

Dermatofibromas eruptivos múltiples asociados al virus de la inmunodeficiencia humana. Presentación de dos casos

C. García-Millán^a, I. Aldanondo^a, M. Fernández-Lorente^a, R. Carrillo^b y P. Jaén^a

^aServicio de Dermatología. ^bServicio de Anatomía Patológica. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid. España.

Los dermatofibromas eruptivos múltiples (DFEM) constituyen una entidad clínica infrecuente que consiste en la aparición de varias lesiones en un corto espacio de tiempo. Baraf y Shapiro los definen en 1970 como la aparición de al menos 15 dermatofibromas en pocos meses. Dado que esta cifra podría pasar por alto casos incipientes, se ha propuesto que el hallazgo de 5 a 8 dermatofibromas en 4 meses sea suficiente. Este hallazgo clínico suele aparecer en el contexto de enfermedades autoinmunes (lupus eritematoso) así como en enfermos positivos para el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) o en tratamiento con ciertos fármacos, pero también se han descrito DFEM en pacientes sanos. Presentamos dos casos de dermatofibromas eruptivos múltiples asociados a infección por el VIH, siendo esta condición desconocida previamente en uno de los pacientes, por lo que creemos que la aparición de estas lesiones cutáneas podría ayudar al diagnóstico precoz de enfermedades autoinmunes o situaciones de inmunosupresión.

Palabras clave: dermatofibromas múltiples, infección VIH, inmunosupresión.

MULTIPLE ERUPTIVE DERMATOFIBROMAS IN 2 PATIENTS INFECTED WITH THE HUMAN IMMUNODEFICIENCY VIRUS

Abstract. Multiple eruptive dermatofibromas are an uncommon clinical entity in which several lesions appear in a short period of time. Baraf and Shapiro defined them in 1970 as the appearance of at least 15 dermatofibromas in a few months. Given that incipient cases might be omitted, appearance of 5 to 8 dermatofibromas in 4 months has been proposed as sufficient to establish diagnosis. Although this entity has been reported in healthy subjects, it usually appears with underlying autoimmune diseases (lupus erythematosus), human immunodeficiency virus (HIV) infection, or treatment with certain drugs. We report 2 cases of multiple eruptive dermatofibromas associated with HIV infection. One of these patients was unaware of being infected with HIV, and so we believe that the appearance of these skin lesions could help early diagnosis of autoimmune diseases or patients with immunodepression.

Key words: multiple dermatofibromas, HIV infection, immunodepression.

Introducción

Los dermatofibromas son tumores dérmicos benignos que suelen aparecer en miembros inferiores, generalmente de mujeres jóvenes. La expresión «dermatofibromas erupti-

vos múltiples» (DFEM) se ha empleado clásicamente para definir la aparición de al menos 15 lesiones en pocos meses¹. Recientemente se acepta que la aparición de 5 a 8 dermatofibromas en menos de 4 meses es más adecuado, ya que incluiría los casos incipientes².

Los DFEM son una entidad poco frecuente, que se ha descrito asociada a pacientes con enfermedades autoinmunes, tratamiento inmunosupresor, neoplasias, trasplante de órganos e inmunodeficiencias (VIH)³.

Presentamos dos pacientes de 35 y 45 años con dermatofibromas eruptivos múltiples asociados a infección por el VIH y tratamiento inmunosupresor. Esta asociación es poco frecuente, y de hecho hemos hallado únicamente

Correspondencia:
Cristina García-Millán.
Servicio de Dermatología.
Hospital Universitario Ramón y Cajal.
Carretera de Colmenar km. 9,100. 28034 Madrid.
cgmillan@gmail.com

Aceptado el 15 de noviembre de 2006.

10 casos descritos en la literatura. En uno de nuestros pacientes las lesiones aparecieron previamente al conocimiento de la enfermedad de base, lo cual es excepcional.

Casos clínicos

Caso 1

Mujer de 35 años natural de Santo Domingo sin antecedentes de interés que consultaba por la aparición de varias lesiones cutáneas asintomáticas e hiperpigmentadas, de tres meses de evolución, en la cara interna del muslo izquierdo y de forma aislada en la pierna derecha. Dichas lesiones fueron apareciendo de forma progresiva (fig. 1).

A la exploración se objetivaron un total de 7 nódulos eritematovioláceos que se agrupaban con distribución arciforme y tenían tamaños comprendidos entre 0,2 y 0,7 cm de diámetro, firmes a la palpación, en el muslo izquierdo, y una lesión similar de menor tamaño en la región posterointerna de la pierna derecha. La imagen dermatoscópica consistía en una estructura blanquecina central de bordes irregulares rodeada de un retículo estriado marrón claro.

El hemograma y bioquímica realizados no mostraron alteraciones, salvo una plaquetopenia periférica de 100.000 plaquetas/mm³ que no estaba presente en controles previos (el último hacía dos años). Debido a que la paciente no presentaba ninguna enfermedad sistémica aguda ni consumía fármacos que pudieran explicar el descenso de plaquetas mencionado, se realizó despistaje de infección por el VIH, dado que es una de las causas más frecuentes de plaquetopenia asintomática entre los 20 y 50 años. La positividad de dos ELISA se confirmó con Western-Blot. El número total de linfocitos CD4 fue de 500. Los anticuerpos antinucleares (ANA) resultaron negativos.

El examen histológico de una de las lesiones del muslo izquierdo mostraba un nódulo dérmico mal delimitado, formado por histiocitos y abundante proliferación de fibroblastos entre haces gruesos de colágeno. La epidermis suprayacente era acantósica y papilomatosa con cierta proliferación basaloide pigmentada. El estudio inmunohistoquímico fue positivo para factor XIIIa, confirmando la existencia de celularidad fibroblástica y negativo para S-100, desmina y actina.

Caso 2

Varón de 45 años, VIH conocido, en estadio B2 que recibía tratamiento antirretroviral desde hacía un año. Al ingreso el número de CD4 totales era de 250. El paciente se encontraba a cargo del Servicio de Gastroenterología debido a hemorragia digestiva alta, secundaria a varices esofági-



Nódulos eritematovioláceos en cara interna de muslo izquierdo, de 0,2-0,7 cm de diámetro, con cierta distribución arciforme y firmes a la palpación.

cas. Se solicitó valoración por el Servicio de Dermatología debido a la aparición de múltiples lesiones cutáneas en miembros inferiores, que sugerían un posible sarcoma de Kaposi. Además el paciente padecía cirrosis hepática secundaria a virus de la hepatitis C (VHC) y un carcinoma hepatocelular diagnosticado 6 meses antes de la aparición de las lesiones cutáneas, que fue tratado con capecitabina (profármaco del 5-fluorouracilo) dos meses antes de la consulta.

El paciente refería la aparición súbita de lesiones cutáneas localizadas en ambos miembros inferiores, que se iniciaron tras el tratamiento quimioterápico de forma progresiva.

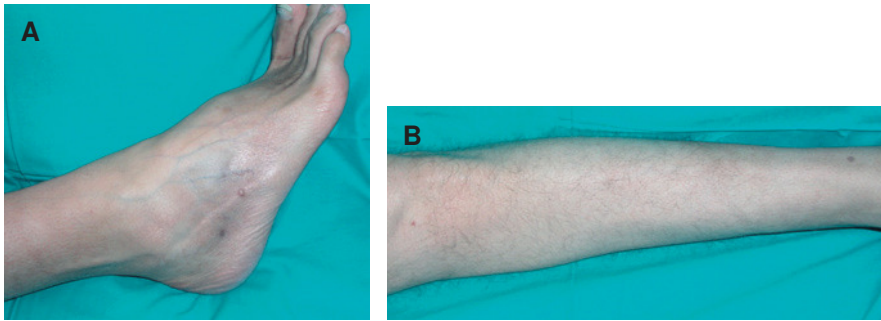
En la exploración física se observaban 10 tumoraciones de color marrón rojizo y tamaños comprendidos entre 2 y 5 mm de diámetro, localizadas de forma bilateral en ambos miembros inferiores. En la región abdominal se observaban dos lesiones (fig. 2). Algunas mostraban una depresión característica de la piel suprayacente a la compresión lateral.

Los exámenes complementarios realizados, incluyendo hemograma, bioquímica y sistemático de orina, no revelaron datos adicionales.

La biopsia de una de las lesiones mostraba una histología e inmunohistoquímica muy similar a la del primer paciente, confirmandose el origen fibrohistocitario de las mismas.

Discusión

Los dermatofibromas son tumores dérmicos benignos frecuentes que suelen aparecer en miembros inferiores, generalmente de mujeres jóvenes. La expresión «dermatofibromas eruptivos múltiples» fue acuñada por Baraf y Shapiro en 1970, y se ha empleado clásicamente para definir la aparición de al menos 15 dermatofibromas¹. Más reciente-



Pápulas firmes de coloración parda de 2-5 mm de diámetro diseminadas en tobillos (A) y área pretibial (B).

mente se acepta que la aparición de 5 a 8 dermatofibromas en menos de 4 meses es más adecuado, ya que incluiría los casos incipientes, según sostienen Ammirati et al².

La distribución de los DEFEM suele predominar en extremidades inferiores, como ocurre en nuestros pacientes, pero pueden aparecer en otras localizaciones menos habituales, como extremidades superiores³ y región interescaular⁴.

Los DFEM son más prevalentes en pacientes con enfermedades subyacentes⁵ (56 %). La mayoría de casos publicados se asocian a enfermedades autoinmunes en tratamiento con fármacos inmunosupresores (sobre todo lupus eritematoso sistémico, donde se han objetivado hasta un 46 % de casos). En segundo lugar los DFEM se asocian a infección VIH (32 %), como ocurre en los dos casos que presentamos, siendo en uno de ellos el diagnóstico de inmunosupresión posterior a la aparición de la clínica cutánea, lo cual es un hecho infrecuente, ya que en la inmensa mayoría de casos la inmunosupresión es conocida⁴. Hemos hallado 10 casos publicados de DFEM asociados al VIH^{2,6,12}, de los cuales 6 presentaban otras enfermedades graves concomitantes con posible influencia en la respuesta inmune. A esto hay que añadir la ingesta de fármacos inmunosupresores, además de la terapia antirretroviral, cuya introducción podría precipitar la clínica cutánea, como ocurre en uno de nuestros pacientes. En la literatura revisada no aparecen casos de VIH que comiencen con la aparición de dermatofibromas eruptivos (tabla 1).

Otras asociaciones documentadas son: obesidad, dislipidemias, embarazo y dermatitis atópica, pero dada la elevada prevalencia de algunas de estas patologías creemos que esta asociación no tiene excesivo valor.

Existen casos familiares y congénitos. También se han publicado casos asociados a colitis ulcerosa, leucemia mielóide aguda, leucemia mielóide crónica y trasplantes.

Recientemente se ha publicado el primer caso de DFEM asociados a síndrome de Down¹³.

En comparación con los DF clásicos, los DFEM presentan algunas características particulares desde el punto de vista clínico, pero no así desde el punto de vista histológico-

co⁶. De este modo, en general los DEFEM predominan en varones, se agrupan en racimos y se extienden al tronco con más frecuencia que los DF comunes.

La patogenia de los DF es aún poco conocida. Clásicamente se ha atribuido su aparición a un posible traumatismo o una picadura de insecto, por lo que sería esencialmente un proceso reactivo. Sin embargo, debido a su naturaleza persistente, en la actualidad se considera un proceso neoplásico benigno. Apoyando esta teoría se encuentran los trabajos de Yamamoto et al^{14,15} que han detectado alteraciones en la expresión de algunos factores de crecimiento fibroblástico. El hecho de que existan casos familiares refuerza la idea de que posiblemente haya un componente genético asociado¹⁶.

Se ha atribuido un papel destacado a las células mastocitarias en la patogenia de los DF¹⁷, dado que son fuente de citocinas que interfieren en la proliferación fibroblástica y epidérmica, así como en la migración linfocitaria. En los DFEM se ha detectado un mayor número de mastocitos en comparación con los DF solitarios. También se ha postulado que los DF pueden representar un proceso inmunorreactivo, mediado por las células dendríticas y otras células dérmicas¹⁸. De acuerdo con esto, el desarrollo de los DFEM en las inmunodeficiencias podría verse facilitado por el descenso en la población de linfocitos T. Algunos autores han sugerido que los DF asociados a VIH podrían ser formas atípicas de micobacteriosis¹², lo cual no se ha demostrado. Karzakov et al determinaron la presencia de VHH-8 en los DFEM de un paciente VIH positivo mediante reacción en cadena de la polimerasa (PCR)¹⁹, pero este hallazgo se ha atribuido a la presencia en sangre del virus que puede existir en estos pacientes, ya que no se ha demostrado que exista replicación viral en las lesiones.

El diagnóstico diferencial debe realizarse principalmente con el dermatofibrosarcoma *protuberans*, con el que existen diferencias clínicas, histológicas e inmunohistoquímicas. También debe diferenciarse de otros tumores como leiomiomas, xantogranulomas y sarcoma de Kaposi.

Es posible que estas alteraciones cutáneas puedan ayudar al diagnóstico precoz de diversas enfermedades con afec-

Tabla 1. Dermatofibromas eruptivos múltiples asociados al virus de la inmunodeficiencia humana

DF: dermatofibromas; M: mujer; V: varón, VHB: virus de la hepatitis B; VHC: virus de la hepatitis C; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.

tación del sistema inmune, o a identificar una situación de mayor inmunosupresión.

Conflicto de intereses

Declaramos no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Baraf CS, Shapiro L. Multiple histiocytomas. Report of a case. *Arch Dermatol.* 1970;101:588-90.
2. Ammirati CT, Mann C, Hornstra IK. Multiple eruptive dermatofibromas in three men with HIV infection. *Dermatology.* 1997;195:344-8.
3. Massone C, Parodi A, Virno G, Reborá A. Multiple eruptive dermatofibromas in patients with systemic lupus erythematosus treated with prednisone. *Int J Dermatol.* 2002;41(5):279-81.
4. Moreno de Vega MJ, Córdoba S, Sánchez J, Fraga J, García-Díez A. Dermatofibromas múltiples agrupados en región interescapular. *Actas Dermosifilogr.* 1999;90:318-22.
5. Niiyama S, Katsuoka K, Happel R, Hoffmann R. Multiple eruptive dermatofibromas: a review of the literature. *Acta Derm Venereol.* 2002;82:241-4.
6. Kanitakis J, Carbonnel E, Delmonte S, Livrozet JM, Faure M, Claudy A. Multiple eruptive dermatofibromas in a patient with HIV infection: case report and literature review. *J Cutan Pathol.* 2000;27(1):54-6.
7. Bachmeyer C, Cordier F, Blum L, Cazier A, Verola O, Aractingi S. Multiple eruptive dermatofibromas after highly active antiretroviral therapy. *Br J Dermatol.* 2000;143(6):1336-7.
8. Murphy S, Lowitt M, Kao G. Multiple eruptive dermatofibroma in an HIV-positive man. *Dermatology.* 1995;190:309.
9. Armstrong D, Irvine A, Walsh M, Mayne EE, Burrows D. Multiple dermatofibromas in a patient with HIV infection. *Clin Exp Dermatol.* 1995;20:474.
10. Lu I, Cohen P, Grossman M. Multiple dermatofibromas in a woman with HIV infection and systemic lupus erythematosus. *J Am Acad Dermatol.* 1995;32:901.
11. Pechere M, Chavaz P, Saurat JH. Multiple eruptive dermatofibromas in an AIDS patient: a new differential diagnosis of Kaposi's sarcoma. *Dermatology.* 1995;190:319.
12. Silvestre JF, Bettloch I, Jiménez M. Eruptive dermatofibromas in AIDS patients: a form of mycobacteriosis? *Dermatology.* 1997;194:197.
13. Monteagudo B, Álvarez-Fernández JC, Iglesias B, de las Heras C, Cacharrón JM. Multiple eruptive dermatofibromas in a patient with Down's syndrome. *Actas Dermosifilogr.* 2005;96:199.
14. Yamamoto T, Katayama I, Nishioka K. Impaired expression of stem cell factor in dermatofibroma fibroblasts. *Acta Derm Venereol.* 1996;76:257-9.

15. Yamamoto T, Katayama I, Nishioka K. Possible involvement of interleukin-1 in the pathogenesis of dermatofibroma. *Acta Derm Venereol.* 1998;78:99-102.
16. Samlaska C, Bennion S. Eruptive dermatofibromas in a kindred. *Cutis.* 2002;69:187-8.
17. Yamamoto T, Katayama I, Nishioka K. Role of mast cells in dermatofibroma: recent viewpoints into the pathogenesis. *Eur J Dermatol.* 2003;13:419-23.
18. Nestle FO, Nickoloff BJ, Burg G. Dermatofibroma: an abortive immunoreactive process mediated by dermal dendritic cells? *Dermatology.* 1995;190:265-8.
19. Kazakov DV, Schmid M, Adams V, Cathomas G, Muller B, Burg G, et al. HHV-8 DNA sequences in the peripheral blood and skin lesions of an HIV-negative patient with multiple eruptive dermatofibromas: implications for the detection of HHV-8 as a diagnostic marker for Kaposi's sarcoma. *Dermatology.* 2003;206:217-21.