

# Erupciones de tipo micosis fungoide inducidas por carbamazepina

Sara Álvarez-Ruiz, Yolanda Delgado, Maximiliano Aragües, Javier Fraga, Javier Sánchez-Pérez y Jesús Fernández-Herrera

Servicio de Dermatología. Hospital Universitario La Princesa. Madrid. España.

**Resumen.**—Losseudolinfomas cutáneos son enfermedades inflamatorias de la piel que simulan linfomas malignos en su forma clínica, histológica o en ambas. Los inducidos por fármacos son infrecuentes y se caracterizan por su polimorfismo clínico e histológico. Estas dermatosis no tienen una definición consensuada y pueden observarse bajo distintas formas de presentación.

Existen dos grupos principales deseudolinfomas inducidos por fármacos: aquellos que clínicamente e histológicamente simulan linfomas cutáneos y los llamados síndromes de hipersensibilidad. Los hallazgos clinicopatológicos o moleculares no permiten diferenciar losseudolinfomas de los verdaderos linfomas. La prueba definitiva para el diagnóstico es la resolución de las lesiones después de suspender la medicación implicada. Presentamos 3 casos deseudolinfomas histológicamente de tipo micosis fungoide inducidos por carbamazepina con presentaciones clínicas diferentes.

**Palabras clave:** carbamazepina,seudolinfoma, micosis fungoide.

## MYCOSIS FUNGOIDES-TYPE ERUPTIONS INDUCED BY CARBAMAZEPINE

**Abstract.**—Cutaneous pseudolymphomas are inflammatory diseases of the skin that simulate malignant lymphomas in their clinical and/or histological form. Those induced by drugs are infrequent and are characterized by their clinical and histological polymorphism. There is no consensus regarding the definition of these dermatoses, and they can be seen in different forms of presentation. There are two main groups of drug-induced pseudolymphomas: those that clinically and histologically simulate cutaneous lymphomas, and those known as hypersensitivity syndromes. Pseudolymphomas cannot be differentiated from true lymphomas through clinical, pathological or molecular findings. The definitive test for diagnosis is the resolution of the lesions after the medication involved is suspended. We present three cases of carbamazepine-induced cases of pseudolymphomas that histologically simulate micosis fungoides, with different clinical presentations.

**Key words:** carbamazepine, pseudolymphoma, micosis fungoides.

## INTRODUCCIÓN

Los fármacos antiepilépticos, especialmente la fenitoína y la carbamazepina pueden producir casos deseudolinfomas. La carbamazepina se utiliza fundamentalmente para tratar la epilepsia, trastornos asociados al dolor como la neuralgia del trigémino y las enfermedades psiquiátricas con alteraciones afectivas. La toxicidad extracutánea de la carbamazepina es fundamentalmente neuropsiquiátrica (vértigo, ataxia, cefalea, diplopía), hematológica (leucopenia y anemia) y hepática (habitualmente alteraciones analíticas que pueden producir de manera excepcional hepatitis o fallo hepático). Aproximadamente el 3-8 % de los pacientes que toman carbamazepina desarrollan enfermedades cutáneas, algunas de ellas similares

a la micosis fungoide<sup>1-4</sup>. Además deseudolinfomas se han descrito múltiples efectos secundarios en la piel como enfermedades ampollosas<sup>5</sup>, fotosensibilidad<sup>6</sup>, necrosis epidérmica tóxica<sup>7</sup>, pustulosis exantemática<sup>8</sup> y dermatitis exfoliativa<sup>9</sup>, entre otras.

Losseudolinfomas inducidos por carbamazepina presentan un amplio espectro clínico que se puede encuadrar en dos patrones diferentes. El primero estaría representado por casos con lesiones cutáneas que aparecen de manera tardía, únicas o en escaso número, en forma de placas infiltradas o nódulos persistentes y sin síntomas generales ni fallo multiorgánico. Las lesiones pueden persistir en ocasiones después de suspender la medicación e incluso puede haber un reordenamiento positivo. El segundo patrón tendría una clínica semejante a la de un síndrome de hipersensibilidad por fármacos, con un inicio más precoz, síntomas generales y afectación multiorgánica<sup>10</sup>.

El curso de losseudolinfomas suele ser autoinvolutivo con la suspensión del fármaco implicado, pero el diagnóstico diferencial en ocasiones resulta dificultoso. Presentamos 3 casos deseudolinfomas cutáneos inducidos por carbamazepina con presentaciones clínicas diferentes.

### Correspondencia:

Yolanda Delgado. Servicio de Dermatología. Hospital Universitario La Princesa. Diego de León, 62. 28006 Madrid. España. ydelgado@aedv.es

Recibido el 28 de junio de 2005.

Aceptado el 21 de diciembre de 2005.



Fig. 1.—Caso 1. Placa eritematosa en el área preesternal.

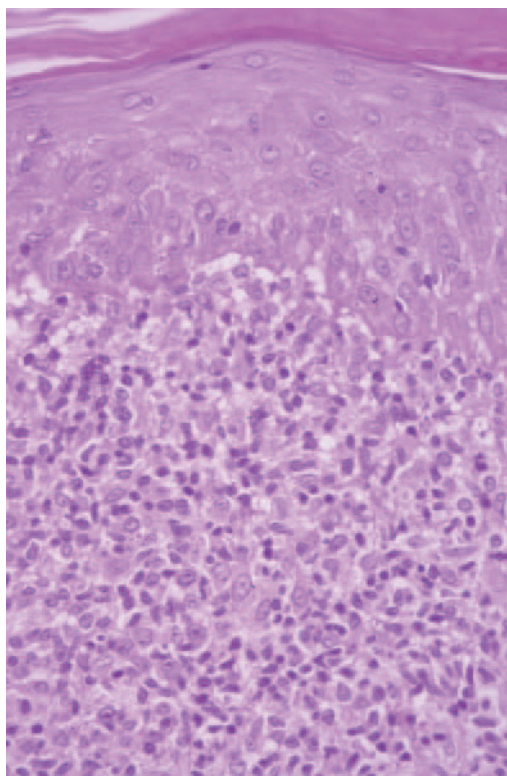


Fig. 2.—Caso 1. Infiltrado en banda linfocitario en dermis superior con linfocitos atípicos de pequeño tamaño que infiltran la epidermis. Queratinocitos necróticos. (Hematoxilina-eosina, x200.)

## DESCRIPCIÓN DE LOS CASOS

### Caso 1

Un varón de 50 años había iniciado 4 años atrás, tratamiento con carbamazepina por una epilepsia secundaria a un accidente cerebrovascular. Un año después del inicio del tratamiento desarrolló una lesión en pla-



Fig. 3.—Caso 2. Lesiones eritematosas maculopapulosas en extremidades inferiores.

ca eritematosa infiltrada en el área preesternal y un año más tarde apareció otra lesión similar en la región pectoral derecha. Las lesiones eran asintomáticas y aumentaban lentamente de tamaño. A la exploración física presentaba dos lesiones en forma de placas eritematosas infiltradas con un diámetro de 3 y 1,5 cm, respectivamente, en la región preesternal y pectoral derecha (fig. 1). No se palpaban adenopatías, ni visceromegalias. El estudio histopatológico mostraba un denso infiltrado en la banda linfocitaria en la dermis superior con linfocitos pequeños de núcleo irregular (fig. 2). También existía epidermotropismo y queratinocitos necróticos en la epidermis. El reordenamiento del gen del receptor de células T (TCR) en piel fue negativo. Los estudios de laboratorio demostraron como única alteración una hipogammaglobulinemia. Las pruebas epicutáneas fueron negativas. Las lesiones desaparecieron progresivamente con la suspensión del fármaco en 4 meses.

### Caso 2

Una mujer de 42 años desarrolló múltiples lesiones maculopapulosas pruriginosas en el tronco y las extremidades 7 días después de iniciar un tratamiento con carbamazepina por una neuralgia del trigémino. A la exploración física presentaba lesiones maculopapulosas, eritematosas, no confluentes, bien limitadas con un diámetro aproximado de entre 0,5 y 2 cm en axilas, tronco, ingles y muslos (fig. 3). No presentaba adenopatías ni visceromegalias. La biopsia cutánea mostraba una epidermis con hiperqueratosis e hiperplasia psoriasiforme con un marcado epidermotropismo de

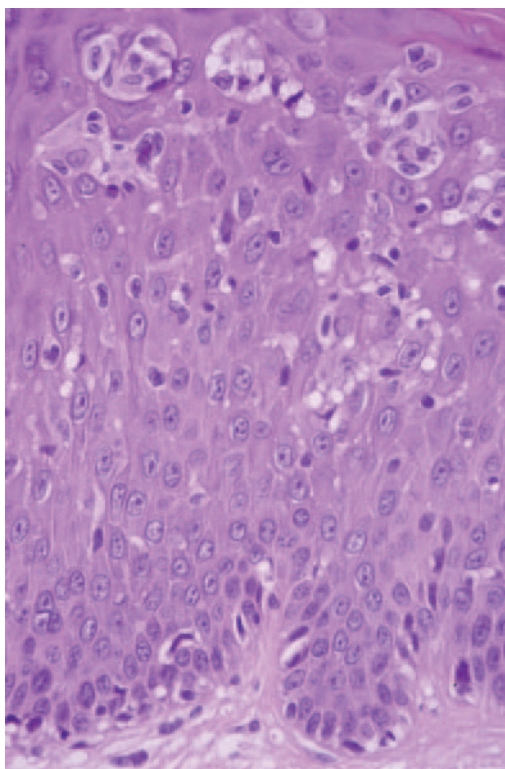


Fig. 4.—Caso 2. Epidermotropismo de linfocitos atípicos de pequeño tamaño y microabscesos simulando una micosis fungoide. (Hematoxilina-eosina,  $\times 400$ .)



Fig. 5.—Caso 3. Lesiones maculopapulosas eritematosas infiltradas.

linfocitos atípicos con núcleos hiper cromáticos (fig. 4). No se pudo realizar el reordenamiento en piel por falta de material. Los análisis mostraron una hipercolesterolemia con ligera hipertransaminemia sin otras alteraciones. No se realizaron pruebas epicutáneas. Las lesiones se resolvieron en un mes sin tratamiento, tras a retirada de la carbamazepina.

### Caso 3

Un varón de 25 años, sin historia previa de enfermedad cutánea y en tratamiento con carbamazepina por crisis epilépticas como secuela de un accidente de tráfico, desarrolló, un mes después del inicio de la terapia, un cuadro cutáneo que se acompañaba de fiebre y múltiples lesiones maculopapulosas eritematosas con tendencia a confluir, infiltradas y con un diámetro entre 0,5 y 2 cm en casi la totalidad de la superficie corporal, incluidas las palmas y las plantas (fig. 5). También presentaba edema facial (más intenso en la región periorbitaria) y pústulas foliculares en la nariz y mejillas. Los resultados analíticos mostraban unos valores de leucocitos de 11.680  $\text{cél.}/\mu\text{l}$  con el 12 % de eosinófilos, aumento de las enzimas hepáticas GPT 647 U/l, GOT 230 U/l y GGT 262 U/l. No presentaba adenopatías ni visceromegalias. En el Servicio de Urgencias se suspendió la carbamazepina y se inició un tratamiento con ácido valproico. Los hallazgos histo-

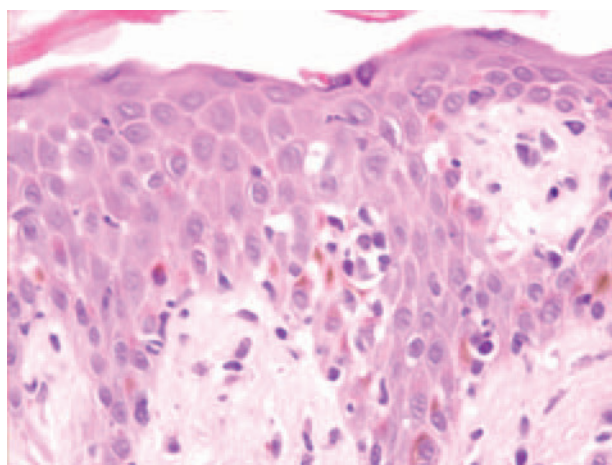


Fig. 6.—Caso 3. Epidermotropismo con infiltrado de linfocitos atípicos en la epidermis formando microabscesos de Pautrier. (Hematoxilina-eosina,  $\times 400$ .)

patológicos demostraban una discreta hiperplasia psoriasisiforme y en la dermis superficial se apreciaban ligeros infiltrados constituidos por linfocitos, algunos de ellos de tamaño intermedio y núcleo hiper cromático. Ocasionalmente se identificaron agrupaciones linfocitarias semejantes a microabscesos de Pautrier (fig. 6). El reordenamiento del gen del TCR en la piel



fue negativo. Las pruebas epicutáneas se realizaron 3 meses después de la erupción utilizando concentraciones al 1 y al 5 % en vaselina y ambas fueron positivas. Las lesiones desaparecieron progresivamente en un mes con tratamiento con corticoides sistémicos con una dosis inicial de 1 mg/kg/día.

## DISCUSIÓN

Aunque Callot et al<sup>11</sup> intentaron diferenciar el seudolinfoma y el síndrome de hipersensibilidad, hoy en día no existe una definición consensuada del seudolinfoma inducido por drogas. El término se utiliza de manera indistinta para describir erupciones que histológicamente simulan linfomas cutáneos y cuadros definidos anteriormente como síndrome de hipersensibilidad. Cerroni et al<sup>12</sup> distinguen dos patrones clínico-patológicos en los seudolinfomas inducidos por fármacos. Por un lado, se encuentran aquéllos con patrón de seudolinfoma B (lesiones nodulares solitarias o en escaso número) y aquéllos con patrón de seudolinfoma T, similares a los casos de nuestra serie.

Nuestros pacientes tenían como hecho en común el patrón histológico tipo micosis fungoide. En el primer caso existía un denso infiltrado en banda de linfocitos pequeños en la dermis superficial con un epidermotropismo focal. Sin embargo, tanto en el segundo como en el tercer caso, se apreciaba mayor epidermotropismo con linfocitos atípicos de mayor tamaño y núcleo irregular que histológicamente recuerdan a la micosis fungoide.

Recientemente se ha realizado un estudio clínico-patológico y genotípico en 8 casos de seudolinfomas inducidos por anticonvulsivos<sup>13</sup>. Las similitudes entre los seudolinfomas y las micosis fungoides fueron el epidermotropismo de linfocitos atípicos (100 %) y los microabscesos de Pautrier en el 38 %. Sin embargo, como hecho diferenciador en los seudolinfomas, existe una espongirosis que puede ser desde moderada a marcada (75 %), queratinocitos necróticos (63 %), infiltración de eosinófilos en la epidermis (25 %), edema de la dermis papilar (100 %), eritrocitos extravasados (100 %), linfocitos en la dermis mayores que aquellos que están en la epidermis (63 %) e infiltración de varias células inflamatorias incluyendo neutrófilos (50 %).

La presentación clínica de nuestros casos era muy diferente entre sí. En el primer caso el cuadro clínico recordaba una micosis fungoide clásica en estadio de placa, que se había iniciado mucho después de iniciar el tratamiento con carbamazepina. No existían datos de afectación sistémica y el cuadro clínico regresó al suspender el fármaco. El tercer caso correspondía clínicamente a un síndrome de hipersensibilidad típico con erupción cutánea, fiebre, adenopatías, eosinofilia, linfocitos atípicos e hipertransaminasemia. Además, presentaba edema facial y

pústulas en la cara que se han considerado como típicos de este síndrome.

En nuestros pacientes la relación temporal entre las lesiones cutáneas y la utilización de la carbamazepina y la falta de recurrencia de las lesiones después de un tiempo de seguimiento prolongado (8, 7 y 2 años, respectivamente, para los casos 1, 2 y 3), sugieren con claridad el diagnóstico de seudolinfoma inducido por fármacos más que una resolución espontánea de un verdadero linfoma.

Las pruebas epicutáneas fueron negativas en el primer caso y positivas en el tercero. El porcentaje de pruebas epicutáneas positivas para la carbamazepina en la literatura médica va desde el 24 al 100 %<sup>14</sup>. Incluso cuando las pruebas epicutáneas para demostrar que un fármaco está implicado en un cuadro cutáneo se realizan con el consenso de los expertos, el resultado es negativo en el 30-50 % de los pacientes, por lo que un resultado negativo no excluye la responsabilidad de un fármaco<sup>15</sup>. Los resultados negativos pueden tener diferentes explicaciones: que el agente responsable de la reacción sea un metabolito que no se forme en la piel, que no exista un mecanismo inmunario implicado en la reacción o que los factores concomitantes responsables de la reacción, como las infecciones por virus, no estén presentes en el momento de realizar las pruebas epicutáneas.

El reordenamiento fue negativo en los casos 1 y 3, mientras que en el caso 2 no se pudo realizar. En general, en los casos de seudolinfomas inducidos por fármacos, se encuentra un reordenamiento policlonal del gen del TCR, aunque en algunas ocasiones puede ser monoclonal, por lo que no siempre se debe etiquetar el reordenamiento monoclonal como linfoma<sup>17</sup>. En uno de los trabajos ya comentado<sup>13</sup>, de los 8 casos de seudolinfoma sólo en uno fue positivo el reordenamiento del gen del receptor Ty. De hecho, el análisis molecular no puede establecer claramente el diagnóstico diferencial entre seudolinfoma y linfoma. La clínica, la histología y los análisis moleculares son esenciales, pero el criterio principal es la resolución de las lesiones con la suspensión del fármaco<sup>17</sup>.

Aunque el mecanismo exacto del desarrollo de los seudolinfomas es desconocido, se cree que los fármacos actúan como antígenos produciendo un estado alterado en la inmunidad con depresión de la supresión de la función de los linfocitos T<sup>18</sup>. Magro et al<sup>19</sup> han planteado la hipótesis de que los infiltrados de los seudolinfomas inducidos por fármacos están representados por una expansión no reprimida de linfocitos T de memoria activados, CD7 y CD62K negativos, en respuesta a los estímulos antigénicos.

### Declaración de conflicto de intereses

Declaramos no tener ningún conflicto de intereses.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Welykyj S, Gradini R, Nakao J, Massa M. Carbamazepine-induced eruption histologically mimicking mycosis fungoides. *J Cutan Pathol*. 1990;17:111-6.
2. Gul U, Kilic A, Dursun A. Carbamazepine-induced pseudo mycosis fungoides. *Ann Pharmacother*. 2003;37:1441-3.
3. Saeki H, Etoh T, Toda K, Mihm MC Jr. Pseudolymphoma syndrome due to carbamazepine. *J Dermatol*. 1999;26:329-31.
4. Shuttleworth D, Graham-Brown RA, Williams AJ, Campbell AC, Sewell H. Pseudo-lymphoma associated with carbamazepine. *Clin Exp Dermatol*. 1984;9:421-3.
5. Cohen LM, Ugent RB. Linear IgA bullous dermatosis occurring after carbamazepine. *J Am Acad Dermatol*. 2002;46:32-3.
6. Lee AY, Joo HJ, Chey WY, Kim YG. Photopatch testing in seven cases of photosensitive drug eruptions. *Ann Pharmacother*. 2001;35:1584-7.
7. Leyva L, Torres MJ, Posadas S, et al. Anticonvulsant-induced toxic epidermal necrolysis: monitoring the immunologic response. *J Allergy Clin Immunol*. 2000;105:157-65.
8. Lachgar T. Generalized acute exanthematous pustulosis caused by carbamazepine. *Allerg Immunol*. 1999;31:151-2.
9. Troost RJ, Oranje AP, Lijnen RL, Benner R, Prens EP. Exfoliative dermatitis due to immunologically confirmed carbamazepine hypersensitivity. *Pediatr Dermatol*. 1996;13:316-20.
10. Fernández Herrera J, Hernández Núñez A. Anticonvulsivantes. Erupciones cutáneas medicamentosas. Barcelona; Signament Edicions, S.L.; 2003. p. 239-48.
11. Callot V, Roujeau JC, Bagot M, et al. Drug-induced pseudolymphoma and hypersensitivity syndrome. Two different clinical entities. *Arch Dermatol*. 1996;132:1315-21.
12. Pseudolymphomas of the skin. En: Cerroni L, Gatter K, Kerl H, editors. *An illustrated guide to skin lymphoma*. 2nd ed. Oxford: Blackwell Publishing. 2004. p. 155-76.
13. Choi TS, Doh KS, Kim SH, Jang MS, Suh KS, Kim ST. Clinicopathological and genotypic aspects of anticonvulsant-induced pseudolymphoma syndrome. *Br J Dermatol*. 2003;148:730-6.
14. Jones M, Fernández-Herrera J, Dorado JM, Sols M, Ruiz M, García-Díez A. Epicutaneous test in carbamazepine reactions. *Dermatology*. 1994;188:18-20.
15. Working party of the ESCD for the study of skin testing in investigating cutaneous adverse drug reactions. Guidelines for performing skin test with drugs in the investigation of cutaneous adverse drug reactions. *Contact Dermatitis*. 2001;45:321-8.
16. Brandy SB, Magro CM, Díaz-Cano SJ, Wolfe HJ. Analysis of clonality of atypical cutaneous lymphoid infiltrates associated with drug therapy by PCR/DGGE. *Hum Pathol*. 1999;30:130-6.
17. Cogrel O, Beylot-Barry M, Vergier B, et al. Sodium valproate-induced cutaneous pseudolymphoma followed by recurrence with carbamazepine. *Br J Dermatol*. 2001;144:1235-8.
18. Miranda-Romero A, Pérez-Oliva N, Aragonese H, et al. Carbamazepine hypersensitivity syndrome mimicking mycoses fungoides. *Cutis*. 2001;67:47-51.
19. Magro CM, Crowson AN, Kovatich A, Burns F. Drug-induced reversible lymphoid discrasia: a clonal lymphomatoid dermatitis of memory and activated T cells. *Hum Pathol*. 2003;34:119-29.