



ACTAS Derma-Sifiliográficas

Full English text available at
www.actasdermo.org



CARTAS CIENTÍFICO-CLÍNICAS

Infiltración cutánea por macroglobulinemia de Waldenström



Cutaneous Infiltration due to Waldenström Macroglobulinemia

Sra. Directora:

La infiltración cutánea por células linfoplasmocitarias en la macroglobulinemia de Waldenström (MW) es un hecho muy inusual durante la evolución de esta enfermedad¹.

Un varón de 73 años fue diagnosticado en 2011 de MW tras realizar un estudio de anemia y monocitosis casual en un análisis de sangre rutinario. Al diagnóstico, presentaba una afectación masiva de médula ósea, con infiltración por células linfoplasmocitarias de más del 45% del total, con restricción de cadenas ligeras lambda/kappa y componente monoclonal IgM en sangre de 3,84 g/dL (normal <2,7 g/dL). Además, se realizó el estudio de la mutación L265P en el exón 5 del gen MYD88 (3p22.2) que resultó positivo.

El estudio de extensión mostró adenomegalias axilares, retroperitoneales, ilíacas e inguinales, además de hepatoesplenomegalia. El paciente no refería síntomas de hiperviscosidad y la biopsia de tejido adiposo para amiloide resultó negativa, por lo que se decidió adoptar una actitud expectante.

En septiembre de 2014, consultó en dermatología por la aparición de unas placas eritematosas, ligeramente descamativas y asintomáticas en zona superior de tronco, espalda y cara (fig. 1a). El estudio histológico mostró un infiltrado linfoplasmocitario sugestivo de linfoma B (fig. 2a y b), con positividad predominante de CD20 (relación con CD3, 2:1) y negatividad para CD38 y CD138 (fig 2c y 2d). Las escasas células plasmáticas acompañantes no mostraron restricción de cadenas ligeras lambda/kappa. El estudio genético mostró reordenamiento positivo monoclonal IgH (región FR1) y biclonal IgH (región FR3), por lo que el diagnóstico fue concluyente con infiltración cutánea por un linfoma linfoplasmocítico/MW. No se realizó tinción inmunohistoquímica para IgM en la biopsia cutánea por no estar disponible en el centro.

Durante el año 2015 se objetivó progresión clínica (astenia, artralgias, pérdida de peso, sudoración), anemización progresiva (hemoglobina <10 g/dL) y aumento en el tamaño de las adenopatías previas, por lo que se decidió iniciar tratamiento sistémico con 6 ciclos de rituximab y bendamustina a dosis habituales. Además, se asoció al tratamiento

metilprednisolona tópica para las lesiones cutáneas. Un mes después del fin de la quimioterapia las lesiones cutáneas desaparecieron. El paciente refería mejoría de su estado general y se objetivó mejoría analítica (hemoglobina >12 g/dL) y radiológica. Actualmente el paciente continúa asintomático desde el punto de general y cutáneo, en seguimiento por el Servicio de Hematología (fig. 1b).

La MW es un trastorno linfoproliferativo de tipo B poco frecuente, de etiología desconocida, caracterizado por proliferación de linfoplasmocitos en la médula ósea y un pico monoclonal de IgM en sangre periférica².

La afectación cutánea por MW se da en el 5% de los casos de esta enfermedad. Según la clasificación de Libow et al. se diferencian 2 tipos de lesiones cutáneas^{1,3}: «neoplásicas» o como consecuencia de infiltración cutánea directa de las células linfoplasmocitarias y «no neoplásicas» o secundarias a la paraproteïnemia. Las «no neoplásicas» son las más frecuentes y, a su vez, se clasifican en 3 subtipos: aquellas relacionadas con el síndrome de hiperviscosidad (púrpura acral, sangrado de mucosas, edema periférico), las asociadas a crioglobulinemia (cianosis acral, fenómeno de Raynaud, hipersensibilidad al frío, livedo reticularis, vasculitis leucocitoclástica) y las relacionadas con las paraproteínas específicas (dermatitis ampollosa IgM, macroglobulinemia cutis y pápulas eritematosas asociadas a MW).

Las lesiones cutáneas «neoplásicas» o como consecuencia de la infiltración por células linfoplasmocitarias son las menos frecuentes. Existen descritos en la literatura únicamente una veintena de casos (tabla 1)³⁻⁸ y su diagnóstico en la práctica diaria es excepcional. Se caracterizan por presentarse clínicamente en forma de placas eritematosas, levemente descamativas, algo infiltradas y localizadas de manera preferente en cara y orejas de manera simétrica y en tórax, flancos y espalda³⁻⁸. Puede aparecer de manera precoz durante la enfermedad, pero cabe destacar que su presencia no empeora el pronóstico. Las células halladas en las lesiones cutáneas pertenecen a la estirpe linfoplasmocitaria y se caracterizan por presentar positividad para marcadores B (CD19, CD20, CD22) y negatividad para CD38 y CD138 (marcadores de células plasmáticas).

La diferenciación entre los casos de linfoma linfoplasmocítico/MW y linfoma de la zona marginal (LZM) con intensa diferenciación plasmocítica puede ser compleja en algunos casos, debido a que existen numerosos casos en los que puede existir una superposición clínico-patológica. Se puede recurrir al estudio de la ciclina D1 (positiva en el LZM y negativa en la afectación cutánea de MW) y el estudio de la mutación del gen MYD88 (mutación somática L265P positiva en la mayoría de los casos de MW⁹) y la traslocación t(11;18

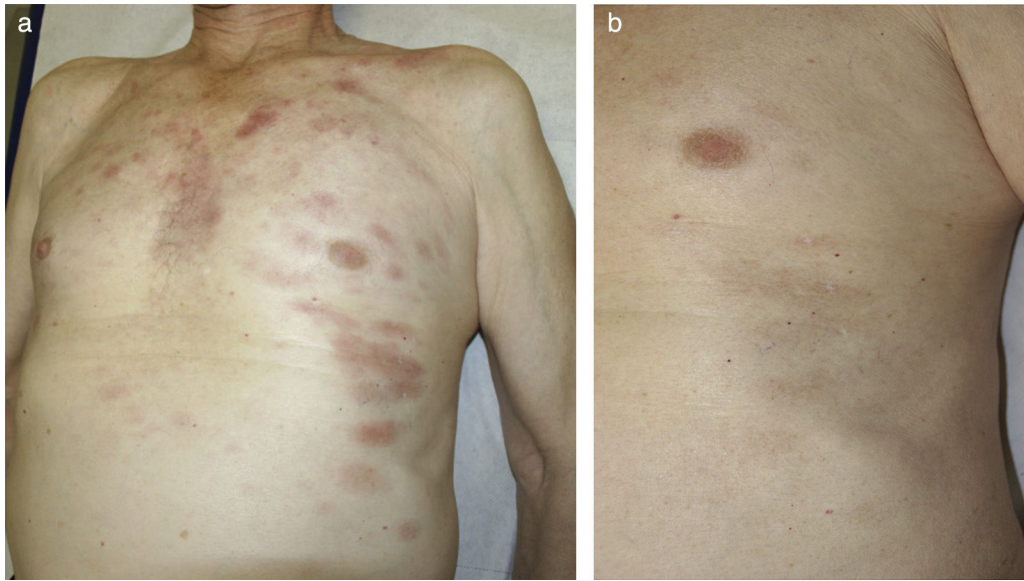


Figura 1 a) Placas eritematodescamativas en tórax y flancos. Presentación inicial. b) Curación de las lesiones cutáneas al mes de finalizar el tratamiento quimioterápico.

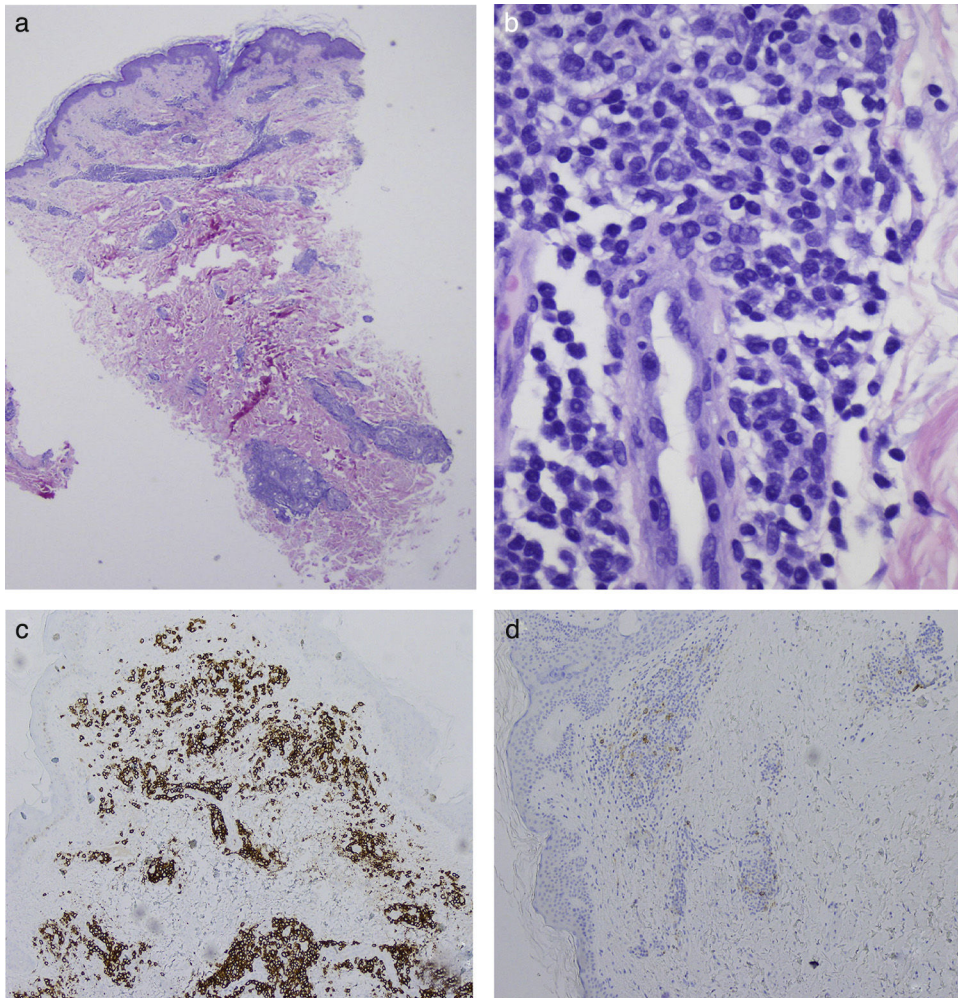


Figura 2 a) H-E x2. Infiltrados linfoplasmocitarios en plexo perivascular superficial y profundo. b) H-E x40. Infiltrados linfoplasmocitarios periglandulares. c) CD20 x 10. Positividad para CD20 de infiltrado linfoplasmocitario. d) CD38 x 10. Negatividad del infiltrado neoplásico para CD38. Escasas células plasmáticas; no monoclonales; positivas para CD38.

Tabla 1 Resumen de casos reportados de afectación cutánea por MW (ver material adicional)

Nº casos	Edad media (años)	H/M	Clínica cutánea	AP cutánea	Médula ósea	TTOS	L265P MYD88
20	71,31	8/12	Placas eritemato-violáceas y descamativas en: Cara y pabellones auriculares: 13/20 Tronco: 7/20 EELI: 4/20 EES: 2/20	Infiltrado linfoplasmocitoide en dermis reticular e hipodermis. IgM+ 12/20 IgM - o no realizada: 8/20	Positiva: 15/20 Negativa o NR: 5/20	Clorambucil: 9/20 Ciclofosfamida: 3/20 Vincristina: 3/20 Rt: 2/20 CHOP: 2/20 Lomustina: 1/20 Plasmaféresis: 1/20 Rituximab+Bendamustina: 1/20	NR: 19/20 Positivo: 1/20 (Oscoz-Jaime et al)

Sexo: H: hombre; M: mujer; EELI: extremidades inferiores; EES: extremidades superiores. AP cutánea = Anatomía Patológica cutánea. IgM en AP cutánea medida por inmunofluorescencia directa (IFD): +(positiva), -(negativa). Biopsia de médula ósea [NR: No registrado, Positivo = compatible con linfoma linfoplasmocítico]. TTOS = Tratamientos realizados. Rt = radioterapia. CHOP = ciclofosfamida+doxorubicina+vincristina+prednisona. L265P/MYD88 = Mutación L265P en el gen MYD88. NR = no registrado/no realizado.

(presente en los casos de L265P) para realizar el diagnóstico definitivo de estas entidades¹⁰.

Las lesiones análogas a las lesiones «neoplásicas» de la MW en el mieloma múltiple son los plasmocitomas. Estos se presentan clínicamente como placas-nódulos eritematovioláceos o eritematoamarillentos, consecuencia de metástasis cutánea directa desde focos óseos adyacentes. Histológicamente se objetiva un infiltrado dérmico profundo e hipodérmico de células plasmáticas, que muestran positividad para CD38 y CD138 y negatividad para marcadores B. A diferencia de las lesiones por infiltración de MW, la presencia de plasmocitomas empeora el pronóstico de la enfermedad hematológica.

Destacamos la peculiaridad de nuestro caso debido a que la infiltración directa cutánea por el proceso linfoproliferativo es un hecho bastante infrecuente, según la literatura, y que no conlleva un empeoramiento en el pronóstico a pesar de ser una manifestación de progresión de la enfermedad.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Del Olmo J, España A, Idoate MA, Panizo C. Macroglobulinemia de Waldenström asociada a lesiones cutáneas y crioglobulinemia tipo I. *Actas Dermosifiliogr.* 2008;99:138-44.
2. Kapoor P, Paludo J, Vallumstela N, Greipp PR. Waldenström's macroglobulinemia: What an hematologist needs to know. *Blood Review.* 2015;29:301-19.
3. Libow LF, Mawhinney JP, Bassinger GT. Cutaneous Waldenström's macroglobulinemia: Report of a case and overview of the spectrum of cutaneous disease. *J Am Acad Dermatol.* 2001;45:202-6.
4. Abdallah-Loft M, Bourgeois-Droin C, Perronne V, Fouchard N, Michel S, Launay-Russ E, et al. Cutaneous manifestations as initial presentation of Waldenström's macroglobulinemia. *Eur J Dermatol.* 2003;13:90-2.
5. Mantoux F, Castanet J, Perrin C. Localisations cutanées de la maladie de Waldenström. *Ann Dermatol Venerol.* 2002;129:53-5.
6. Chan I, Calonje E, Whittaker SJ. Cutaneous Waldenström's macroglobulinemia. *Clin Exp Dermatol.* 2003;28:491-2.
7. Mascaro JM, Montserrat E, Estrach T, Feliu E, Ferrando J, Castel T, et al. Specific cutaneous manifestations of Waldenström's macroglobulinemia. A report of two cases. *Br J Dermatol.* 1982;106:217-22.
8. Sigal M, Foldès C, Grossin M, Pocidalò MA, Basset F, Belaïch S. Localisations cutanées spécifiques d'une maladie de Waldenström. *Ann Dermatol Venerol.* 1985;112:763-4.
9. Shin SY, Lee ST, Kim HY, Park CH, Kim JW, Kim SJ, et al. Detection of MYD88 L265P in patients with lymphoplasmocytic lymphoma/Waldenström macroglobulinemia and other B-cell non-Hodgkin lymphomas. *Blood Res.* 2016;51:181-6.
10. National Comprehensive Cancer [página principal en Internet]. Nodal Marginal Zone Lymphoma. EE. UU.: Tempero MA; c2017 [21/2/2017]; [consultado 11 mar 2017]; [aprox. 31 pantallas]. Disponible en: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/b-cell.pdf.

S. Oscoz-Jaime^{a,*}, A.D. Agulló-Pérez^a, C. Llanos-Chavarri^b y J.I. Yanguas-Bayona^a

^a Servicio de Dermatología, Complejo Hospitalario de Navarra, Pamplona (Navarra), España

^b Servicio de Anatomía Patológica, Complejo Hospitalario de Navarra, Pamplona (Navarra), España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: saioaoscoz@gmail.com

(S. Oscoz-Jaime).

<https://doi.org/10.1016/j.ad.2017.04.021>

0001-7310/

© 2017 AEDV.

Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Lupus eritematoso con afectación genital: una localización inusual



Lupus Erythematosus Affecting the Genitalia: An Unusual Site

Sra. Directora:

En el lupus eritematoso (LE), el compromiso de la zona genital es raro, con pocos casos descritos en la literatura¹⁻⁶. En todos los tipos de LE, las lesiones cutáneas aparecen habitualmente en las áreas fotoexpuestas. A su vez, la afectación de zonas cubiertas como el cuero cabelludo, la mucosa oral o la localización palmo-plantar está bien descrita y se observa con frecuencia¹. Sin embargo, la afectación genital es poco frecuente y hay escasas publicaciones, por lo que nos ha parecido interesante exponer las distintas manifestaciones genitales que acontecieron en 2 pacientes afectas de LE.

Caso clínico 1

Una mujer de 65 años, con antecedente de síndrome depresivo en tratamiento con venlafaxina, alprazolam y lorazepam, fue derivada desde ginecología por unas lesiones cutáneas asintomáticas en la zona genital de un año de evolución. En los labios mayores presentaba unas placas blanquecinas, atróficas y alopécicas con hiperpigmentación en los bordes (fig. 1A). Además, al explorarle se evidenciaron unas placas eritematosas de aspecto túmido en los brazos, así como alopecia cicatricial en el cuero cabelludo. La biopsia de la zona genital mostró hiperqueratosis, un infiltrado liquenoide, degeneración vacuolar de la basal y depósitos de mucina (fig. 1B). La analítica reveló unos anticuerpos antinucleares de 1/160, siendo los anticuerpos anti-ribonucleoproteína positivos. Con el diagnóstico de LE cutáneo discoide (LECD), se inició tratamiento con clobetasol tópico durante 2 meses e hidroxyclorequina 400 mg/día durante 5 meses, mejorando las placas de aspecto túmido de los brazos, el eritema de la alopecia y manteniéndose estables las lesiones genitales. Actualmente, la paciente toma hidroxyclorequina a 200 mg/día sin presentar lesiones activas de LECD.

Caso clínico 2

Una mujer de 35 años, diagnosticada de LE sistémico (LES) desde hacía 10 años, había presentado múltiples y

variadas manifestaciones cutáneas de LES y LECD, por las que había realizado tratamientos con cloroquina, hidroxyclorequina, metotrexato, talidomida e inmunoglobulinas. Acudió por úlceras dolorosas en la zona genital de unos 3 meses de evolución que aparecían en relación con la menstruación y duraban unos 10 días. En la exploración se observaron erosiones bilaterales en el introito (fig. 2A), labios menores y zona perianal. El cultivo de virus herpes fue negativo y la biopsia mostró paraqueratosis, ulceración focal y daño vacuolar de la basal con queratinocitos apoptóticos en epidermis y un infiltrado inflamatorio crónico en dermis superficial (fig. 2B) compatible con LE. Se pautó clobetasol tópico durante los brotes de las heridas genitales mejorando el dolor y la duración de las úlceras, que siguieron apareciendo de forma intermitente.

Las manifestaciones genitales en el LE se han descrito esporádicamente en la literatura. En 1989 Burge et al. estimaron una prevalencia del 5% en pacientes con LE cutáneo crónico² mientras que en 1993 Fresko et al. no encontraron lesiones genitales en una serie de 48 mujeres con LE sistémico⁷.

Únicamente hemos encontrado 8 casos publicados (tabla 1)¹⁻⁶, de los cuales 7 son mujeres. Cinco de ellos padecían un LECD y 3 un LES. Clínicamente, las lesiones pueden ser úlceras o erosiones¹⁻⁴, o bien placas eritematosas, atróficas con la alopecia cicatricial característica de LECD^{1,2,5,6}. Tanto las úlceras como las placas típicas LECD pueden aparecer en pacientes con LES o LECD. Aunque suelen ser asintomáticas, 2 mujeres referían dispareunia^{3,5} y una, prurito y molestias al orinar y defecar⁴. La histología es típica de LE, observándose hiperqueratosis, con un infiltrado inflamatorio perivasculoso y perianexial, daño vacuolar de la basal con queratinocitos apoptóticos y depósitos de mucina, aunque no siempre se encuentran todos los hallazgos¹⁻⁶.

Recientemente, en 2015 se publicó una serie de 22 pacientes afectos de LE ampolloso, de los cuales 2 de ellos presentaron afectación genital. Sin embargo, no se detalla la morfología, localización, duración ni tiempo de evolución de dichas manifestaciones genitales⁸. Por otro lado, no hemos encontrado ningún caso de LE subagudo y compromiso genital.

Nuestras 2 pacientes representan los 2 perfiles descritos de manifestaciones genitales en el LE: una de ellas tenía placas típicas de LECD, que permitieron el diagnóstico de esta entidad, mientras que en la otra, las lesiones eran úlceras, lo que obliga a un amplio diagnóstico diferencial, principalmente con enfermedades venéreas como el herpes simple o la sífilis, y con procesos como aftas, enfermedad de Behçet, eritema fijo pigmentario o liquen plano erosivo⁵.