

Presentación cutánea anetodérmica de un trastorno linfoproliferativo postrasplante

Elia García-Durá^a, Valentín García-Mellado^a, Elisabeth Massare^b y Javier Esquivias^b

Servicios de ^aDermatología y ^bAnatomía Patológica. Hospital Universitario Virgen de las Nieves. Granada. España.

Resumen.—Los trastornos linfoproliferativos postrasplante son un grupo heterogéneo de proliferaciones linfocitarias, generalmente de fenotipo B y con frecuencia asociadas al virus de Epstein-Barr (VEB), que ocurren durante el transcurso del tratamiento inmunosupresor postrasplante y comprometen la vida del paciente.

La piel es una localización potencial de estos trastornos linfoproliferativos postrasplante, aunque son muy pocos los casos de afectación cutánea descritos hasta la fecha.

Un varón de 41 años, trasplantado renal 11 años antes, y en tratamiento con ciclosporina A y prednisona, consultó por un nódulo eritematovioláceo anetodérmico de un año de evolución en la espalda, donde presentaba otras lesiones de anetodermia. Las biopsias mostraron una proliferación linfocitaria B, con restricción para cadenas kappa, positividad para LMP-1 (*latent membrane protein 1* del VEB), y elastólisis peritumoral. El nódulo tumoral involucionó en un mes tras disminuir la dosis de ciclosporina A, realizándose radioterapia adicional de la región.

Se presenta un nuevo caso de trastorno linfoproliferativo postrasplante cutáneo de fenotipo B y asociado al VEB, peculiar por presentar elastólisis peritumoral y lesiones de anetodermia previas.

Palabras clave: trastorno linfoproliferativo postrasplante, linfoma cutáneo postrasplante, anetodermia.

García-Durá E, García-Mellado V, Massare E, Esquivias J. Presentación cutánea anetodérmica de un trastorno linfoproliferativo postrasplante. *Actas Dermosifiliogr* 2003;94(4):243-6.

CUTANEOUS ANETODERMAL PRESENTATION OF POSTTRANSPLANT LYMPHOPROLIFERATIVE DISORDER

Abstract.—Posttransplant lymphoproliferative disorders (PLD) are a heterogeneous group of lymphocytic proliferations, usually with B-cell phenotype and frequently associated with Epstein-Barr virus (EBV), that occur during the post transplant immunosuppressive treatment threatening the life of the patient.

The skin is a potential location for these PLD, although there are very few cases of PLD with cutaneous disease described to date.

A 41 year-old male with renal transplantation 11 years earlier and treated with cyclosporin A (CsA) and prednisone consulted because of the presence of an anetodermal erythematous and purplish nodule of 1 year of evolution in the back, where there were other anetodermal lesions. Pathological evaluation showed a kappa-chain restricted lymphocytic B-cell proliferation with positivity for EBV LMP-1 (Latent Membrane Protein 1), and peritumor elastolytic changes. The tumor node regressed within 1 month with reduction the dose of CsA and with additional radiation therapy of the region.

We present a new case of cutaneous EBV-associated B-cell phenotype PLD with the striking features of peritumor elastolytic changes and anetodermal presentation.

Key words: post transplant lymphoproliferative disorder, post transplant cutaneous lymphoma, anetoderma (macular atrophy).

INTRODUCCIÓN

Es bien conocido que en los pacientes trasplantados existe mayor incidencia que en la población general de carcinomas cutáneos, trastornos linfoproliferativos y sarcomas de Kaposi, mientras que otras neoplasias más comunes (de pulmón, próstata, mama, colon o cuello uterino) no aumentan su incidencia en los trasplantados¹. Un patrón de frecuencias similar se observa en otros estados de inmunodepresión como el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) que se le atribuye al papel oncogénico de ciertos virus.

Los tumores cutáneos son las neoplasias más frecuentes y su incidencia varía según la latitud entre

el 4 y el 5 % en climas templados y el 15 % en países subtropicales². Le siguen en frecuencia los trastornos linfoproliferativos, que aparecen en el 1, 1,8, 2,2 y 4,6 % de los trasplantados de riñón, hígado, corazón y corazón/pulmón, respectivamente³, con una incidencia muy superior a la del resto de la población.

Aunque en los adultos trasplantados las neoplasias más frecuentes son los tumores cutáneos (38 %) seguidos por los linfomas (15 %), en la población pediátrica trasplantada las proporciones se invierten, y son más frecuentes los linfomas (50 %) que los tumores cutáneos (20 %)⁴.

DESCRIPCIÓN DEL CASO

Un varón de 41 años, trasplantado renal 11 años antes y en tratamiento con ciclosporina A (175 mg/ día) y prednisona (5 mg/ día), consultó por presentar un nódulo asintomático en la espalda de

Correspondencia:

Elia García-Durá. Servicio de Dermatología. Hospital Universitario Virgen de las Nieves. Avda. de las Fuerzas Armadas, s/ n. 18014 Granada. España.
Correo electrónico: eligardu@supercable.es

Aceptado el 6 de febrero de 2003.



Fig. 1.—Nódulo eritematovioláceo anetodérmico en región supraescapular derecha.

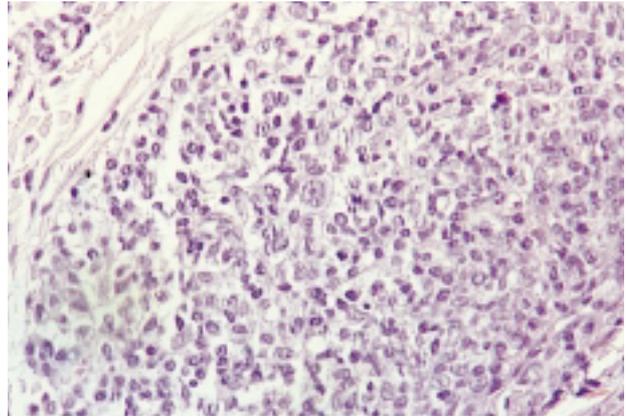


Fig. 2.—Proliferación de células linfoides atípicas de pequeño y mediano tamaño, algunas de aspecto inmunoblástico (centro foto).

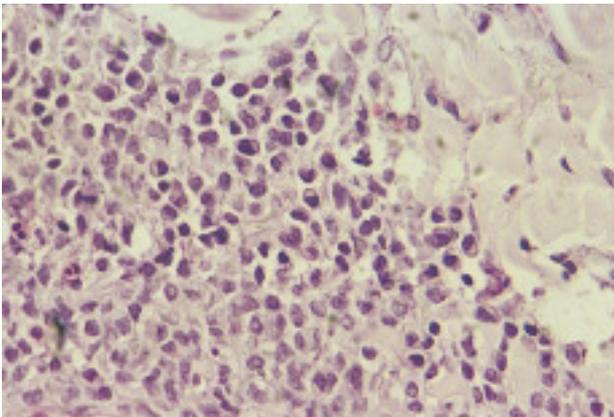


Fig. 3.—Acumulaciones de células plasmocitoides en la periferia de algunos nódulos.



Fig. 4.—Regresión de los nódulos tumorales tras un mes de disminución de la ciclosporina A, que han dejado dos lesiones anetodérmicas.

menos de un año de evolución. En la exploración se apreciaba, en región supraescapular derecha un nódulo eritematovioláceo de 4 × 3 cm (fig. 1), blando y herniable, y una mácula eritematotelangiectásica de 2 cm de diámetro. En la región escapular izquierda y lumbar se observaban tres lesiones características de anetodermia ovales, de 2 a 3 cm de diámetro mayor, inadvertidas para el paciente.

Las biopsias del nódulo supraescapular mostraron acumulaciones nodulares de elementos linfoides en dermis e hipodermis sin epidermotropismo. El infiltrado estaba fundamentalmente compuesto por células linfoides atípicas de pequeño y mediano tamaño (fig. 2), de contornos irregulares, núcleo indentado y con algunas mitosis dispersas. Ocasionalmente se observaban algunas células voluminosas con un nucléolo central prominente, de aspecto inmunoblástico, y en la periferia de algunos nódulos aparecían pequeñas acumulaciones de células plasmocitoides (fig. 3). El estudio inmunohistoquímico mostró un predominio de células CD79a+ y CD20+ con ocasionales células CD30(Ki1)+. Las tinciones para cadenas

ligeras de las inmunoglobulinas mostraban cadenas kappa en gran parte de las células, con tinción negativa para cadenas lambda. Asimismo se observó positividad para LMP-1, un marcador de infección latente por el virus de Epstein-Barr (VEB). Con tinción de orceína aparecían escasas fibras elásticas fragmentadas en dermis papilar y en el centro de algunos nódulos. En la mácula eritematosa vecina al anterior nódulo, la biopsia sólo reveló infiltrados dérmicos perivasculares de predominio linfocítico, con rarefacción y fragmentación de las fibras elásticas en la zona central.

Se realizó estudio de extensión, mediante ecografía abdominal, tomografía computarizada (TC) toracoabdominal y cervical, y biopsia de médula ósea, y se descartó afectación sistémica. Con el diagnóstico de trastorno linfoproliferativo cutáneo postrasplante se procedió a disminuir la dosis de ciclosporina A de 175 a 100 mg/ día, con remisión completa del nódulo tumoral en un mes, dejando dos lesiones anetodérmicas residuales (fig. 4). Posteriormente se

realizó radioterapia de la zona supraescapular con 40 Gy.

Durante los 5 años posteriores de seguimiento no se produjo ninguna recidiva del trastorno linfoproliferativo, aunque a los 3 años la disfunción progresiva renal obligó a reintroducir la hemodiálisis, suspendiéndose el tratamiento inmunosupresor.

DISCUSIÓN

Desde 1969 se viene observando el frecuente desarrollo de neoplasias linfoides como complicación en pacientes trasplantados que recibían tratamiento inmunosupresor. Éstas se describieron inicialmente^{5,6} en trasplantados renales, en los cuales se observó una elevada incidencia de «reticulosarcomas» (linfomas de células grandes) extranodales, en particular del sistema nervioso central (SNC). Fueron considerados linfomas malignos por su rápida progresión y su elevada mortalidad, pero más tarde se comprobó que a menudo regresaban tras la reducción de la terapia inmunosupresora⁷, cuestionándose su malignidad.

También se observó que estas neoplasias linfoides, generalmente de tipo B, solían asociarse a una infección por el VEB, al cual se atribuyó una importante función en su patogenia⁸. Se ha postulado que la infección por este herpesvirus linfotrópico, ya sea primoinfección o reactivación, podría producir inicialmente la expansión policlonal de células B; debido a la supresión de la inmunovigilancia de las células T, con el tiempo acumularían mutaciones de oncogenes y genes supresores tumorales, abocando finalmente a la selección de clones malignos que seguirían presentando ADN episomal del VEB.

Las presentaciones clínicas de los trastornos linfoproliferativos postrasplante son muy variadas, e incluyen adenopatías asintomáticas, cuadros similares a la mononucleosis infecciosa atípicos y/o graves, y uno o más tumores nodales y/o extranodales⁹. A diferencia de lo que ocurre en los inmunocompetentes, los trastornos linfoproliferativos postrasplante suelen ser extranodales. Es muy frecuente la afectación gastrointestinal y el órgano trasplantado también suele estar afectado, confundándose con un rechazo. De igual manera el espectro histológico, fenotípico y genotípico es muy amplio, y comprende desde proliferaciones polimorfas policlonales semejantes a una infección viral florida, hasta proliferaciones monomorfas monoclonales que cumplen criterios de linfoma⁹. El pronóstico es sombrío, con un índice de mortalidad del 50 al 80%¹⁰, que depende principalmente del tipo de órgano trasplantado, del régimen inmunosupresor y de la sintomatología de presentación.

El tratamiento de elección consiste en disminuir la inmunosupresión, que induce la regresión del 23 al 50% de los casos¹⁰. Otras medidas que pueden

adoptarse como tratamiento de primera línea son la escisión quirúrgica y la radioterapia cuando la enfermedad sea limitada y la localización lo permita¹¹. También se utilizan en la prevención fármacos antivirales como el aciclovir y el ganciclovir aunque su efectividad como tratamiento no está demostrada. En una segunda línea¹¹ se encuentran modalidades terapéuticas como el interferón alfa o anticuerpos monoclonales anticélulas B, mientras que la quimioterapia se reserva como último recurso, debido a su elevada mortalidad.

Respecto a los casos de afectación cutánea primaria, desde que en 1992 Gonthier et al¹² describieran el primer caso de trastorno linfoproliferativo postrasplante cutáneo hasta la fecha se han descrito alrededor de 20 casos. Llama la atención que la mayoría sean de tipo B¹³⁻¹⁹, mientras que en la población inmunocompetente los linfomas B representan sólo el 20% de los linfomas cutáneos primarios. Esto seguramente sea reflejo del importante papel etiopatogénico del VEB, presente en todos los trastornos linfoproliferativos cutáneos de tipo B, mientras que en los de tipo T²⁰⁻²⁴ estaba constantemente ausente.

También llama la atención la escasez de publicaciones sobre estos trastornos cutáneos, la mayoría como casos aislados como el nuestro, excepto dos pequeñas series: en 1993, McGregor et al¹³ en una serie de 673 trasplantados renales, recogieron 4 casos de linfomas cutáneos (frente a 11 linfomas sistémicos); y más recientemente, en 2000, Caillard et al²⁵ en una serie de cerca de 10.000 trasplantados renales recogen 53 casos de trastorno linfoproliferativo postrasplante de los cuales cuatro afectaban piel o mucosas. Sin embargo, otras amplias series de trasplantados no recogen ningún caso de trastorno cutáneo.

Por otra parte, la asociación de elastólisis, anetodermia y linfoma no es casual. Se ha descrito pérdida local del tejido elástico en numerosas ocasiones asociada a diversos trastornos linfoproliferativos de estirpe B como hiperplasias linfoides benignas cutáneas, linfomas linfoplasmocitoides cutáneos y plasmocitomas cutáneos, así como en el mieloma múltiple y también en linfomas cutáneos T como la cutis laxa granulomatosa. Recientemente, Kasper et al¹⁷ describieron un caso de gran similitud con el nuestro en una trasplantada renal que desarrolló múltiples nódulos anetodérmicos que correspondían a un trastorno linfoproliferativo B con acumulaciones de células linfoplasmocitoides en la periferia que mostraban restricción para cadenas lambda y elastólisis peritumoral y, al igual que en nuestro caso, las lesiones de anetodermia precedieron al trastorno linfoproliferativo cutáneo.

AGRADECIMIENTOS

Deseamos expresar nuestro agradecimiento al Prof. Dr. Jerónimo Forteza Vila por el estudio inmunofenotípico.

BIBLIOGRAFÍA

1. Penn I. Cancers complicating organ transplantation. *N Engl J Med* 1990;323:1767-9.
2. Hardie IR, Strong RW, Hartley LCJ, Woodruff PWH, Clunie GJA. Skin cancer in caucasian renal allograft recipients living in a subtropical climate. *Surg* 1990;87:177.
3. Nalesnik M, Makowka L, Starzl T. The diagnosis and treatment of posttransplant lymphoproliferative disorders. *Curr Prob Surg* 1988;25:371-2.
4. Penn I. *De novo* malignancy in pediatric organ transplant recipients. *J Pediatr Surg* 1994;29:221-6.
5. McKhann CF. Primary malignancy in patients undergoing immunosuppression for renal transplantation. *Transplantation* 1969;8:209-12.
6. Penn I, Hammond W, Brettschneider L, Starzl TE. Malignant lymphomas in transplantation patients. *Transplant Proc* 1969;1:106-12.
7. Starzl TE, Nalesnik MA, Porter KA, Ho M, Iwatsu S, Griffith BP, et al. Reversibility of lymphomas and lymphoproliferative lesions developing under cyclosporine steroid therapy. *Lancet* 1984;1:584-87.
8. Hanto DW, Sakamoto K, Purtilo DT, Simmons RI, Najarian JS. The Epstein-Barr virus in the pathogenesis of posttransplant lymphoproliferative disorders. *Surgery* 1981;90: 204-13.
9. Swerdlow SH. Post-transplant lymphoproliferative disorders: A morphologic, phenotypic and genotypic spectrum of disease. *Histopathol* 1992;20:363-85.
10. Paya CV, Fung JJ, Nalesnick MA, Kieff E, Green M, Gores G, et al. Epstein-Barr virus-induced posttransplant lymphoproliferative disorders. ASTS/ ASTP EBV-PTLD Task Force and the Mayo Clinic Organized International Consensus Development Meeting. *Transplantation* 1999;68:1517-95.
11. Swinnen LJ. Overview of posttransplant B-cell lymphoproliferative disorders. *Semin Oncol* 1999;26(5 Suppl):21-5.
12. Gonthier DM, Hartman G, Holley JL. Posttransplant lymphoproliferative disorder presenting as an isolated skin lesion. *Am J Kid Dis* 1992;19:600-3.
13. McGregor JM, Yu CC, Lu QL, Cotter FE, Levison DA, MacDonald DM. Posttransplant cutaneous lymphoma. *J Am Acad Dermatol* 1993;29:549-54.
14. Mozzanica N, Cattaneo A, Fracciolla N, Boneschi V, Berti E, Gronda E, et al. Posttransplantation cutaneous B-cell lymphoma with monoclonal Epstein-Barr virus infection, responding to acyclovir and reduction in immunosuppression. *J Heart Lung Transplant* 1997;17:964-8.
15. Schumann KW, Oriba HA, Bergfeld WF, Hsi ED, Hollandsworth K. Cutaneous presentation of posttransplant lymphoproliferative disorder. *J Am Acad Dermatol* 2000; 42:923-6.
16. Tas S, Simonart T, Dargent JL, Kentos A, Antoine M, Knoop C, et al. Granulomatose lymphomatoïde à localisation cutanée isolée après une transplantation cardio-pulmonaire. *Ann Dermatol Venerol* 2000;127:488-91.
17. Kasper RC, Wood GS, Nihal M, LeBoit PE. Anetoderma arising in cutaneous B-cell lymphoproliferative disease. *Am J Dermatopathol* 2001;23:124-32.
18. Chai C, White WL, Shea CR, Prieto VG. Epstein Barr virus-associated lymphoproliferative-disorders involving the skin. *J Cutan Pathol* 1999;26:242-7.
19. Ponder TB, Collins BT, Bee CS, Grosso LE, Dunphy CH. Fine needle aspiration biopsy of a posttransplant lymphoproliferative disorder with pronounced plasmacytic differentiation presenting in the face. A case report. *Acta Cytol* 2002;46:389-94.
20. Euvrard S, Poutail Noble C, Kanitakis J, French M, Berger F, Delecluse HJ, et al. Brief report: Successive occurrence of T-cell and B-cell lymphomas after renal transplantation in a patient with multiple cutaneous squamous-cell carcinomas. *N Engl J Med* 1992;327:1924-6.
21. Kaplan MA, Jacobson JO, Ferry JA, Harris NL. T-cell lymphoma of the vulva in a renal allograft recipient with associated hemophagocytosis. *Am J Surg Pathol* 1993;17:842-9.
22. Seçkin D, Demirhan B, Güleç TO, Arıkan Ü, Haberal M. Posttransplantation primary cutaneous CD30 (Ki-1)-positive large-cell lymphoma. *J Am Acad Dermatol* 2001;45: S197-9.
23. Ward HA, Russo GG, McBurney E, Millikan LE, Boh EE. Posttransplant primary cutaneous T-cell lymphoma. *J Am Acad Dermatol* 2001;44:675-80.
24. McMullan DM, Radovanevic B, Jackow CM, Frazier OH, Duvic M. Cutaneous T-cell lymphoma in a cardiac transplant recipient. *Tex Heart Inst J* 2001;28:203-7.
25. Caillard S, Lachat V, Moulin B. Posttransplant lymphoproliferative disorders in renal allograft recipients: Report of 53 cases of a French multicenter study. PTLD French Working Group. *Transpl Int* 2000;13:S338-93.