

la expresión peculiar de una serie de marcadores como CXCL13, CD10, Bcl-6, ICOS y PD1⁷. Ninguno de estos marcadores es completamente específico de linfocito T_{HF}, pues algunos de ellos se han encontrado de forma aislada en casos de micosis fungoide y de síndrome de Sezary, así como en linfomas y leucemias de células T del adulto⁸. Sin embargo, la expresión conjunta en un proceso linfoproliferativo de varios de estos marcadores es altamente específica de que el origen neoplásico se encuentra en los linfocitos T_{HF}⁸. En nuestro caso, resultaron positivos los marcadores Bcl-6 y PD-1. Esta expresión de marcadores de linfocito T_{HF} en los linfocitos neoplásicos podría explicar los focos de infiltrados de linfocitos B CD20⁺ hallados de forma habitual en los LCTPPM^{3,5}, tal y como ocurre en nuestro caso.

El pronóstico de estos linfomas es excelente, especialmente en casos con lesiones únicas^{1,6}. En las lesiones localizadas, la exéresis quirúrgica o la radioterapia local son las alternativas preferidas¹. Se han publicado únicamente 2 casos de regresión espontánea de LCTPPM en ausencia de terapia^{9,10}. El carácter heterogéneo de esta entidad hace que algunos autores propongan el término «proliferación cutánea de linfocitos T pleomórficos de significado incierto», para referirse, sin forzar un diagnóstico, a aquellos casos en los que es imposible distinguir el carácter benigno o maligno del proceso^{3,9}.

A pesar de que en ocasiones es difícil distinguir este tipo de linfoma cutáneo de células T de procesos linfoproliferativos reactivos, el LCTPPM representaría una entidad reconocible con expresión característica de marcadores de linfocito T_{HF}. En conclusión, se presenta un caso atípico de LCTPPM con resolución rápida y espontánea, y con expresión particular de marcadores Bcl-6 y PD1, que sugieren un origen del proceso neoplásico en el linfocito T *helper* folicular.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Willemze R, Jaffe ES, Burg G, Cerroni L, Berti E, Swerdlow SH, et al. WHO-EORTC classification for cutaneous lymphomas. *Blood*. 2005;105:3768–85.
2. Baum CI, Link BK, Neppalli VT, Swick BL, Liu V. Reappraisal of the provisional entity primary cutaneous CD4+ small/medium

- pleomorphic T-cell lymphoma: A series of 10 adult and pediatric patients and review of the literature. *J AM Acad Dermatol*. 2011;65:739–48.
3. Beltraminelli H, Leinweber B, Kerl H, Cerroni L. Primary cutaneous CD4+ small/medium sized pleomorphic T-cell lymphoma: A cutaneous nodular proliferation of pleomorphic T lymphocytes of undetermined significance? A study of 136 cases. *Am J Dermatopathol*. 2009;4:317–22.
4. Ally MS, Prasad Hunasehally RY, Rodríguez-Justo M, Martín B, Verdolini R, Attard N, Child F, et al. Evaluation of follicular T-helper cells in primary cutaneous CD4+ small/medium pleomorphic T-cell lymphoma and dermatitis. *J Cutan Pathol*. 2013;40:1006–13.
5. Rodríguez-Pinilla SM, Roncador G, Rodríguez-Peralto JL, Mollejo M, García JF, Montes-Moreno S, et al. Primary cutaneous CD4 small/medium-sized pleomorphic T-cell lymphoma expresses follicular T-cell markers. *Am J Surg Pathol*. 2009;33:81–90.
6. García-Herrera A, Colomo L, Camos M, Carreras J, Balague O, Martínez A, et al. Primary cutaneous small/medium CD4+ T-cell lymphomas: A heterogeneous group of tumors with different clinicopathologic features and outcome. *J Clin Oncol*. 2008;26:3364–71.
7. Laurent C, Fazilleau N, Brousset P. A novel subset of T-helper cells: follicular T-helper cells and their markers. *Haematologica*. 2010;95:356–8.
8. Battistella M, Beylot-Barry M, Bachelez H, Rivet J, Vergier B, Bagot M. Primary cutaneous follicular helper T-cell lymphoma. A new subtype of cutaneous T-cell lymphoma reported in a series of 5 cases. *Arch Dermatol*. 2012;148:832–9.
9. Messegueur F, Gimeno E, Agustí-Mejías A, San Juan J. Primary cutaneous CD4+ small-to medium-sized pleomorphic T-Cell lymphoma: Report of a case with spontaneous resolution. *Actas Dermosifiliogr*. 2011;102:636–8.
10. Grogg KI, Jung S, Erickson LA, McClure RF, Dogan A. Primary cutaneous CD-4 positive small/medium-sized pleomorphic T-cell lymphoma: A clonal T-cell lymphoproliferative disorder with indolent behavior. *Mod Pathol*. 2008;21:708–15.

D. Ayala^{a,*}, M.D. Ramón^a, M. Cabezas^b y E. Jordá^a

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

^b Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Clínico Universitario de Valencia, Valencia, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: dayalca83@hotmail.com (D. Ayala).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.ad.2015.10.012>

Calcifilaxis tratada con tiosulfato sódico intralesional



Intralesional Sodium Thiosulfate to Treat Calciphylaxis

Sra. Directora:

La calcifilaxis o arteriopatía urémica calcificante se caracteriza por la calcificación de la capa media de las pequeñas

arterias y arteriolas de la piel, provocando una isquemia cutánea secundaria^{1,2}.

Una mujer de 45 años con insuficiencia renal terminal (IRT) en hemodiálisis desde 2008, secundaria a una glomerulonefritis, consultó por múltiples úlceras en ambos miembros inferiores de 10 meses de evolución, con intenso dolor refractario al uso de opioides. Previamente fue trasplantada renal con rechazo posterior. A la exploración física presentó en los miembros inferiores múltiples úlceras cutáneas con algunas escaras necróticas sobre un fondo de lúcido



Figura 1 A y B. Úlceras cutáneas con escaras necróticas sobre un fondo de lédido racemosa y púrpura retiforme secundarias a calcifilaxis. C y D. Curación de las úlceras por calcifilaxis tras tratamiento con tiosulfato sódico intralesional.

racemosa y púrpura retiforme, siendo la de mayor tamaño de aproximadamente 6 cm (figs. 1 A y B). Analíticamente destacó hiperparatiroidismo secundario con niveles de paratohormona de 911 pg/ml, calcio 10,1 mg/dl (8,2-10,3 mg/dl) y fósforo 7,7 mg/dl (2,7-4,5 mg/dl). El resto del estudio complementario, incluyendo hemograma, bioquímica general, coagulación, serología de virus de la hepatitis B,

hepatitis C, virus de la inmunodeficiencia humana, estudio de hipercoagulabilidad, autoinmunidad, cultivo microbiológico y ecocardiograma fue normal o negativo. La biopsia cutánea fue compatible con calcifilaxis (fig. 2).

Previo firma de consentimiento informado se inició tratamiento compasivo con tiosulfato sódico intralesional 1/6 M, infiltrando 10 ml de solución repartidos por los bordes de las úlceras. Como efecto adverso únicamente presentó dolor

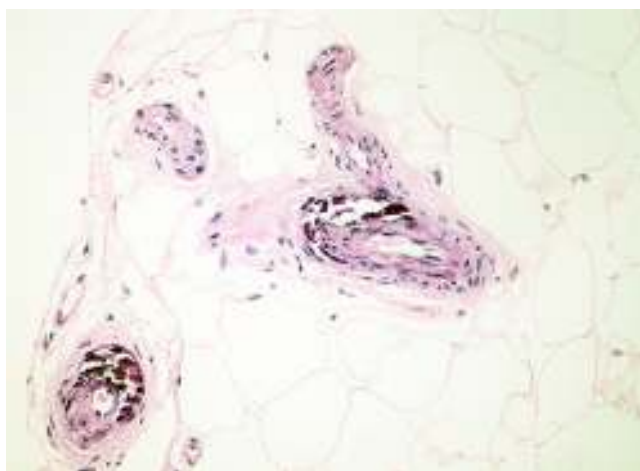


Figura 2 Biopsia que muestra calcificación de la capa media de los vasos del tejido celular subcutáneo (hematoxilina y eosina, $\times 200$).

Tabla 1 Factores de riesgo para el desarrollo de calcifilaxis en pacientes con enfermedad renal terminal

Hiperparatiroidismo
Producto fosfocálcico > 70
Tratamiento con vitamina D
Diabetes mellitus
Hipertensión arterial
Mujer
Obesidad
Tratamiento con warfarina
Déficit de las proteínas S o C
Inmunosupresión
Enfermedad hepática
Hipoalbuminemia/pérdida de peso/malnutrición
Insuficiencia cardíaca congestiva
Fístula arteriovenosa

Tabla 2 Estudio del paciente con sospecha de calcifilaxis y diagnóstico diferencial

Enfermedad	Pruebas complementarias	Comentario
Síndrome antifosfolípido	Anticardiolipinas IgG y/o IgM Anti-β2 glucoproteína I IgG y/o IgM	Trombosis arterial o venosa Abortos de repetición
Crioglobulinemia tipo I	Anticoagulante lúpico Pico monoclonal y/o crioglobulinas muy elevadas en suero	Procesos linfoproliferativos de las células B. Predomina la clínica de vasculopatía oclusiva (livedo racemosa/púrpura retiforme) frente a vasculitis (púrpura palpable)
Enfermedades autoinmunes con vasculitis (PAN, PAM, LES, AR, Churg-Strauss, granulomatosis de Wegener). Trombofilias.	ANA Anti-ADN Anti-ENA ANCA Estudio de trombofilia	Criterios diagnósticos de la enfermedad autoinmune
Coagulación intravascular diseminada	Trombocitopenia Alargamiento de los tiempos de coagulación Frotis de sangre periférica (esquistocitos) Aumento de producto de degradación del fibrinógeno (PDF) y dímero D	Antecedentes personales o familiares de fenómenos trombóticos Púrpura fulminans normalmente secundaria a sepsis. También puede asociarse a traumatismos o complicaciones obstétricas
Mixoma auricular	Ecocardiograma	Tumor benigno originado en las células del endotelio y localizado frecuentemente en la aurícula izquierda
Farmacológica (propiltiouracilo, cocaína, levamisol)	Detección de ANCA atípicos en el estudio habitual de ANCA	Historia clínica. En el consumo de cocaína adulterada por levamisol destaca la presencia de púrpura en lóbulos de la oreja y ANCA atípicos tipo elastasa
Anemia de células falciformes Necrosis cutánea por cumarínicos	Frotis de sangre periférica Déficit de proteína S y C	Forma homocigota de la hemoglobinopatía S Consumo de warfarina 3-10 días previos. Predomina en mujeres obesas predominando en áreas con mayor tejido celular subcutáneo
Vasculopatía livedoide	Biopsia cutánea	Hialinización en la histología Predominio en la zona maleolar. Cicatrices atróficas, con telangiectasias y pigmentación en los bordes (atrofia blanca)
Síndrome de Sneddon	Biopsia cutánea	Afectación neurológica, livedo reticular y fenómenos trombóticos
Émbolos de colesterol	Biopsia cutánea	Cristales de colesterol en la histología Antecedentes de cateterismos, angioplastias, angiorradiologías o después de iniciar tratamiento anticoagulante o trombolítico
Hiperoxaluria primaria	Biopsia cutánea	Cristales birrefringentes en la histología Proceso hereditario autosómico recesivo, que causa aumento de la concentración corporal de oxalato cálcico, con la consecuente precipitación de cristales de este producto en las articulaciones, riñón (nefrolitiasis), corazón, ojos y piel
Fenómeno de Lucio	Sospecha de lepra	Forma reaccional de la lepra lepromatosa difusa no tratada

durante las infiltraciones, que mejoró con el uso previo de fentanilo oral transmucoso. Tras el primer tratamiento la paciente refirió un alivio rápido del dolor que permitió la retirada del uso de opioides. El tratamiento se repitió mensualmente durante 6 meses, obteniéndose la remisión

total de todas las úlceras cutáneas (figs. 1 C y D). Posteriormente, y como terapia de mantenimiento, se pautó tiosulfato sódico intravenoso después de cada sesión de hemodiálisis. A los 6 meses la paciente volvió a consultas con nuevas lesiones. Por este motivo se realizaron 3 nuevas

infiltraciones de tiosulfato sódico mensuales, obteniéndose de nuevo la remisión de las mismas. Actualmente se realizan infiltraciones de forma ocasional, cuando la paciente presenta nueva sintomatología, con un buen control global de la enfermedad.

La calcifilaxis se caracteriza por la aparición de ulceración y necrosis cutánea muy dolorosa, afectando principalmente a pacientes con IRT en hemodiálisis, con una prevalencia estimada entre el 1% y el 4% de estos pacientes¹⁻³. La tasa de mortalidad es alta, siendo la sepsis la principal causa de muerte⁴. Se han descrito casos de isquemia de órganos internos².

Los factores de riesgo para el desarrollo de calcifilaxis en pacientes con IRT se explican en la [tabla 1](#)¹. La calcifilaxis se ha descrito en pacientes sin uremia, relacionándose en estos casos con hiperparatiroidismo primario, procesos malignos, enfermedad hepática en relación con alcoholismo crónico o conectivopatías, denominándose en estos casos arteriopatía calcificante no urémica⁵.

Clínicamente se manifiesta como un síndrome de livedo racemosa que progresa a púrpura retiforme y necrosis cutánea con formación de úlceras muy dolorosas⁶⁻⁸. En la [tabla 2](#) describimos el diagnóstico diferencial y estudio de este síndrome clínico.

El diagnóstico es principalmente clínico. La biopsia cutánea es la prueba de referencia para el diagnóstico de calcifilaxis, aunque no se recomienda realizarla sistemáticamente cuando sospechamos esta enfermedad por riesgo de infección o dificultad de curación de la herida posquirúrgica. Los hallazgos histopatológicos incluyen calcificación de la media de las pequeñas arterias y arteriolas, proliferación de la íntima, trombosis de los pequeños vasos y fibrosis endovascular, necrosis del tejido celular subcutáneo y paniculitis². No se han encontrados hallazgos de laboratorio específicos de esta enfermedad. Sin embargo, la presencia de un producto fosfocálcico elevado aumenta la sensibilidad para su detección⁷.

Con respecto a las pruebas de imagen la ecografía puede mostrar focos ecogénicos con sombra acústica posterior sugerentes de calcificaciones. La mamografía modificada puede ayudar al diagnóstico precoz de calcifilaxis. La gammagrafía ósea puede ser de utilidad para la detección de depósitos de calcio en el tejido celular subcutáneo, y así delimitar la extensión de la enfermedad y para valorar la respuesta al tratamiento⁹.

No existe un protocolo de tratamiento estandarizado. El tratamiento principal se basa en el uso de bifosfonatos y tiosulfato sódico intravenoso. El tiosulfato sódico actúa como antioxidante, vasodilatador produciendo rápido alivio del dolor y como quelante intravascular e intraparenquimatoso de las sales de calcio³. El tiosulfato sódico intravenoso se utiliza a dosis de 25 mg justo después de cada sesión de hemodiálisis. Este tratamiento se considera inocuo y de bajo coste. Los efectos adversos más frecuentes son la aparición de náuseas y vómitos, rinorrea o cefalea. El más grave es la acidosis metabólica¹⁰.

En la literatura científica únicamente Strazzula et al.¹¹ han descrito el uso de tiosulfato sódico intralesional en 4 pacientes con calcifilaxis.

Aunque son necesarios más estudios para valorar el efecto terapéutico del tiosulfato sódico intralesional, queremos destacar una serie de consideraciones. El tratamiento intralesional fue muy eficaz y rápido en aliviar el dolor isquémico que produce la calcifilaxis. En nuestro caso este tratamiento intralesional condujo a la curación total de las lesiones cutáneas por calcifilaxis, que no conseguimos con el uso intravenoso. Es por esto por lo que consideramos que para casos que no responden al tratamiento estándar intravenoso se podría valorar el papel adyuvante del tiosulfato sódico intralesional. La tolerancia conjunta de ambos fue buena, y aunque el dolor fue la principal limitación, el uso de analgesia previa permitió reducirlo.

Conflicto de intereses

Declaramos no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Yerram P, Chaudhary K. Calcific uremic arteriopathy in end stage renal disease: Pathophysiology and management. *Ochsner J*. 2014;14:380-5.
2. Hayashi M. Calciphylaxis: Diagnosis and clinical features. *Clin Exp Nephrol*. 2013;17:498-503.
3. Vedvyas C, Winterfield LS, Vleugels RA. Calciphylaxis: A systematic review of existing and emerging therapies. *J Am Acad Dermatol*. 2012;67:e253-60.
4. Garcia CP, Roson E, Peon G, Abalde MT, De La Torre C. Calciphylaxis treated with sodium thiosulfate: report of two cases. *Dermatol Online J*. 2013;19:19616.
5. Nigwekar SU, Wolf M, Sterns RH, Hix JK. Calciphylaxis from nonuremic causes: A systematic review. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2008;3:1139-43.
6. Herrero C, Guilabert A, Mascaró-Galy JM. *Livedo reticularis* de las piernas: metodología de diagnóstico y tratamiento. *Actas Dermosifiliogr*. 2008;99:598-607.
7. Markova A, Lester J, Wang J, Robinson-Bostom L. Diagnosis of common dermopathies in dialysis patients: A review and update. *Semin Dial*. 2012;25:408-18.
8. Wilmer WA, Magro CM. Calciphylaxis: Emerging concepts in prevention, diagnosis, and treatment. *Semin Dial*. 2002;15:172-86.
9. Ng AT, Peng DH. Calciphylaxis. *Dermatol Ther*. 2011;24:256-62.
10. Ross EA. Evolution of treatment strategies for calciphylaxis. *Am J Nephrol*. 2011;34:460-7.
11. Strazzula L, Nigwekar SU, Steele D, Tsiaras W, Sise M, Bis S, et al. Intralesional sodium thiosulfate for the treatment of calciphylaxis. *JAMA Dermatol*. 2013;149:946-9.

L. Ossorio-García*, D. Jiménez-Gallo, C. Arjona-Aguilera y M. Linares-Barrios

Unidad de Gestión Clínica de Dermatología Médico-Quirúrgica y Venereología, Hospital Universitario Puerta del Mar, Cádiz, España

* Autor para correspondencia.
Correo electrónico: lidia.osga@gmail.com
(L. Ossorio-García).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.ad.2015.10.013>