

tes, diuréticos y tuberculostáticos. La incidencia de TIF ronda los 0,6-1,6 casos/100.000 personas-año, pudiendo estar infraestimada. Debe sospecharse principalmente en adultos polimedcados y hospitalizados con trombocitopenia grave y aguda (generalmente menos de 10.000/mcL). Suele aparecer 1-2 semanas tras el inicio del fármaco, presentando recurrencias precozmente tras la reintroducción. Los pacientes suelen presentar petequias, púrpura, hematomas, sangrado de mucosas y riesgo de sangrado interno, incluyendo hemorragia cerebral y muerte. El diagnóstico es clínico según la relación temporal entre el inicio del fármaco y la trombocitopenia, excluyendo otras causas (infecciones –fundamentalmente víricas–, vacunación, embarazo, enfermedades linfoproliferativas, autoinmunes o púrpura trombocitopénica idiopática) (tabla 1). Lo ideal sería demostrar la presencia de anticuerpos antiplaquetarios específicos, lo cual no está disponible habitualmente y no se hace de rutina. Una vez retirado el fármaco responsable, las plaquetas se recuperan en 1-2 semanas, precisando, en casos graves, corticoides, inmunoglobulinas e incluso transfusión de plaquetas. A diferencia de la púrpura trombocitopénica idiopática, que precisa una terapia más prolongada, en la TIF los corticoides pueden ser retirados rápidamente en cuanto el recuento se recupere¹⁰. En nuestro caso, la trombocitopenia se resolvió rápidamente tras la retirada de la acitretina y el tratamiento con corticoides e inmunoglobulinas. Como consecuencia de la evidente relación temporal y evolución tras la retirada de acitretina se decidió no readministrar el fármaco potencialmente responsable como prueba confirmatoria del diagnóstico.

Bibliografía

1. Acitretina. Ficha técnica o resumen de las características del producto [consultado 19 Nov 2014]. Disponible en: www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/74726/FT_74726.pdf

2. Carretero G, Ribera M, Belinchón I, Carrascosa JM, Puig L, Ferrándiz C, et al. Acitretina: guía de uso en psoriasis. *Actas Dermosifiliogr.* 2013;104:598–616.

3. Seishima M, Oda M, Yamanaka S. Thrombocytopenia possibly induced by etretinate in a psoriatic patient. *J Dermatol.* 2005;32:917–20.

4. Naldi L, Rozzoni M, Finazzi G, Pini P, Marchesi L, Cainelli T. Etretinate therapy and thrombocytopenia. *Br J Dermatol.* 1991;124:395.

5. Liang R. Thrombocytopenia associated with etretinate therapy. *Acta Haematol.* 1988;79:112–3.

6. Coto-Segura P, Galache C, Santos-Juanes J, Mallo-García S, Curto-Iglesias JR. [Transient thrombocytopenia probably induced by isotretinoin] Spanish. *Actas Dermosifiliogr.* 2008;99:743–4.

7. Chave TA, Mortimer NJ, Hutchinson PE. Agranulocytosis and total scalp alopecia following acitretin. *Br J Dermatol.* 2003;148:1063–4.

8. Commens C. Cyclical neutropenia and retinoid therapy with isotretinoin. *Med J Aust.* 1988;149:164, 166.

9. Ozdemir MA, Kose M, Karakukcu M, Ferahbas A, Patiroglu T, Koklu E. Isotretinoin-induced agranulocytosis. *Pediatr Dermatol.* 2007;24:425–6.

10. Chong BH, Choi PY, Khachigian L, Perdomo J. Drug-induced immune thrombocytopenia. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2013;27:521–40.

M. García-Arpa*, M. López-Nieto, J.L. Santiago Sánchez-Mateos y M.P. Sánchez-Caminero

Servicio de Dermatología, Hospital General Universitario de Ciudad Real, Ciudad Real, España

* Autor para correspondencia.
 Correo electrónico: mgarciaa73@yahoo.es
 (M. García-Arpa).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.ad.2015.03.010>

Micosis fungoide con afectación cerebral como primera manifestación extracutánea



Cerebral Involvement as the First Extracutaneous Manifestation of Mycosis Fungoides

Sr. Director:

La micosis fungoide (MF) representa el linfoma cutáneo más común. La probabilidad de afectación sistémica está en relación con la extensión de la enfermedad, siendo muy infrecuente en los estadios iniciales, donde suele seguir un curso clínico indolente. Sin embargo, el riesgo de afectación extracutánea a los 20 años tras el diagnóstico es de un 10% en pacientes con lesiones en placa generalizadas, y de un 35,5% en pacientes con lesiones tumorales¹. Lo más habitual son las adenopatías regionales, pero cualquier órgano puede verse afectado, especialmente

los pulmones, el bazo, el hígado y el tracto gastrointestinal². La afectación del sistema nervioso central (SNC) es muy infrecuente, más aún en ausencia de afectación extracutánea.

Se trata de una mujer de 47 años con lesiones eritematodescamativas de 6 años de evolución, que tras 4 biopsias no concluyentes fue diagnosticada de MF estadio *ib*. Durante 4 años de seguimiento recibió tratamiento con corticoides tópicos potentes, PUVA, interferón y bexaroteno oral. En el último año desarrolló lesiones tumorales (fig. 1A), con presencia en sangre periférica de un 14% de células de Sézary (< 1.000/ μ L) y TAC toracoabdominopélvica sin hallazgos relevantes (estadio *ib*). Se decidió aumentar la dosis de bexaroteno oral y realizar radioterapia local, con respuesta parcial. Una biopsia cutánea de una lesión tumoral de rápido crecimiento mostró transformación de célula grande (TCG) con positividad acusada para CD30 (fig. 1B-D), no presente en las biopsias previas. Escasos meses después la paciente refirió alteración de la memoria reciente, así como ánimo depresivo. En la exploración física se apreció nistagmo y dismetría, por lo que se realizó TAC cerebral urgente

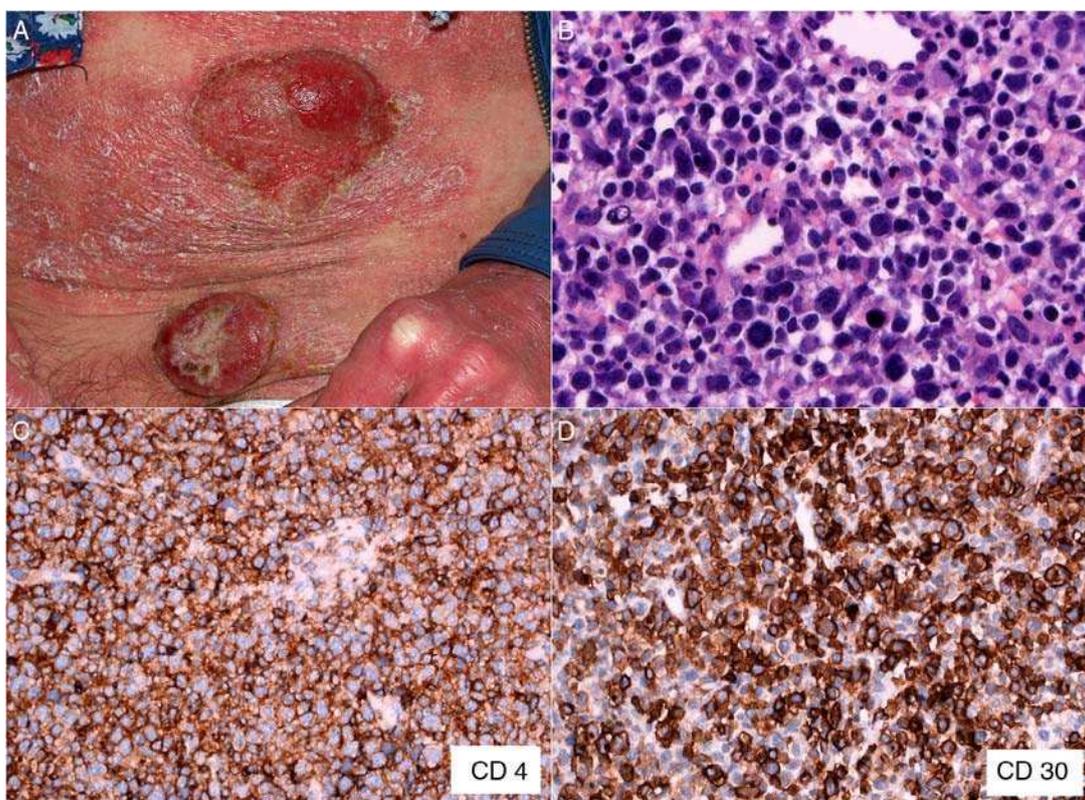


Figura 1 A: Micosis fungoide en fase tumoral. B: Detalle de la biopsia de una lesión tumoral en la que se aprecia un infiltrado linfoide difuso de célula grande en dermis (HE, $\times 400$). C: Tinción inmunohistoquímica que demuestra predominio de linfocitos T CD4+ (CD4, $\times 400$). D: Expresión del antígeno CD30 en las células del infiltrado linfoide (CD30, $\times 400$).

que descartó enfermedad aguda, y nueva TAC toracoabdominopélvica en la que tampoco se hallaron alteraciones significativas, pese a lo cual, se decidió ingreso hospitalario. En la RMN cerebral se apreció alteración difusa de la señal de la sustancia blanca, especialmente a nivel frontal (fig. 2A), compatible inicialmente con encefalitis infecciosa. El estudio del líquido cefalorraquídeo mostró pleocitosis linfocitaria T sin atipia, con cultivos negativos. Finalmente se realizó biopsia cerebral, que mostró una infiltración por linfoma T CD4+ CD8- (fig. 2 B y C) sin TCG y presencia de células CD30+ aisladas (fig. 2D). Inició tratamiento quimioterápico según protocolo BAM (carmustina, metotrexato y citarabina). Sin embargo, se produjo una progresión de la enfermedad, con aparición de lesiones metastásicas renales confirmadas mediante biopsia y múltiples nódulos pulmonares indicativos de metástasis. No se apreció TCG ni en tejido cerebral ni renal, por lo que en este caso en concreto se trató de un fenómeno localizado a nivel cutáneo. Desgraciadamente, la paciente falleció debido a una insuficiencia respiratoria aguda, 3 meses después de iniciarse la clínica neurológica.

La afectación del SNC por MF, a diferencia de lo que sucede con otros linfomas cutáneos como el epidermotropo agresivo de células T CD8+, es excepcional, llegando a representar el 1,6% en una serie de 187 pacientes³. Sin embargo, se han hallado signos de afectación del SNC en el 11-14% de las autopsias de los pacientes fallecidos por MF⁴. La afectación meníngea sería lo más frecuente según algunos autores⁴, mientras otros afirman que lo más común sería

la afectación cerebral intraparenquimatosa, pudiéndose dar ambas formas a la vez⁵. La proporción de varones:mujeres es de 4:1, y en la mayoría de los casos los síntomas aparecen entre 3 y 5 años tras el diagnóstico de MF⁵. Entre los síntomas más frecuentes se encuentran la confusión y la depresión, asociadas a letargia y náuseas. La afectación de los nervios óptico y facial es también habitual, así como las alteraciones de la marcha. El pronóstico es infausto, con una media de supervivencia de 4,5 meses tras el diagnóstico⁵.

Con respecto a los factores de riesgo asociados a la afectación del SNC, Stein et al. demostraron en su serie que aquellos pacientes que tenían 2 o más de los siguientes 4 factores de riesgo: T3-T4, N3, M1 y B1, presentaban un riesgo del 15,6% de desarrollar afectación del SNC a los 10 años de seguimiento, en comparación con el 1,1% de los pacientes que tenían solo uno o ninguno de dichos factores⁶.

Hay apenas 10 casos en la literatura de pacientes con afectación del SNC por MF asociada a TCG^{5,7,8}. Los pacientes con MF y TCG tienen una probabilidad del 5% de presentar afectación del SNC, en comparación con el 1,6% de los pacientes sin TCG⁸. Además, mientras los pacientes sin TCG suelen presentar síntomas extracutáneos previos a la afectación cerebral (ganglionar y/o visceral), algunos enfermos con TCG desarrollan las metastasis cerebrales sin haber presentado previamente síntomas extracutáneos, tal y como ocurrió en nuestro caso⁸. En estos pacientes sería recomendable la realización de una TAC cerebral anual⁸. En cuanto a la expresión de CD30, hay estudios que demuestran un mejor pronóstico en pacientes con TCG y CD30+^{9,10}.

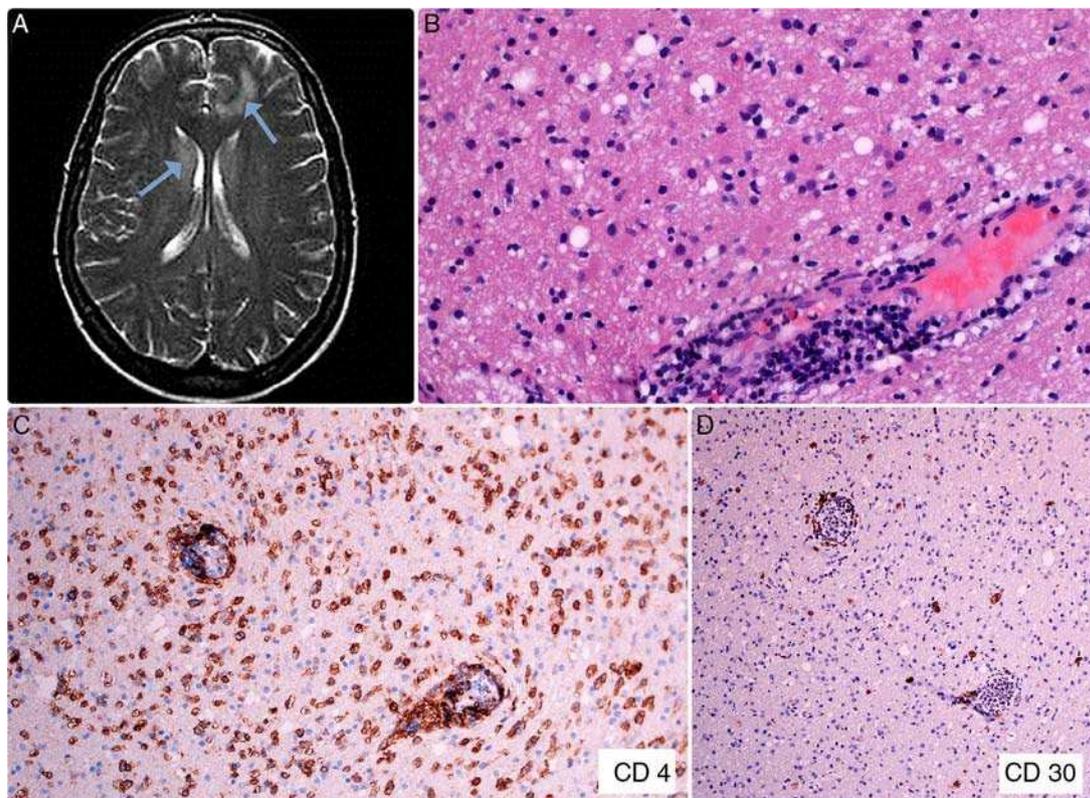


Figura 2 A: Alteración difusa de la señal de la sustancia blanca, especialmente a nivel frontal y periventricular (flechas). B: Biopsia de tejido cerebral que muestra un infiltrado linfóide de predominio perivascular (HE, $\times 200$). C: Tinción inmunohistoquímica que pone de manifiesto el infiltrado linfocitario CD4+ en tejido cerebral (CD4, $\times 100$). D: Expresión del antígeno CD30 en escasas células linfoides del tejido cerebral (CD30, $\times 40$).

La afectación del SNC por MF es excepcional. Los pacientes con TCG pueden presentar un riesgo aumentado, en ocasiones sin haber presentado clínica extracutánea. Ante estos casos, sería recomendable la realización de pruebas radiológicas y estar alerta ante la posible aparición de síntomas neurológicos.

Bibliografía

1. De Coninck EC, Kim YH, Varghese A, Hoppe RT. Clinical characteristics and outcome of patients with extracutaneous mycosis fungoides. *J Clin Oncol.* 2001;19:779–84.
2. Bunn PA Jr, Huberman MS, Whang-Peng J, Schechter GP, Guccion JG, Matthews MJ, et al. Prospective staging evaluation of patients with cutaneous T-cell lymphomas. Demonstration of a high frequency of extracutaneous dissemination. *Ann Intern Med.* 1980;93:223–30.
3. Kaufman DK, Habermann TM, Kurtin PJ, O'Neill BP. Neurological complications of peripheral and cutaneous T-cell lymphomas. *Ann Neurol.* 1994;36:625–9.
4. Epstein EH Jr, Levin DL, Croft JD Jr, Lutzner MA. Mycosis fungoides: Survival, prognostic features, response to therapy, and autopsy findings. *Medicine (Baltimore).* 1972;51:61–72.
5. Li N, Kim JH, Glusac EJ. Brainstem involvement by mycosis fungoides in a patient with large-cell transformation: A case report and review of literature. *J Cutan Pathol.* 2003;30:326–31.
6. Stein M, Farrar N, Jones GW, Wilson LD, Fox L, Wong RK, et al. Central neurologic involvement in mycosis fungoides: Ten cases,

actuarial risk assessment, and predictive factors. *Cancer J.* 2006;12:55–62.

7. Chua SL, Seymour JF, Prince HM. Deafness from eighth cranial nerve involvement in a patient with large-cell transformation of mycosis fungoides. *Eur J Haematol.* 2000;64:340–3.
8. Vu BA, Duvic M. Central nervous system involvement in patients with mycosis fungoides and cutaneous large-cell transformation. *J Am Acad Dermatol.* 2008;59 2 Suppl 1:S16–22.
9. Benner MF, Jansen PM, Vermeer MH, Willemze R. Prognostic factors in transformed mycosis fungoides: A retrospective analysis of 100 cases. *Blood.* 2012;119:1643–9.
10. Arulogun SO, Prince HM, Ng J, Lade S, Ryan GF, Blewitt O, et al. Long-term outcomes of patients with advanced-stage cutaneous T-cell lymphoma and large cell transformation. *Blood.* 2008;112:3082–7.

A. de Quintana-Sancho^{a,*}, E. Acebo-Mariñas^a,
 J. Gardezabal-García^a
 y A. Aperribay-Esparza^b

^a Servicio de Dermatología, Hospital Universitario Cruces, Barakaldo, Vizcaya, España
^b Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Universitario Cruces, Barakaldo, Vizcaya, España

* Autor para correspondencia.
 Correo electrónico: adriandeq@gmail.com
 (A. de Quintana-Sancho).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.ad.2015.02.013>