



ACTAS Derma-Sifiliográficas

Full English text available at
www.actasdermo.org



E-CASOS CLÍNICOS

Dermatosis eosinofílicas asociadas a procesos hematológicos



S. Lucas-Truyols^{a,*}, B. Rodrigo-Nicolás^b, C. Lloret-Ruiz^a y E. Quecedo-Estébanez^a

^a Servicio de Dermatología, Hospital Arnau de Vilanova, Valencia, España

^b Servicio de Dermatología, Consorcio Hospital Provincial de Castellón, Castellón de la Plana, España

PALABRAS CLAVE

Dermatosis eosinofílica;
Leucemia linfática crónica;
Micosis fungoide;
Eosinofilia tisular;
Picaduras

KEYWORDS

Eosinophilic dermatosis;
Chronic lymphocytic leukemia;
Mycosis fungoides;
Tissue eosinophilia;
Insect bites

Resumen La dermatosis caracterizada por eosinofilia tisular que aparece en el contexto de un trastorno hematológico se conoce con el nombre de dermatosis eosinofílica asociada a proceso hematológico, siendo el más frecuente de todos la leucemia linfática crónica. Se trata de una entidad poco frecuente que tiene un amplio espectro morfológico, desde pápulas, nódulos eritematosos o ampollas que simulan picaduras de artrópodo hasta la formación de verdaderas placas de tamaño variable y en las que la histología se caracteriza por la presencia de abundantes eosinófilos. Presentamos 4 nuevos casos diagnosticados en nuestro hospital en los últimos 7 años, 3 de ellos asociados a una leucemia linfática crónica y un cuarto caso asociado a una micosis fungoide. La importancia de conocer esta dermatosis radica en el hecho de que puede indicar una progresión de la enfermedad de base, y así fue en 3 de nuestros pacientes.

© 2017 AEDV. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Eosinophilic Dermatitis of Hematologic Malignancy

Abstract Dermatitis characterized by tissue eosinophilia arising in the context of hematologic disease is known as eosinophilic dermatitis of hematologic malignancy. The most commonly associated malignancy is chronic lymphocytic leukemia. Eosinophilic dermatitis of hematologic malignancy is a rare condition with a wide variety of clinical presentations, ranging from papules, erythematous nodules, or blisters that simulate arthropod bites, to the formation of true plaques of differing sizes. Histology reveals the presence of abundant eosinophils. We present 4 new cases seen in Hospital Arnau de Vilanova, Valencia, during the past 7 years. Three of these cases were associated with chronic lymphocytic leukemia and 1 with mycosis fungoides. It is important to recognize this dermatitis as it can indicate progression of the underlying disease, as was the case in 3 of our patients.

© 2017 AEDV. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: sofiLucas89@gmail.com (S. Lucas-Truyols).

Introducción

Presentamos 4 pacientes con una neoplasia hematológica que desarrollaron lesiones clínica e histológicamente compatibles con picaduras, representando 4 nuevos casos de dermatosis eosinofílicas (DE) asociadas a procesos hematológicos. Además aportamos un caso asociado a linfoma T cutáneo. Hasta el momento esta entidad ha sido descrita en pacientes con neoplasias derivadas de linfocitos B, VIH, agammaglobulinemia congénita, leucemia monocítica aguda y mielofibrosis¹⁻⁶.

Casos clínicos

Se realizó un estudio retrospectivo de los casos diagnosticados de DE asociadas a procesos hematológicos en nuestro centro entre 2009 y 2015. Las características clínicas se resumen en la [tabla 1](#). Se trata de una mujer y 3 varones, con edades comprendidas entre los 53 y los 86 años, 3 de ellos diagnosticados de LLC y uno de MF CD3+, CD4-, CD7- y CD8-. Fueron derivados desde el servicio de hematología por la aparición de lesiones cutáneas. El tiempo transcurrido desde el diagnóstico de su hemopatía y la aparición de la dermatosis variaba entre 2 meses y 10 años. Ninguno de los 3 pacientes con LLC estaba recibiendo tratamiento específico de su enfermedad hematológica en el momento de la aparición de las lesiones: el primer caso por el desarrollo previo de una sepsis por *Klebsiella pneumoniae* que obligó a suspender su tercer ciclo de quimioterapia unos meses antes; el segundo caso estaba en abstención terapéutica por hallarse en un estadio muy precoz y el tercer caso se encontraba en remisión parcial mantenida tras 2 líneas de quimioterapia. El paciente con la MF estaba en tratamiento con bexaroteno desde 2 meses antes.

El motivo de consulta fue, en todos ellos, la aparición de una erupción pruriginosa de entre una y 4 semanas de evolución. El segundo caso presentaba además múltiples adenopatías palpables preauriculares y cervicales y el tercer caso refería síntomas B acompañantes. Las lesiones elementales fueron variables: pápulas excoriadas en el caso 1 ([fig. 1 A](#)), pápulas eritematosas agrupadas de forma lineal en el caso 2 ([fig. 1 B](#)), pápulas confluentes en el antebrazo de varios tamaños en el paciente 3 ([fig. 2 A](#)) y placas eritematovioláceas mal delimitadas en el caso 4 ([fig. 2 B](#)). La localización más frecuente fue las extremidades

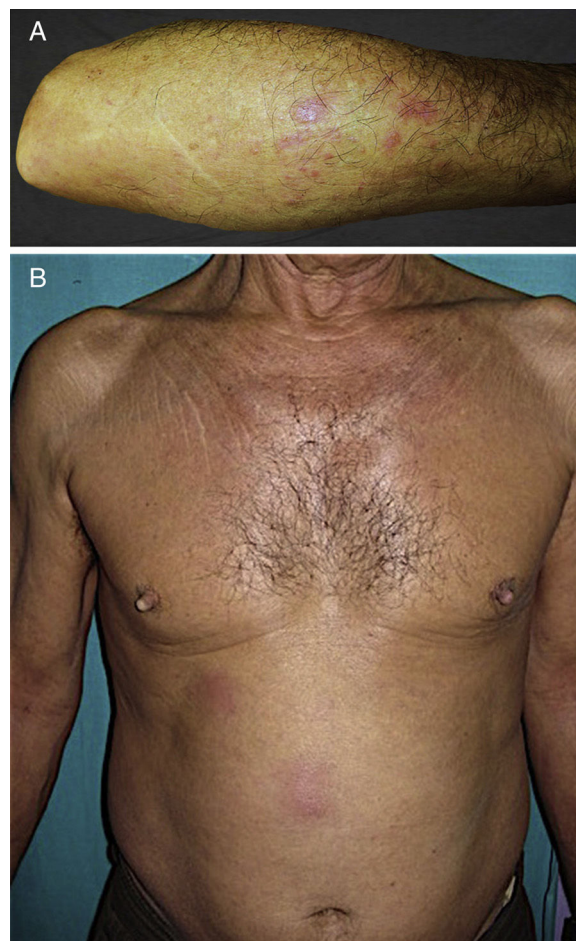


Figura 2 A. Pápulas eritematosas de diferentes tamaños, algunas que confluyen entre ellas. B. Placas eritematovioláceas mal delimitadas.

superiores. La DE debutó en un paciente durante un ingreso por progresión de su LLC (caso 1). Ninguno de los casos reconocía el antecedente de picadura.

En todos los casos se realizó estudio histológico, con tinción de hematoxilina-eosina de la muestra, sin la realización de inmunofluorescencia, ya que clínicamente las lesiones eran pápulo-placas compatibles con picaduras. En el estudio histológico de todos ellos se observó un infiltrado inflamatorio intersticial, perivascular y perianexial en

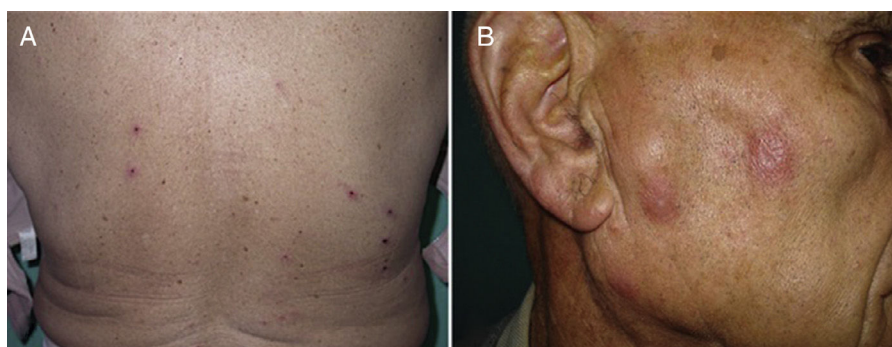


Figura 1 A. Pápulas excoriadas en la espalda. B. Pápulas eritematosas distribuidas de forma lineal.

Tabla 1 Características clínicas de los pacientes con dermatosis eosinofílicas. DE: dermatosis eosinofílica

	Caso 1	Caso 2	Caso 3	Caso 4
Edad	69 años	86 años	71 años	53 años
Sexo	Mujer	Varón	Varón	Varón
Proceso hematológico y estadio	LLC IIB	LLC IA	LLC IB	MF IIA
Tiempo del diagnóstico del proceso hematológico	6 años	7 años	10 años	2 meses
Tratamiento de la hemopatía en el momento de la aparición de la DE	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Bexaroteno
Lesiones cutáneas	Pápulas	Placas	Pápulas y placas	Placas
Localización	Espalda/MMSS	Cara/MMSS	Abdomen/MMSS/MMII	Abdomen/MMII
Tratamiento de la DE	CT	CT	CT + CO	CT
Evolución de la DE	Recidiva	Recidiva	Recidiva	Resolución
Evolución de la hemopatía	Muerte a los 3 meses	Progresión a IB	Progresión IIB	No progresión
Tratamiento de la hemopatía tras el diagnóstico de DE	Ciclofosfamida	Rituximab + clorambucilo	Ibrutinib	Continuó con bexaroteno

CO: corticoide oral; CT: corticoide tópico; DE: dermatosis eosinofílica; LLC: leucemia linfática crónica; MF: micosis fungoide; MMII: miembros inferiores; MMSS: miembros superiores.

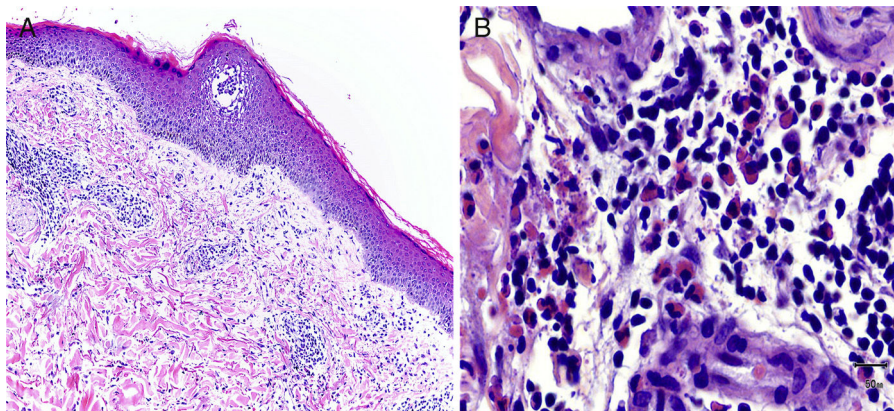


Figura 3 A. Hematoxilina-eosina ($\times 50$). Epidermis con discreta espongirosis. En la dermis superficial se aprecia un infiltrado inflamatorio mixto de predominio perivascular y perianexial. B. Hematoxilina-eosina ($\times 400$). Infiltrado inflamatorio en la dermis profunda con la presencia de gran número de eosinófilos.

la dermis superficial y profunda compuesto por linfocitos, polimorfonucleares y abundantes eosinófilos (fig. 3). Además se descartó la presencia de células neoplásicas en el infiltrado mediante hibridación *in situ* fluorescente (FISH), no objetivándose reordenamiento monoclonal de los linfocitos.

Fueron tratados con corticoterapia tópica, excepto el caso 3, al que asociamos prednisona oral. Las lesiones se resolvieron en pocas semanas, coincidiendo en el caso 2 con el inicio de la quimioterapia específica. Todos los pacientes con LLC presentaron recidivas cutáneas en los meses posteriores. En el primer caso la paciente falleció a los pocos meses y en los otros 2 pacientes se objetivó progresión de la enfermedad tras el diagnóstico de la DE. El paciente con MF respondió a corticoide tópico y su DE no conllevó un peor pronóstico, manteniéndose actualmente estable.

Discusión

Esta entidad fue descrita por primera vez por Weed en 1965⁷. Fue interpretada como una hipersensibilidad exagerada a la picadura de mosquito en pacientes que presentaban una LLC. Dado que no se pudo demostrar si la picadura era necesaria para desencadenar el proceso, tras varias nomenclaturas, actualmente se conoce con el nombre de DE asociada a proceso hematológico, ya que engloba todas las neoplasias en las que ha sido descrita^{1,8}. Hemos encontrado 34 publicaciones, la mayoría de ellas casos aislados, con la antigua denominación de «reacción exagerada a picadura de insecto». La tabla 2 muestra los últimos casos publicados con la nueva nomenclatura. Se trata de un cuadro infrecuente que se ha asociado sobre todo a la LLC^{1-5,7,8}, aunque también

Tabla 2 Comparación de nuestra serie con los otros casos publicados previamente en la literatura

Referencia	Pacientes	Hemopatía	Tipo de lesiones cutáneas	Evolución y tratamiento de la DE	Evolución de la hemopatía
Martínez et al. ⁸ (2006)	Varón 69 años	LLC	Pápulas excoriadas, vesículas y ampollas en espalda y extremidades	Recidivas a pesar del tratamiento con CT	Progresión
Hidalgo et al. ⁴ (2010)	Varón 80 años	LLC	Pápulas y nódulos eritematosos en extremidades	Mejoría con CO y antihistamínico	Progresión
Farber et al. ¹ (2012)	Varón 73 años	LLC	Pápulas y nódulos eritematosos en cara, tronco y extremidades	Resolución con QT. Recidivas tratadas con CO, doxiciclina y antihistamínicos	Progresión
Chassine et al. ⁹ (2012)	3 varones 3 mujeres Entre 72-80 años	3 LLC 2 linfomas de células del manto Un linfoma MALT	Pápulas y placas excoriadas, vesículas y pústulas en la cara, tronco y extremidades	P1, P2, P4-P6: Resolución con QT P3: resolución espontánea	P1, P2, P6: no progresión P3: diagnóstico de la hemopatía y muerte a los 2 meses P4: progresión y muerte a los 18 meses P5: diagnóstico de la hemopatía
Two et al. ⁶ (2014)	Varón 50 años	Mieloma múltiple	Vesículas en extremidades y tronco	Resolución con CT y QT	Progresión
Penn et al. ⁵ (2015)	Varón 56 años	Linfoma B difuso de células grandes	Pápulas eritematosas y vesículas en extremidades	Varias recidivas tratadas con CT e intralesionales y QT	Progresión
Shin y Kim ¹⁰ (2016)	Varón 73 años	LLC	Placas tipo celulitis en cuello y ampollas en extremidades	CO. Varias recidivas	No progresión en relación con las recidivas (45 meses de seguimiento) Finalmente progresión de la enfermedad sin nuevas recurrencias los 7 meses anteriores Progresión
Jayasekera et al. ¹¹ (2016)	Varón 51 años	LLC	Pápulas, placas eritematosas y vesículas en piernas y dorso de pies	Respuesta inicial a dapsona. Inicio QT y CO	Progresión
Nuestros casos	3 Varones Una Mujer Entre 53-86 años	3 LLC Una MF	Pápulas y placas en cara, tronco y extremidades	P1, P2 y P3: Recidivas a pesar del tratamiento con CT y CO P4: resolución tras CT	P1: muerte a los 3 meses P2 y P3: progresión P4: no progresión tras 45 meses de seguimiento

CO: corticoide oral; CT: corticoide tópico; DE: dermatosis eosinofílica; LLC: leucemia linfática crónica; MALT: linfoma del tejido linfoide asociado a mucosa; MF: micosis fungoide; P: paciente; QT: quimioterapia.

Tabla 3 Criterios diagnósticos de dermatosis eosinofílica asociada a proceso hematológico

Pápulas pruriginosas, nódulos y/o erupción vesiculoampollosa refractaria al tratamiento habitual
Infiltrado linfocitario rico en eosinófilos en dermis superficial y profunda
Exclusión de otras causas de eosinofilia tisular
Diagnóstico previo o posterior de una neoplasia hematológica

se ha descrito en el contexto de otras hemopatías de estirpe B^{6,9-14} (linfomas de células del manto, leucemia linfoblástica aguda, linfoma de células grandes, mieloma múltiple), leucemia monocítica aguda o mielofibrosis y otros procesos no neoplásicos como el VIH o la agammaglobulinemia congénita³. Aunque la erupción suele aparecer al cabo de años del diagnóstico de la neoplasia, también se han descrito casos en los que precede o aparece de forma simultánea al desarrollo de esta¹.

La patogénesis es desconocida, pero se postula que probablemente las células leucémicas serían las causantes de un desequilibrio de citoquinas que derivan en un aumento de IL-5, conllevando una proliferación de eosinófilos. Otros autores proponen que la inmunodeficiencia basal seguida de un estímulo inmunológico (picaduras, fármacos, virus) originaría una respuesta inmune alterada con sobreexpresión de IL-5^{1,8}.

Clínicamente se presenta en forma de pápulas o nódulos habonosos pruriginosos que recuerdan a las picaduras de artrópodo. También se han descrito casos de formación de verdaderas placas de tamaño variable y ocasionalmente lesiones vesículo-ampollosas^{1,3}. Se localizan tanto en áreas expuestas como no expuestas, predominantemente en las extremidades. En muchos casos se ha visto un carácter recidivante en contextos en los que las picaduras serían poco probables.

Histológicamente lo característico es la presencia de numerosos eosinófilos formando parte del infiltrado inflamatorio linfocitario que afecta a nivel perivascular, perianexial e intersticial, pudiendo alcanzar ocasionalmente el tejido celular subcutáneo¹³. El infiltrado linfocitario es predominantemente T (CD3+, CD43+, CD45RO+)¹, y si existen linfocitos B son agregados policlonales y no aparecen células leucémicas^{1,13}. De forma anecdótica se ha descrito un caso en el que se demostró mediante FISH la presencia de células neoplásicas en el infiltrado de una biopsia en un paciente con LLC¹⁵. Esto no ha ocurrido en nuestros pacientes.

En 2001 Byrd et al. propusieron unos criterios diagnósticos que se muestran en la [tabla 3](#)².

El diagnóstico diferencial debe realizarse con leucemia cutis, escabiosis, toxicodermias, hipersensibilidad a picadura de insectos, fases iniciales de enfermedades ampollosas como el penfigoide ampoloso o la dermatitis herpetiforme, la foliculitis eosinofílica o el síndrome de Wells^{1,8}.

Por el momento no se ha podido demostrar relación entre el desarrollo de la DE y el curso de la enfermedad. Sí se ha observado un curso rápidamente progresivo de la LLC en algunos enfermos en el momento de la aparición de la DE^{1-9,11}. En nuestra serie 3 de los 4 pacientes evolucionaron a un estadio más avanzado de su enfermedad hematológica

e, incluso, uno de ellos falleció por este motivo a los pocos meses de iniciar la DE. Por otra parte, recientemente se ha descrito un caso de un paciente con LLC y DE recidivante que se mantiene estable tras 45 meses de seguimiento¹⁰, por lo que actualmente sigue siendo un aspecto cuestionable.

Se han propuesto múltiples tratamientos, pero la mayoría obtienen frecuentes recidivas o respuestas incompletas. Se ha visto mejoría con la quimioterapia específica^{1,6}. Típicamente es refractario a antihistamínicos orales y corticoides tópicos⁸, aunque en nuestros casos estos últimos fueron el tratamiento de elección. El tratamiento más efectivo y aceptado en el momento actual son los corticoides orales a dosis de 0,5-1 mg/kg/día³. Estos ofrecen buenos resultados iniciales, aunque muchos pacientes recaen al reducir la dosis. La fototerapia UVB parece ser una buena opción².

Aportamos 4 casos nuevos de DE, 3 de ellos en relación con una LLC, la asociación más frecuentemente descrita en la literatura y que conllevó un peor pronóstico; y un cuarto caso asociado a un linfoma T cutáneo, que sería el primer caso descrito en la literatura, que tras 7 años de seguimiento y en tratamiento con bexaroteno oral, no ha presentado nuevos brotes y se mantiene estable. Se trata de lesiones banales que simulan picaduras, pero ante pacientes con estos antecedentes debemos tener presente la posibilidad de esta entidad y realizar una estrecha vigilancia ya que, aunque no esté del todo claro, podría existir progresión de la enfermedad subyacente.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Farber MJ, La Forgia S, Sahu J, Lee JB. Eosinophilic dermatosis of hematologic malignancy. *J Cutan Pathol.* 2012;39:690-5.
- Byrd JA, Scherschun L, Chaffins ML, Fivenson DP. Eosinophilic dermatosis of myeloproliferative disease: Characterization of a unique eruption in patients with hematologic disorders. *Arch Dermatol.* 2001;137:1368-80.
- Mangas C, Bielsa I, Mate JL, Fernández-Figueras MT, Ribera M, Ferrándiz C. Dermatitis eosinofílica asociada a leucemia linfática crónica: estudio clínico, microscópico e inmunohistoquímico de 5 casos. *Actas Dermosifiliogr.* 2004;95:165-70.
- Hidalgo I, Rodríguez AR, Sapia S, Moreno JC. Dermatitis eosinofílica en un paciente con leucemia linfocítica crónica. *Piel.* 2010;25:52-9.
- Penn L, Ahern I, Mir A, Meehan SA. Eosinophilic dermatitis of hematologic malignancy. *Dermatol Online J.* 2015;16:12.

6. Two AM, Li C, Hata T. A case of eosinophilic dermatosis of hematologic malignancy in a patient with multiple myeloma. *Dermatol Online J*. 2014;15:21256.
7. Weed RI. Exaggerated delayed hypersensitivity to mosquito bites in chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 1965;26:257–68.
8. Martínez de Salinas A, Fernández López E, Roncero M, Unamuno P. Pápulas, vesículas y ampollas en paciente con leucemia linfática crónica. *Actas Dermosifliogr*. 2006;97:409–11.
9. Chassine AF, Dadban A, Charfi S, Charby G, Royer B, Damaj G, et al. Eosinophilic dermatosis associated with hematological disorders: A clinical, histopathological and immunohistochemical study of six observations. *Ann Dermatol Venerol*. 2010;137:181.
10. Shin D, Kim DY. Chronic relapsing eosinophilic cellulitis associated, although independent in severity, with chronic lymphocytic leukemia. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2016;30:159–61.
11. Jayasekera PS, Bakshi A, Al-Sharqi A. Eosinophilic dermatosis of haematological malignancy. *Clin Exp Dermatol*. 2016;41:692–5.
12. Misago N, Okwa T, Tanaka M, Narisawa Y. Eosinophilic cellulitis (Wells' syndrome) and an insect bite-like reaction in a patient with non-Hodgkin B cell lymphoma. *Eur J Dermatol*. 2011;21:422–3.
13. Khamaysi Z, Dodiuk-Gad RP, Weltfriend S, Ben-Arieh Y, Dann EJ, Sahar D, et al. Insect bite-like reaction associated with mantle cell lymphoma. *Am J Dermatopathol*. 2005;27:290–6.
14. Dodiuk-Gad RP, Dann EJ, Bergman R. Insect bite-like reaction associated with mantle cell lymphoma: A report of two cases and review of the literature. *Int J Dermatol*. 2004;43:754–8.
15. Mitteldorf C, Tronnier M, Merz H, Haenssle HA, Bertsch HP, Schön MP, et al. Insect bite-like reactions in a patient with B-cell chronic lymphocytic leukaemia: Fluorescence in situ hybridization analysis revealed neoplastic B cells within the skin infiltrate. *Br J Dermatol*. 2012;167:937–63.