising in chronic lymphoedema. *Br J Dermatol.* 1997;136:384-7.
 9. Gomes C, Silva C, Soares C, Oliveira R. Squamous cell carcinoma arising from chronic lymphedema: A case report and review of the literature. *Sao Paulo Med J.* 2010;128:42-4.
 10. Lee R, Saardi KM, Schwartz RA. Lymphedema-related angio-genic tumors and other malignancies. *Clin Dermatol.* 2014;32:616-20.
- O. Cheirif-Wolosky*, L. Ramírez-Hobak, S. Toussaint-Caire y L. Lammoglia-Ordiales
- Departamento de Dermatología y Dermatopatología del Hospital General Dr. Manuel Gea González, Ciudad de México, México*
- * Autor para correspondencia.
Correos electrónicos: dra.dermaorly@gmail.com, Orly.cheirif@gmail.com (O. Cheirif-Wolosky).
- <http://dx.doi.org/10.1016/j.ad.2016.05.011>

Absorción sistémica de tacrolimus tópico en enfermedad de Crohn metastásica con úlceras cutáneas



Systemic Absorption of Topical Tacrolimus in Metastatic Crohn Disease With Skin Ulcers

Sra. Directora:

Presentamos el caso de una mujer de 54 años de edad, diagnosticada de enfermedad de Crohn (EC) colónica con metástasis en la región perianal y los pliegues, que en una de las reactivaciones presenta un intértrigo ulcerado interglúteo, inguinal y en el pliegue abdominal (superficie afectada 155 cm² medidos con programa Image J). Se realizan lavados diarios con agua y jabón, suero salino y aplicación de 60 g de tacrolimus tópico 0,1% mediante una gasa impregnada, junto con fentanilo y lorazepam antes de las curas con fines analgésicos y ansiolíticos. A los 15 días la enfermería ideó un nuevo método para la aplicación diaria de la pomada, vaciando el contenido del envase en una jeringa de lavado a presión, aplicando el preparado directamente sobre las úlceras. Diez días más tarde se detecta insuficiencia renal moderada (incremento de creatinina de 1,4 mg/dl a 2,4 mg/dl y de urea 69 mg/dl a 110 mg/dl). Este cuadro se interpreta como prerrenal, tratándose con incremento de ingesta líquida y sueroterapia. No obstante, ante la sospecha de una posible influencia del tacrolimus en el deterioro de la función renal, se hizo una determinación en sangre total encontrándose un nivel de 9,7 ng/ml (rango terapéutico en trasplante de órgano sólido 5-20 ng/ml). Se suspendió la aplicación durante 24 h, bajando el nivel a 5,3 ng/ml, y se disminuyó a tacrolimus tópico 0,03%. Los controles posteriores dieron concentraciones de tacrolimus casi indetectables, y la creatinina bajó hasta los valores previos.

Discusión

La EC presenta manifestaciones cutáneas en el 9-23% de pacientes¹. Las fisuras y fístulas en la región perianal son probablemente las lesiones más frecuentes (17-43% de los pacientes)². La EC metastásica se define como la presencia de lesiones granulomatosas compatibles en la piel, sin continuidad con el tracto digestivo³.

El tacrolimus tópico administrado una vez al día ha mostrado eficacia limitada en la evolución de fístulas y úlceras, consiguiendo la remisión en el 36% de los pacientes y alguna respuesta en el 29%⁴. En relación con sus efectos adversos, Shah et al.⁵ recogen como más frecuente un ligero picor en el lugar de aplicación; añaden que la absorción a través de la piel sin barrera epidérmica o mucosas suele ser escasa, alcanzando niveles sanguíneos bajos o indetectables. Otros autores recogen concentraciones sanguíneas elevadas de tacrolimus tras su aplicación cutánea; así, Faisal⁶ encuentra un nivel de 14,7 ng/ml con náuseas, parestesias y mareo, que achaca a la absorción a través de la mucosa gastrointestinal en la EC perianal. Russell et al.⁷ describen un caso con afectación orofacial, en el que tras la aplicación de tacrolimus 0,05% en un área de 1-2 cm² se alcanzaron concentraciones de 9 ng/ml y la paciente desarrolló un herpes zoster toracolumbar. Olson et al.⁸ recogen como factores de riesgo del incremento de la absorción cutánea de tacrolimus, la superficie afectada, la ausencia de barrera cutánea y el vendaje oclusivo. Neuman et al.⁹ añaden otros 2 factores, la edad joven y la piel caliente por incremento de la circulación. Recomiendan la monitorización de niveles sanguíneos de tacrolimus cuando coinciden uno o más de estos factores.

En el presente caso la aplicación de tacrolimus tópico directamente sobre las úlceras de pliegues coincidió con un deterioro en la función renal. Es posible que se puedan encontrar otros factores causantes, pero la presencia de tacrolimus en sangre con una concentración de 9,7 ng/ml, sin duda contribuyó a dicho deterioro; también es posi-