

Desde el punto de vista histopatológico se observa una tumoración bien delimitada, no encapsulada, que afecta a la dermis y en ocasiones al tejido celular subcutáneo. En la mayoría de las lesiones puede observarse una zona de grenz respetando la epidermis. La tumoración está constituida por fascículos de células de aspecto fusiforme, con citoplasma pálido eosinófilo y núcleos basófilos. Estas células se encuentran inmersas en áreas de un colágeno denso, hialino y otras de un estroma mixoide. En la mayoría de las ocasiones podemos observar mastocitos y vasos de pequeño tamaño. La necrosis celular e invasión linfovascular suelen estar ausentes¹⁻⁸. En las tinciones inmunohistoquímicas muestra positividad para CD34, CD99 y EMA, y negatividad para S-100, actina muscular específica y proteína glial fibrilar ácida²⁻⁷.

Desde el punto de vista histológico debe diferenciarse del fibroma digital celular, una tumoración de células fusiformes CD34 positiva en la que se observa un estroma menos mixoide que en el fibromixoma acral, y que no muestra inmunorreactividad para EMA ni CD99. También se incluyen en el diagnóstico diferencial el neurofibroma mixoide, angiomioma superficial, histiocitoma fibroso, dermatofibrosarcoma protuberans y onicomatoma, entre otros, debido a sus características histológicas similares (tabla 1).

El tratamiento de este tumor se basa en la extirpación quirúrgica, aunque puede recidivar hasta en un 20% de los casos si la exéresis no es completa².

Bibliografía

1. Fetsch J, Laskin W, Miettinen M. Superficial acral fibromyxoma: A clinicopathologic and immunohistochemical analysis of 37 cases

- of a distinctive soft tissue tumor with a predilection for the fingers and toes. *Hum Pathol.* 2001;32:704-14.
2. So-Min H, Ka-Hyung C, Kwang-Ryeol L, Yong-Hui J, Kim Song J. Superficial acral fibromyxoma on the second toe. *Arch Plast Surg.* 2013;40:477-9.
3. Messeguer F, Nagore E, Agusti-Mejias A, Traves V. Fibromixoma acral superficial, un tumor periungueal CD34 positivo. *Actas Dermosifiliogr.* 2012;103:67-81.
4. Martin B. Histopatología de la uña. *Actas Dermosifiliogr.* 2013;104:564-78.
5. Prescott RJ, Husain EA, Abdellaoui A, Al-Mahmoud RM, Khan M, Salman WD, et al. Superficial acral fibromyxoma: A clinicopathologic study of new 41 cases from the U.K: Should myxoma (NOS) and fibroma (NOS) continue as part of 21st-century reporting? *Br J Dermatol.* 2008;159:1315-21.
6. Hollmann TJ, Bovée JV, Fletcher CD. Digital fibromyxoma (superficial acral fibromyxoma): A detailed characterization of 124 cases. *Am J Surg Pathol.* 2012;36:789-98.
7. Al-Daraji WI, Miettinen M. Superficial acral fibromyxoma: A clinicopathological analysis of 32 tumors including 4 in the heel. *J Cutan Pathol.* 2008;35:1020-6.
8. Mahajan D, Billings SD, Goldblum JR. Acral soft tissue tumors: A review. *Adv Anat Pathol.* 2011;18:103-19.

L. Martínez-Leboráns^{a,*}, A. Martínez-Aparicio^a
y V. Alegre de Miguel^{a,b}

^a Servicio de Dermatología, Hospital General Universitario de Valencia, Valencia, España

^b Universidad de Valencia, Valencia, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: lorenamarleb@gmail.com

(L. Martínez-Leboráns).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.ad.2015.03.015>

Enfermedad mixta del tejido conectivo en el contexto de enfermedad de Castleman y linfoma Hodgkin con excelente respuesta clínica a rituximab



Mixed Connective Tissue Disease in a Patient With Castleman Disease and Hodgkin Lymphoma: Excellent Clinical Response to Rituximab

Sra. Directora:

La enfermedad de Castleman (EC), o hiperplasia linfoide angiofoliolar, se caracteriza por un proceso de hiperplasia reactiva que afecta al sistema inmune. Es por este motivo que esta afección puede provocar una clínica similar a las enfermedades del tejido conectivo o a enfermedades autoinmunes¹. Se describe un caso de enfermedad de Castleman y linfoma de Hodgkin (LH) que desarrolló una enfermedad mixta del tejido conectivo (EMTC).

Caso clínico

Varón de 49 años de edad que recientemente había sido diagnosticado de LH y EC multicéntrica, en tratamiento con adriamicina, bleomicina, vinblastina, dacarbacina. Es remitido a nuestro servicio por comenzar con lesiones cutáneas y fotosensibilidad asociado a fenómeno de Raynaud, debilidad muscular, síntomas que habían comenzado al mes de finalizar el tratamiento quimioterápico.

A la exploración se observaba coloración eritematoviolácea en zonas fotoexpuestas, codos y rodillas; edema en palmas y plantas, y en el dorso de las manos pápulas eritematosas descamativas en las zonas interfalángicas y metacarpofalángicas compatibles con pápulas de Gottron (fig. 1). Además, en la capilaroscopia se apreciaba desestructuración del lecho capilar y pérdida de la distribución en peine con algún megacapilar trombosado.

Entre las pruebas complementarias realizadas destacaba en el electroneurograma una polineuropatía sensitivo-motora, y en el estudio de autoinmunidad los ANA fueron positivos a títulos de 1:1280, al igual que los anticuerpos Anti Sm y anti ribonucleoproteína nuclear U1 (U1RNP), con títulos mayores de 1:1.600; el resto de autoanticuerpos resultaron

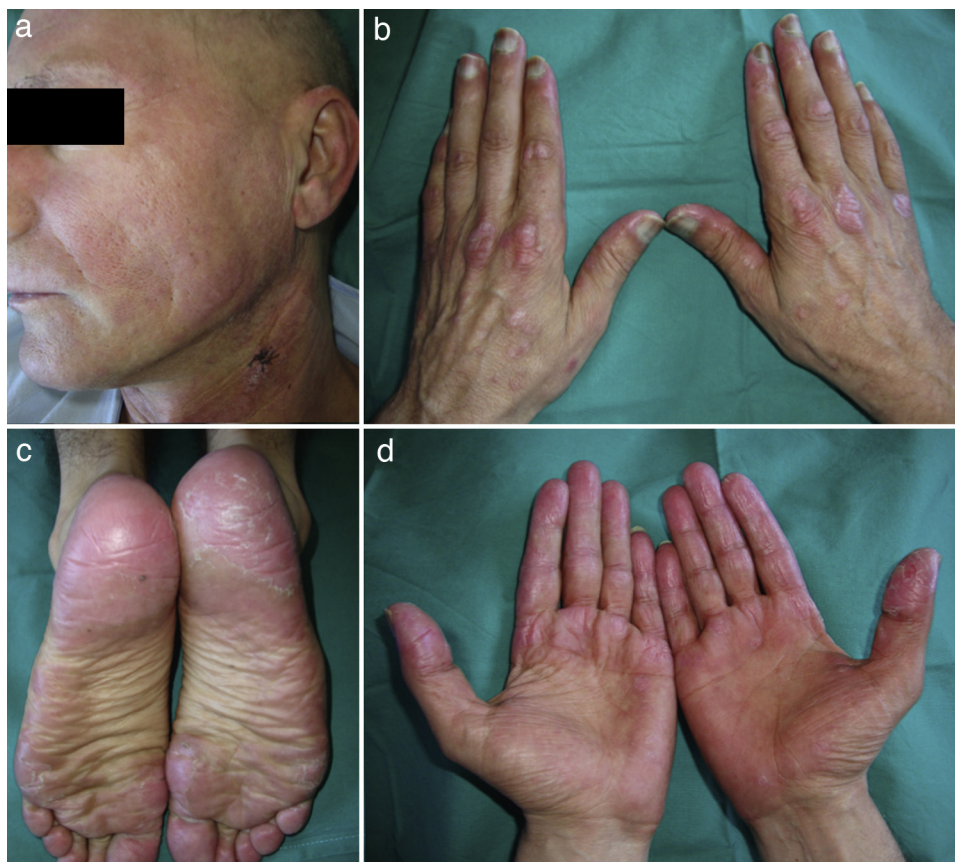


Figura 1 a. Rash eritematovioláceo en la cara y el cuello, sin afectación de las zonas no fotoexpuestas como los párpados inferiores y la zona submentoniana; además se observa alopecia debida a quimioterapia. b. Pápulas de Gottron sobre las articulaciones metacarpofalángicas e interfalángicas. c. Edema en las plantas de ambos pies. d. Edema en las palmas y dedos «en salchicha».

negativos. Entre las pruebas complementarias se realizaron biopsias cutánea y muscular del brazo en las que se apreciaba vacuolización de la capa basal y engrosamiento de la membrana basal, PAS positiva (fig. 2), así como signos de miositis inflamatoria. Con todos estos hallazgos se llegó a

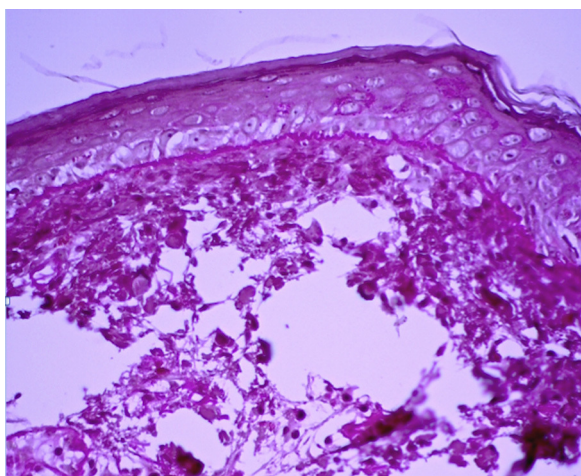


Figura 2 Vacuolización de la capa basal, engrosamiento de la membrana basal (PAS \times 20).

diagnóstico de EMTC asociada a EC y LH. Dada la implicación descrita de la EC con el virus de la inmunodeficiencia humana y el virus herpes humano tipo 8, se realizó serología de ambos virus resultando negativa, confirmándose esta última mediante reacción en cadena de la polimerasa de sangre periférica, en la que no se detectó carga viral.

El paciente fue tratado con corticoides y antipalúdicos con escasa respuesta de la sintomatología de la EMTC, por lo que se decidió tratar con rituximab con remisión de ambas enfermedades. La dosis fue de 375 mg/m² IV una vez por semana durante 4 semanas, repitiendo el ciclo después de 6 meses, en combinación con metilprednisolona 7,5 mg/día (fig. 3).

Discusión

La EMTC fue descrita por primera vez en 1972 como una entidad en la que se mezclan rasgos clínicos de lupus eritematoso sistémico, esclerodermia sistémica, poli-miositis/dermatomiositis y artritis reumatoide, junto a la presencia de títulos elevados de anticuerpos anti U1RNP². Entre las manifestaciones clínicas más frecuentes se encuentra el fenómeno de Raynaud, edema de manos, dedos con apariencia en salchichas, artralgiyas y debilidad muscular.

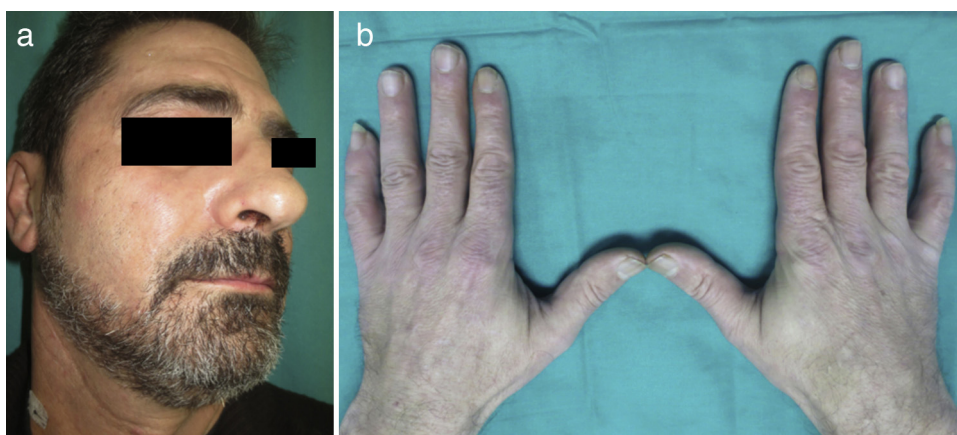


Figura 3 a. Desaparición del *rash* facial tras el tratamiento con rituximab. b. Apariencia de las lesiones tras finalizar el tratamiento.

Entre las manifestaciones cutáneas podemos encontrar rasgos clínicos compatibles con una dermatomiositis-like o lupus eritematoso sistémico-like, fotosensibilidad, aftas, síndrome de Sjögren, urticaria vasculitis, aunque no existe ningún hallazgo clínico específico o patognomónico³.

Los criterios diagnósticos propuestos por Alarcón-Segovia et al.⁴ tienen una sensibilidad de un 100%. Para llegar al diagnóstico debe tener un criterio serológico (anticuerpos anti U1 RNP positivos con un título en la hemaglutinación > 1:1.600) y al menos 3 criterios clínicos (edema de mano, sinovitis, miositis, fenómeno de Raynaud y acroesclerosis).

La presencia de manifestaciones autoinmunes en pacientes con EC ha sido publicada en varias ocasiones, siendo más frecuente la anemia hemolítica y menos las enfermedades del tejido conectivo. Su aparición se ha descrito tanto de forma previa como posterior al comienzo de EC. Hasta ahora solo se han publicado 3 casos de EMTC relacionados con esta enfermedad. Nanki et al.⁵ describen a una mujer de 60 años con EC multicéntrica y EMTC tratada con melfalán con remisión farmacológica; Chrispal et al.⁶ describen un caso concomitante de una mujer de 16 años y Hosaka et al.⁷ aportan 3 casos de EC simulando clínicamente enfermedades del colágeno, uno de ellos con sintomatología de EMTC. En ninguno de ellos la EC a su vez estaba relacionada con el LH.

En el caso presentado se decidió el tratamiento con rituximab, ya que se ha reportado un aumento de la media de supervivencia en pacientes con EC, si bien existe menos experiencia sobre su uso en EMTC⁸. Así, se ha publicado una resolución de las manifestaciones clínicas de lupus subagudo en pacientes con EMTC, al igual que una mejoría de la trombocitopenia refractaria y del fenómeno de Raynaud; como efecto adverso se ha publicado en estos pacientes tratados con este anticuerpo anti CD20 un caso de isquemia severa⁹⁻¹¹. El mecanismo terapéutico de rituximab consiste en la depleción de células CD20 positivas, ya que es esta su diana terapéutica, las cuales a su vez son directa o indirectamente responsables de la producción disregulada de IL-6 y otras citoquinas.

En este caso se trata de 3 enfermedades que podrían estar relacionadas. Se ha demostrado una superproducción

de IL6 por las células de Reed-Sternberg y los histiocitos en el LH; este estado inmunitario anómalo es responsable de la coexistencia de LH y EC¹². A su vez este microambiente con citoquinas proinflamatorias puede provocar una respuesta inmune exacerbada que conduce a la pérdida de la tolerancia y al desarrollo de una enfermedad autoinmune¹³.

Bibliografía

1. De Marchi G, de Vita S, Fabris M, Scott CA, Ferraccioli G. Systemic connective tissue disease complicated by Castleman's disease: Report of a case and review of the literature. *Haematologica*. 2004;89:ECR03.
2. Ortega-Hernandez OD, Shoenfeld Y. Mixed connective tissue disease: An overview of clinical manifestations, diagnosis and treatment. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2012;26:61-72.
3. Burdett MA, Hoffman RW, Deutscher SL, Wang GS, Johnson JC, Sharp GC. Long-term outcome in mixed connective tissue disease: Longitudinal clinical and serologic findings. *Arthritis and Rheumatism*. 1999;42:899-909.
4. Alarcón-Segovia D, Villareal M. Classification and diagnostic criteria for mixed connective tissue disease. En: Kasukawa R, Sharp GC, editores. *Mixed connective tissue disease and antinuclear antibodies*. Amsterdam: Elsevier; 1987. p. 33-40.
5. Nanki T, Tomiyama J, Arai S. Mixed connective tissue disease associated with multicentric Castleman's disease. *Scand J Rheumatol*. 1994;23:215-7.
6. Chrispal A, Vasuki Z, Thomas EM, Boorugu HK. Mixed connective tissue disorder and Castleman's disease. *J Assoc Physicians India*. 2010;58:515-7.
7. Hosaka S, Kondo H. Three cases of Castleman's disease mimicking the features of collagen disease. *Ryumachi*. 1994;34:42-7.
8. Hoffmann C, Schmid H, Müller M, Teutsch C, van Lunzen J, Esser S, et al. Improved outcome with rituximab in patients with HIV-associated multicentric Castleman disease. *Blood*. 2011;118:3499-503.
9. Fantò M, Salemi S, Socciarelli F, Bartolazzi A, Natale GA, Casorelli I, et al. A case of subacute cutaneous lupus erythematosus in a patient with mixed connective tissue disease: Successful treatment with plasmapheresis and rituximab. *Case Rep Rheumatol*. 2013;2013:857694.

10. Jovancevic B, Lindholm C, Pullerits R. Anti B-cell therapy against refractory thrombocytopenia in SLE and MCTD patients: Long-term follow-up and review of the literature. *Lupus*. 2013;22:664–74.
11. Vela P, Sivera F, Battle-Gualda E, Mayor M, García Manzanares A, Pascual E. Severe ischemia following treatment with rituximab in a patient with mixed connective tissue disease: An unusual complication. *Lupus*. 2010;19:1005–6.
12. Falchi L, Capello D, Palumbo B, Rauco A, Emili R, Cianciulli M, et al. A case of nodular sclerosis Hodgkin's lymphoma repeatedly relapsing in the context of composite plasma cell-hyaline vascular Castleman's disease: Successful response to rituximab and radiotherapy. *Eur J Haematol*. 2007;79:455–61.
13. Straub RH, Besedovsky HO. Integrated evolutionary immunological neuroendocrine framework for the pathogenesis of chronic disabling inflammatory F diseases. *FASEB J*. 2003;17:2176–83.

T. Gracia-Cazaña^{a,*}, C. Delgado-Beltrán^b, M.A. Concellón^c y M.A. Fuertes^d

^a Servicio de Dermatología, Hospital de Barbastro, Huesca, España

^b Servicio de Reumatología, Hospital Clínico Lozano Blesa, Zaragoza, España

^c Servicio de Dermatología, Hospital Clínico Lozano Blesa, Zaragoza, España

^d Servicio de Hematología, Hospital Clínico Lozano Blesa, Zaragoza, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: tamara_gracia@hotmail.com (T. Gracia-Cazaña).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.ad.2015.03.017>

¿Exploramos correctamente a los pacientes? ¿Qué nos está pasando?



Are We Examining Our Patients Properly and Can We Do a Better Job?

Sra. Directora:

El melanoma sigue siendo un problema sanitario de primera magnitud. Se trata de uno de los tipos más frecuentes de tumor en adultos jóvenes¹. Por otro lado, su incidencia y mortalidad han aumentado en las últimas décadas²⁻⁴.

Aunque el melanoma metastásico es solo curable en contadas ocasiones, los nuevos tratamientos de inmunoterapia⁵⁻⁷ (altas dosis de IL-2, ipilimumab —anti-CTL4—, pembrolizumab y nivolumab —anti PD1—, etc.) y los tratamientos combinados frente a mutaciones específicas⁸⁻⁹ (inhibidores de BRAF, inhibidores de MEK, inhibidores del c-KIT, etc.) aumentan la supervivencia en estadios III y IV. En ocasiones, el melanoma se diagnostica en fase avanzada, sin el hallazgo del tumor primario tras una exploración física exhaustiva. El melanoma metastásico de primario desconocido se define como la presencia histológica de melanoma en un ganglio, órgano u otro tejido sin una historia o evidencia de lesión primaria cutánea, mucosa u ocular. Se estima que constituye el 3,2% del total de los melanomas y parece tener un mejor pronóstico que el de origen conocido¹⁰.

Presentamos los casos de 2 pacientes atendidos en hospitales de tercer nivel, que se orientaron como melanoma metastásico de primario desconocido y que posteriormente acudieron a nuestro centro solicitando una segunda opinión.

Casos clínicos

Varón de 67 años valorado en el hospital de su localidad por una gran masa adenopática inguinal izquierda. Tras el estudio histológico e inmunohistoquímico de una de las adenopatías se diagnosticó de melanoma metastásico de origen desconocido. Fue valorado por un oncólogo y un dermatólogo

sin llegar a descubrir el melanoma primario, y dado que no era candidato a tratamiento con inmunoterapia y carecía de la mutación en BRAF, recibió 3 sesiones de quimioterapia durante varios meses. Estaba pendiente de reducción de masa inguinal para realizar la linfadenectomía paliativa.

Curiosamente, esa misma semana valoramos al segundo paciente. Se trataba de un varón de 45 años, con una gran tumoración de rápido crecimiento en la región laterocervical izquierda, por la que consultó a su centro hospitalario de referencia. El estudio histológico e inmunohistoquímico de la masa orientó al diagnóstico de metástasis de melanoma, así como de la mutación del BRAF. En el estudio de extensión por PET-TC se hallaron también metástasis ganglionares en otras localizaciones. Tras una valoración multidisciplinar por un oncólogo, un dermatólogo, un otorrinolaringólogo y un oftalmólogo se diagnosticó de melanoma metastásico de origen desconocido y se aconsejó iniciar tratamiento combinado con un inhibidor de BRAF (vemurafenib) y un inhibidor de MEK (trametinib).

Tras la anamnesis y la exploración física de los pacientes se halló el tumor primario en los 2 casos: el primer paciente presentaba una lesión pigmentada oscura y queratósica de 1,5 × 1 cm, con signo de Hutchinson, en el pulpejo del primer dedo del pie izquierdo (fig. 1). El segundo paciente presentaba una lesión hiperpigmentada de 2 × 1,5 cm de diámetro en la región parietal izquierda, con un patrón dermatoscópico atípico característico (fig. 2). En ambos casos la lesión era evidente y estaba en el territorio cutáneo que había que explorar por la localización metastásica ganglionar. Eso sí, exigían una mínima minuciosidad exploratoria porque estaban respectivamente en una área pilosa del cuero cabelludo y en la zona más acral del cuerpo.

Presentamos estos 2 casos que probablemente sean el reflejo de situaciones similares evitables en los departamentos de dermatología de nuestros hospitales. Aunque *a priori* pueda parecer que esta omisión diagnóstica no influirá en el seguimiento y enfoque terapéutico de los pacientes, el pronóstico de un melanoma difiere si el tumor primario es conocido o desconocido¹⁰.

La anamnesis detallada y la exploración física minuciosa son la base del diagnóstico en la dermatología. Un estudio de