

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Oresajo C, Yatskayer M, Hansenne I. Clinical tolerance and efficacy of capryloyl salicylic acid peel compared to a glycolic acid peel in subjects with fine lines/wrinkles and hyperpigmented skin. *J Cosmet Dermatol*. 2008;7:259–62.
- Uhoda E, Piérard-Franchimont C, Piérard GE. Comedolysis by a lipohydroxyacid formulation in acne-prone subjects. *Eur J Dermatol*. 2003;13:65–8.
- Bissonnette R, Bolduc C, Seité S, Nigen S, Provost N, Maari C, et al. Randomized study comparing the efficacy and tolerance of a lipophilic hydroxy acid derivative of salicylic acid and 5% benzoyl peroxide in the treatment of facial acne vulgaris. *J Cosmet Dermatol*. 2009;8:19–23.
- Saint-Léger D, Lévêque JL, Verschoore M. The use of hydroxy acids on the skin: Characteristics of C8-lipo-hydroxy acid. *J Cosmet Dermatol*. 2007;6:59–65.
- De Groot A, Rustemeyer T, Hissink D, Bakker M. Contact allergy to capryloyl salicylic acid. *Contact Dermatitis*. 2014;71:185–7.
- Roberts DW, Aptula AO. Contact allergy to capryloyl salicylic acid: A mechanistic chemistry and structure-activity perspective. *Contact Dermatitis*. 2015;72:347–51.

R. González-Pérez*, L. Carnero-González
y M.I. Martínez-González

Servicio de Dermatología, Hospital Universitario Araba, Vitoria-Gasteiz, Araba, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: ricardo.gonzalezperez@osakidetza.eus (R. González-Pérez).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.ad.2016.02.012>

Tratamiento multimodal de la calcifilaxis con tiosulfato sódico, alprostadil y oxigenoterapia hiperbárica



Multimodal Treatment of Calciphylaxis With Sodium Thiosulfate, Alprostadil, and Hyperbaric Oxygen Therapy

Sra. Directora:

La calcifilaxis se caracteriza por la calcificación de la capa media de las pequeñas arterias y arteriolas de la piel, provocando isquemia cutánea secundaria. Afecta a pacientes con insuficiencia renal terminal (IRT) en hemodiálisis mostrando una alta morbimortalidad, siendo la sepsis la causa más frecuente de muerte¹. Describimos el caso de una paciente con calcifilaxis, tratada con éxito con una terapia multimodal incluyendo tiosulfato sódico (TS) y prostaglandinas.

Una mujer de 51 años, con IRT secundaria a poliquistosis renal en hemodiálisis, consultó por úlceras en abdomen y muslo derecho de más de un año de evolución con intenso dolor refractario al uso de opioides. A la exploración física mostró úlceras cutáneas profundas, malolientes, de hasta 10 cm de diámetro con algunas escaras necróticas en su superficie en cara anterior de muslos y abdomen inferior. Estas úlceras asentaban sobre un extenso fondo de livedo racemosa y púrpura retiforme (figs. 1A y B). Análíticamente destacó la presencia de hiperparatiroidismo secundario con niveles de paratohormona de 895,8 pg/ml (15-65 pg/ml), calcio 9,4 mg/dl (8,2-10,3 mg/dl) y fósforo 5,8 mg/dl (2,7-4,5 mg/dl). Las pruebas complementarias para descartar otras causas de livedo racemosa, incluyendo anticuerpos anti-nucleares, anticuerpos anti-citoplasma de neutrófilos contra mieloperoxidasa y contra proteinasa 3, crioglobulinas, anticuerpos anti-cardiolipina y anticuerpos anti-peptido citrulinado, fueron normales o negativas. La biopsia cutánea mostró calcificación de la capa media de los

vasos del tejido celular subcutáneo con depósitos cálcicos focales en lobulillos hipodérmicos, confirmando el diagnóstico de calcifilaxis.

La paciente realizaba tratamiento con TS intravenoso que se administraba justo después de cada sesión de hemodiálisis a dosis de 25 mg, sin respuesta clínica. Realizaba 3 sesiones de hemodiálisis por semana, presentando náuseas como único efecto adverso. Tras 36 sesiones de TS intravenoso, sin respuesta clínica, añadimos tratamiento con alprostadil intravenoso a dosis de 60 µg, administrados durante cada sesión de hemodiálisis. Desde la primera infusión de alprostadil la paciente refirió un alivio rápido del dolor que permitió la retirada de opioides. Con esta asociación, las úlceras cutáneas y la livedo racemosa fueron remitiendo progresivamente. Con vistas a acelerar la curación de las úlceras cutáneas y disminuir el riesgo de infección, añadimos tratamiento con TS intralesional 1/6 M, infiltrando 10 ml de solución repartidos por los bordes de las úlceras mensualmente, sin usar anestesia previa, y terapia con oxígeno hiperbárico durante 3 meses. Se realizaron en total 70 sesiones de oxigenoterapia hiperbárica de lunes a viernes, con una duración de 60 min cada una y a 2,4 atmósferas absolutas (ATA) de presión. Tras 5 meses de tratamiento se obtuvo la remisión total de todas las úlceras cutáneas y de la livedo racemosa (figs. 1C y D). Actualmente se realiza tratamiento de mantenimiento desde hace más de un año con alprostadil intravenoso durante las sesiones de hemodiálisis junto con TS intravenoso posterior a cada sesión de hemodiálisis e infiltraciones ocasionales con TS en caso de aparición de úlceras de pequeño tamaño. Con esta terapia multimodal hemos logrado un buen control global de esta grave enfermedad después de más de 2 años desde su inicio.

Los tratamientos médicos más utilizados para la calcifilaxis son el TS intravenoso y los bifosfonatos². El TS tiene efecto vasodilatador que causa alivio del dolor y es un quelante de las sales de calcio, volviéndolas más solubles³. El alprostadil o prostaglandina E1 es bien conocido por su efecto vasodilatador, antiagregante plaquetario

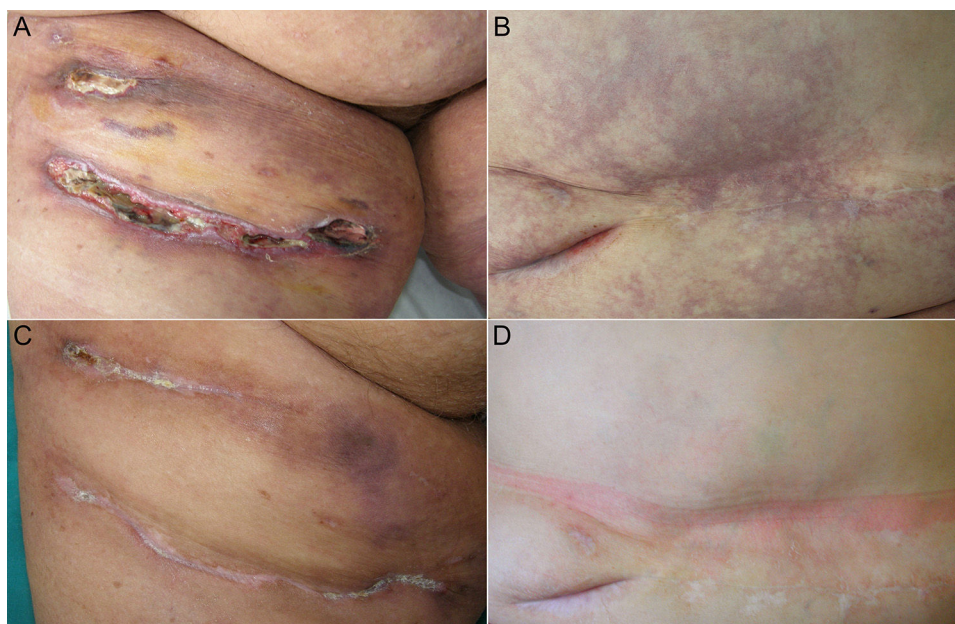


Figura 1 A) Úlceras cutáneas por calcifilaxis en cara anterior de muslos. B) Livedo racemosa y púrpura retiforme en abdomen. C) Curación de las úlceras en cara anterior de muslos, tras el tratamiento combinado con tiosulfato sódico intravenoso y alprostadil. D) Desaparición de la livedo racemosa y púrpura retiforme en abdomen.

y fibrinolítico⁴. En la literatura científica no hay descrito ningún caso de calcifilaxis tratada con éxito con la combinación de TS intravenoso e intralesional y alprostadil intravenoso. Miceli et al.⁵ han descrito la asociación de TS intravenoso y prostaglandina E1 en una paciente con calcifilaxis y deterioro importante del estado general, con empeoramiento a pesar del tratamiento y fallecimiento. Alikadic et al.⁶ han descrito el uso de un análogo de la prostaciclina, iloprost, en combinación con cámara hiperbárica y células de piel autólogas cultivadas para el tratamiento de la calcifilaxis con buena respuesta. Horishita et al.⁷ describieron el uso de alprostadil para evitar la caída del flujo sanguíneo periférico de los tejidos dañados durante anestesia general en un paciente con calcifilaxis, pero no como tratamiento de esta enfermedad. Por otra parte, alprostadil también ha sido eficaz en otras vasculopatías obstructivas de la microcirculación cutánea como la vasculitis livedoide⁴.

En nuestro paciente, el TS intravenoso no fue eficaz hasta que se añadió alprostadil intravenoso, con mejoría rápida del dolor, úlceras cutáneas y livedo racemosa. Pensamos que esta combinación es interesante porque añade el efecto quelante del calcio de los vasos sanguíneos del TS intravenoso y el efecto vasodilatador y anti-trombótico de las prostaglandinas, que ayuda a dilatar estos vasos rígidos por el depósito de calcio^{3,4}. La calcifilaxis produce obstrucción de la luz del vaso por calcificación de la pared, fibrosis de la íntima y desarrollo de trombos de fibrina⁸.

También han sido descritos en la literatura el uso de TS intralesional como tratamiento local de úlceras por calcifilaxis⁹. El tratamiento con oxígeno hiperbárico actúa mejorando la cicatrización por sus efectos beneficiosos sobre la neovascularización y la proliferación fibroblástica y disminuyendo el riesgo de infección debido a la liberación de especies reactivas de oxígeno. Actualmente se considera una opción segura y viable como parte de un abordaje

multidisciplinar para el tratamiento de la calcifilaxis^{8,10,11}. La mejoría de la livedo racemosa puede explicarse por la vasodilatación de las prostaglandinas.

La tolerancia del tratamiento ha sido buena como terapia de mantenimiento durante más de un año con un bajo coste económico respecto a la gran morbilidad y gravedad de esta enfermedad. Por este motivo consideramos que se podría valorar el papel adyuvante del alprostadil intravenoso para casos graves de calcifilaxis que no responden al tratamiento estándar con TS intravenoso.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. 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.
2. Yerram P, Chaudhary K. Calcific uremic arteriopathy in end stage renal disease: Pathophysiology and management. *Ochsner J.* 2014;14:380-5.
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. Mofarrah R, Aberer W, Aberer E. Treatment of livedoid vasculopathy with alprostadil (PGE-1): Case report and review of published literature. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2013;27:e252-4.
5. Miceli S, Milio G, la Placa S, di Raimondo D, Tuttolomondo A, li Vecchi M, et al. Sodium thiosulfate not always resolves calciphylaxis: An ambiguous response. *Ren Fail.* 2011;33:84-7.
6. Alikadic N, Kovac D, Krasna M, Lindic J, Sabovic M, Tomazic J, et al. Review of calciphylaxis and treatment of a severe case

- after kidney transplantation with iloprost in combination with hyperbaric oxygen and cultured autologous fibrin-based skin substitutes. *Clin Transplant*. 2009;23:968–74.
7. Horishita T, Minami K, Ogata J, Sata T. Anesthetic management of patients with severe peripheral ischemia due to calciphylaxis. *Anesth Analg*. 2004;99:438–9.
 8. Jiménez-Gallo D, Ossorio-García L, Linares-Barrios M. Calcinosi cutis and calciphylaxis. *Actas Dermosifiliogr*. 2015;106:785–94.
 9. 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.
 10. Iriarte-Ortabe JI, Batle-Vidal JM, Urdiain-Asensio M, Caubet-Biayna J, Morey-Mas MA, Collado-López J, et al. The use of oxygen therapy by means of the hyperbaric chamber in oral and maxillofacial surgery. *Rev Esp Cir Oral y Maxilofac*. 2006;28:7–24.
 11. An J, Devaney B, Ooi KY, Ford S, Frawley G, Menahem S. Hyperbaric oxygen in the treatment of calciphylaxis: A case series and literature review. *Nephrology (Carlton)*. 2015;20:444–50.
- 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.2016.04.004>

Cambio de inmunofenotipo asociado a angiocentricidad y características citotóxicas en un caso de micosis fungoide



Immunophenotypic Shift Associated With Angiocentricity and Cytotoxic Characteristics in a Case of Mycosis Fungoides

Sra. Directora:

El cambio de inmunofenotipo durante la progresión de la micosis fungoide es un acontecimiento poco frecuente, desconociéndose su significado pronóstico.

El caso que describimos es el de un varón de 84 años con prurito generalizado de 2 años de evolución. Desde hace 5 meses presenta placas eritematosas, de morfología anular y arciforme de diferentes tamaños, algunas de ellas descamativas, localizadas preferentemente en tronco (fig. 1A).

En la biopsia de una placa del abdomen se observó un infiltrado dérmico de linfocitos atípicos y pleomórficos de pequeño, mediano y gran tamaño, con núcleo cerebriforme e hiperromático, con tendencia al epidermotropismo constituyendo grandes acúmulos intraepidérmicos (fig. 1B). Los linfocitos de gran tamaño suponían menos del 25% de las células del infiltrado. El estudio inmunohistoquímico mostró positividad para CD2, CD3, CD4, CD5, CD6 y CD7. El antígeno CD8 era positivo focalmente en dermis, con un ratio CD4/CD8 de 4:1, mientras que CD30 se expresaba de forma llamativa en los linfocitos intraepidérmicos (figs. 1C y D). Mediante técnica de PCR se detectó reordenamiento clonal del gen TCR γ . No se observó expresión de CD56, TIA-1 ni de granzima B. Las pruebas complementarias no revelaron alteraciones significativas. Con estos datos llegamos al diagnóstico de un linfoma T cutáneo primario, tipo MF estadio IB. Se instauró tratamiento con corticoides tópicos y PUVA, con mejoría parcial de las lesiones cutáneas.

A los 6 meses el paciente desarrolla en la cara interna de la pierna izquierda una placa tumoral ulceronecrotica de gran tamaño, de bordes eritematovioláceos (fig. 2A). Se tomaron nuevas biopsias observándose un infiltrado

monomorfo de linfocitos atípicos de gran tamaño afectando a todo el espesor de la dermis con extensión al pániculo adiposo, llamando la atención la existencia de angiocentricidad, con necrosis de los vasos sanguíneos e invasión de su pared por los linfocitos atípicos (fig. 2B). Con estos datos, planteamos el diagnóstico diferencial entre progresión de MF o el desarrollo de un nuevo proceso linfoproliferativo (linfoma T/NK extranodal, tipo nasal; linfoma T γ/δ , papulosis linfomatoide tipo E angioinvasiva¹ o linfoma B rico en células T angioinvasivo²). El nuevo estudio inmunohistoquímico reveló positividad para CD3, CD5, CD7 y beta F1, así como expresión de granzima B y TIA-1. La expresión de CD2, CD4, CD8 y CD30, así como la de CD56, CD20, EBER y TCR γ fue negativa (figs. 2C y D). Volvió a detectarse clonalidad del gen TCR γ mediante la técnica de PCR, con un pico clonal de idéntico tamaño al del caso de las lesiones más tempranas. El resto de pruebas complementarias, incluyendo TAC y biopsia de médula ósea fueron normales. Dos meses después del paciente falleció como consecuencia de una septicemia de rápida evolución.

En la mayoría de los casos, la MF muestra expresión inmunofenotípica de CD3⁺, CD4⁺ y CD8^{-3,4}. En otras ocasiones puede observarse un perfil citotóxico/supresor (CD3⁺, CD4⁻, CD8⁺)^{5,6} u otros fenotipos aberrantes. El cambio de inmunofenotipo durante la progresión de la enfermedad es poco frecuente, habiéndose descrito 2 casos. En el primero de ellos, tras 5 años de ser diagnosticada una micosis fungoide CD4⁺/CD8⁻ con lesiones en tronco, el paciente comenzó a presentar lesiones tumorales cutáneas asociadas a pérdida de visión en el ojo izquierdo. El estudio histopatológico del globo ocular reveló una infiltración en vítreo de linfocitos atípicos CD8⁺, con un ratio CD4:CD8 de 1:4. Aunque no se menciona que se encontrara reordenamiento clonal del gen TCR, la progresión de las lesiones a una fase tumoral y el compromiso concomitante de vítreo hace pensar que se trate del mismo proceso linfoproliferativo⁷. En el segundo caso, también con diagnóstico de micosis fungoide (CD4⁺, CD8⁻) y después de varias recurrencias, se desarrollaron lesiones ulceradas en miembros inferiores; el cambio inmunohistoquímico también consistía en una pérdida de expresión de CD4 y un aumento de linfocitos atípicos CD8⁺⁸. Se detectó reordenamiento clonal del gen TCR, y