

Los factores que contribuyen al éxito o al fracaso terapéutico del imiquimod en esta neoplasia no están claramente establecidos. La extensión de la lesión, el grosor variable de la misma en las diferentes áreas o la afectación anexial extensa son algunos de los factores que podrían explicar la variabilidad en la respuesta terapéutica.

Coincidiendo con Hiraldo-Gamero en que la escasez de casos publicados no permite ni mucho menos establecer la eficacia y la seguridad del uso de la crema de imiquimod al 5% en casos seleccionados de EPEM, nuestra descripción aporta un dato adicional de seguridad a medio plazo, constatando los periodos de seguimiento libre de enfermedad más prolongados recogidos en la literatura dermatológica.

Bibliografía

1. Hiraldo-Gamero A, Gómez-Moyano E, Segura-Palacios JM, Sánchez-Fajardo F, Sanz Trelles A. Extramammary Paget disease treated with 5% Imiquimod cream. *Actas Dermosifilogr*. 2011;102:554-6.
2. Sendagorta E, Herranz P, Feito M, Ramírez P, Floristán U, Feltes R, et al. Successful treatment of three cases of primary extramammary Paget's disease of the vulva with Imiquimod-proposal of a therapeutic schedule. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2010;24:490-2.
3. Green JS, Burkemper NM, Fosko SW. Failure of extensive extramammary paget disease of the inguinal area to clear with imiquimod cream 5%, possible progression to invasive disease during therapy. *Arch Dermatol*. 2011;147:704-8.

P. Herranz, E. Sendagorta*, M. Feito y C. Gómez-Fernandez

Servicio de Dermatología, Hospital Universitario La Paz, Madrid, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: elenasendagorta@hotmail.com (E. Sendagorta).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.ad.2011.12.012>

Exacerbación de dermatitis atópica en paciente tratado con infliximab

Exacerbation of Atopic Dermatitis in a Patient Treated With Infliximab

Sr. Director:

El uso de los agentes biológicos en el tratamiento de las enfermedades inflamatorias crónicas, principalmente reumatológicas, dermatológicas y digestivas, ha llevado aparejado una actualización en el diagnóstico y el manejo terapéutico de los efectos adversos asociados. Entre ellos se incluye la exacerbación de algunas de las patologías que presentan nuestros pacientes y que, si bien ha habido casos de tratamiento exitoso de las mismas, también se han comunicado reagudizaciones de difícil control¹. Presentamos un caso de exacerbación de dermatitis atópica en un paciente con colitis ulcerosa tratado con infliximab, y revisamos los casos previamente publicados en la literatura.

Presentamos el caso de un varón de 30 años, con antecedentes personales de colitis ulcerosa en tratamiento con infliximab (refractaria a tratamiento con mesalazina y azatioprina), y que desde su quinta infusión presentó un cuadro de eccema generalizado, intensamente pruriginoso y que no cedía con corticoides tópicos ni antihistamínicos orales.

El paciente tenía antecedentes de dermatitis atópica (DA) desde la infancia. No refería rinitis ni asma bronquial extrínseca. Las lesiones siempre se habían focalizado en las flexuras (huecos antecubitales y poplíteos) y se habían controlado con corticoides e inhibidores de la calcineurina tópicos, sin necesidad de terapia sistémica o fototerapia.

En la exploración física destacaba eritema y fina descamación en la cara, el tronco y las flexuras de los miembros, con afectación de casi el 50% de la superficie corporal (fig. 1). No había alteración de las constantes vitales ni compromiso respiratorio.

Las pruebas complementarias no mostraron eosinofilia, elevación de IgE ni de reactantes de fase aguda (PCR, VSG). El estudio histológico mostró espongiosis moderada e infiltrado perivascular de predominio linfocitario. La ausencia de queratinocitos necróticos, el mínimo daño de la capa basal y el infiltrado linfocitario profundo sin eosinófilos junto con la clínica, favorecía más la posibilidad de una exacerbación de su DA que la de una toxicodermia.

Optamos por la suspensión cautelar de infliximab e iniciamos terapia con prednisona 0,5 mg/kg/día y lenta reducción hasta el control del proceso en tres semanas (fig. 2).

La DA desde el punto de vista etiopatogénico se caracteriza en la fase aguda por un patrón Th₂ (con elevación de IgE y eosinofilia en numerosos casos), mientras que en la fase crónica² el patrón inflamatorio es Th₁. Por ello sería esperable que los agentes anti-TNF³ utilizados en la psoriasis mejorasen las formas crónicas de la DA sin una respuesta clara en la fase aguda.

En la fase crónica de la DA hay una elevación sérica del TNF- α , el cual es liberado inicialmente por los mastocitos y posteriormente por los linfocitos T colaboradores y los queratinocitos. Su liberación contribuye a estimular la cascada inflamatoria con aumento de los niveles de IL 1, 6, 8 y moléculas de adhesión celular (ICAM-1) y vascular (VCAM). La evolución clínica y patogénica de un patrón de respuesta Th₂ a otro Th₁ podría explicar el éxito en algunas series de pacientes atópicos crónicos². Sin embargo, parece probable la implicación adicional de otros factores etiopatogénicos no identificados, porque en la mayoría de



Figura 1 Reagudización de dermatitis atópica. Estado del paciente tras la quinta infusión de infliximab.

los casos publicados la respuesta queda limitada a la fase de inducción³.

En la revisión bibliográfica realizada hemos encontrado 7 casos bien documentados de exacerbación de DA o DA-like con infliximab⁴⁻⁷, lo cual nos ha parecido interesante. Es posible que esto se deba a que algunos casos de exa-

cerbación de DA se hayan podido catalogar como eccema inespecífico (la DA ha sido considerada como factor predictor de aparición de eccemas like en pacientes con psoriasis que reciben infliximab)⁸, o que se trate de un efecto adverso infradiagnosticado, o finalmente por la escasa incidencia de casos que hayan requerido una terapia más agresiva^{8,9}. Los

Tabla 1 Características clínicas y evolutivas de pacientes con exacerbación de dermatitis atópica por infliximab

	Edad	Sexo	Patología basal	AP- atopia	Dosis	Aparición temporal de la reagudización de la DA	Evolución y actitud respecto a IFX
1 (Wright RC ⁴)	83	Varón	Psoriasis	+	5 mg/kg/día	1. ^a infusión	Continúa control con terapia tópica
2 (Wright RC ⁴)	68	Mujer	Artritis reumatoide	+/-	5 mg/kg/día	No especificado	Continúa control con terapia tópica
3 (Vestergaard C et al. ⁵)	46	Varón	Psoriasis suberitrodérmica + artropatía psoriásica	+	5 mg/kg/día	7. ^a infusión	Suspendido control con ciclosporina
4 (Vestergaard C et al. ⁵)	68	Varón	Psoriasis pustulosa	+	5 mg/kg/día	8. ^a infusión	Suspendido control con ciclosporina
5 (Chan JL et al. ⁶)	45	Varón	Psoriasis	+	3 mg/kg/día	2. ^a infusión	Continúa control con terapia tópica
6 (Chan JL et al. ⁶)	62	Mujer	Artritis reumatoide	+	5 mg/kg/día	7. ^a infusión	Continúa control con terapia tópica
7 (Chan JL et al. ⁶)	15	Varón	Enfermedad de Crohn	+	5 mg/kg/día	3. ^a infusión	Suspendido control con terapia tópica
8 (Ruiz-Villaverde et al.)	30	Varón	Colitis ulcerosa	+	5 mg/kg/día	5. ^a infusión	Suspendido control con CTC v.o. + tópicos

AP: antecedentes personales; CTC v.o.: corticoterapia vía oral; DA: dermatitis atópica; IFX: infliximab.



Figura 2 Mejoría clínica de nuestro paciente a las 3 semanas de tratamiento con corticoterapia oral.

casos a los que hacemos referencia junto con el nuestro quedan reflejados en la [tabla 1](#).

En relación con los casos comunicados, casi todos presentan antecedentes de dermatitis atópica y tan solo difieren en la patología basal subsidiaria de tratamiento con infliximab. No hay un claro patrón respecto al momento en el que pueden presentarse estas reacciones, si bien en todos los casos aparecen en los dos primeros años de tratamiento. Nuestro paciente requirió tratamiento sistémico y creemos importante reseñar que, a pesar de lo extenso de su afectación, no hubo alteraciones en las pruebas analíticas como en los casos previamente reseñados.

Con independencia de que el aumento en el conocimiento de los factores etiopatogénicos de la DA y las terapias biológicas es cada día mayor, todavía existen lagunas que nos impiden predecir el desarrollo de este tipo de efectos secundarios, *a priori* no esperables desde el punto de vista fisiopatológico. Así, mediante la presentación de este caso queremos remarcar la importancia de la recogida minuciosa de antecedentes dermatológicos de DA en la anamnesis de pacientes subsidiarios de terapia biológica, especialmente en pacientes reumatológicos y con enfermedad inflamatoria intestinal.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que los procedimientos seguidos se conformaron a las normas éticas del comité de experimentación humana responsable y de acuerdo con la Asociación Médica Mundial y la Declaración de Helsinki. Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes y que todos los pacientes incluidos en el estudio han recibido informa-

ción suficiente y han dado su consentimiento informado por escrito para participar en dicho estudio. Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores han obtenido el consentimiento informado de los pacientes y/o sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

Bibliografía

1. Thielen AM, Kuenzli S, Saurat JH. Cutaneous adverse events of biological therapy for psoriasis: review of the literature. *Dermatology*. 2005;211:209–17.
2. Jacobi A, Antoni C, Manger B, Schuler G, Hertl M. Infliximab in the treatment of moderate to severe atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol*. 2005;52:522–6.
3. Díaz-Ley B, Guhl G, Fernández-Herrera J. Uso de fármacos biológicos en dermatosis fuera de la indicación aprobada. Primera parte: infliximab y adalimumab. *Actas Dermosifiliogr*. 2007;98:657–78.
4. Wright RC. Atopic dermatitis-like eruption precipitated by infliximab. *J Am Acad Dermatol*. 2003;49:160–1.
5. Vestergaard C, Deleuran M, Kragballe K. Two cases of atopic dermatitis-like conditions induced in psoriasis patients treated with infliximab. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2007;21:1272–4.
6. Chan JL, Davis-Reed L, Kimball AB. Counter-regulatory balance: atopic dermatitis in patients undergoing infliximab infusion therapy. *J Drugs Dermatol*. 2004;3:315–8.
7. Mangge H, Gindl S, Kenzian H, Schauenstein K. Atopic dermatitis as a side effect of anti-tumor necrosis factor-alpha therapy. *J Rheumatol*. 2003;30:2506–7.
8. Esmailzadeh A, Yousefi P, Farhi D, Bachmeyer C, Cosnes J, Berenbaum F, et al. Predictive factors of eczema-like eruptions among patients without cutaneous psoriasis receiving infliximab: a cohort study of 92 patients. *Dermatology*. 2009;219:263–7.

9. Heymann WR. Antipsoriatic biologic agents for the treatment of atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol*. 2007;56:854-5.

R. Ruiz-Villaverde* y M. Galán-Gutierrez

Unidad de Dermatología, Complejo Hospitalario de Jaén, Jaén, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: ismenios@hotmail.com

(R. Ruiz-Villaverde).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.ad.2011.11.013>

Linfoma de células B cutáneo: relevancia de la correlación clínico-patológica

Cutaneous B-cell Lymphoma: The Importance of Clinicopathologic Correlation

Sr. Director:

El linfoma B folicular cutáneo se define como una proliferación maligna de células del centro germinal confinada a la piel, que puede presentar distintos patrones de crecimiento: el folicular, el difuso y el mixto. En la clínica, puede manifestarse en forma de pápulas eritematosas, placas y tumores, habitualmente no ulcerados, localizados de forma preferente en la cabeza, el cuello y el tronco. Existe una forma de presentación clínica, menos frecuente, localizada en la espalda, en forma de placas y tumores rodeados de máculas y pápulas, que se extienden centrífugamente alrededor del tumor central, denominada clásicamente como «reticulohistiocitoma del dorso» o «linfoma de Crosti»¹.

Se presenta un caso de difícil diagnóstico histopatológico compatible con esta última presentación clínica. Se trata de un varón de 53 años que consultó por una lesión localizada en la espalda, de 6 años de evolución, de crecimiento progresivo. En la biopsia previa realizada en otro centro se objetivó un infiltrado de linfocitos atípicos con positividad para los marcadores de células T y un alto número de células CD30 positivas, por lo que fue orientado como una probable micosis fungoide tumoral con células CD30, sin otra información adicional acerca de la inmunohistoquímica. El paciente aportaba un estudio de extensión mediante una TC tóraco-abdominal y unos análisis generales que eran normales.

En la exploración se observaron varias tumoraciones y placas rodeadas de máculas eritematosas en la zona lumbar y el flanco izquierdo (fig. 1), sin evidencia de visceromegalias ni adenopatías palpables.

En la biopsia realizada en nuestro centro se observó una proliferación linfoide de disposición nodular, con tendencia a la coalescencia, que se distribuía por toda la dermis alcanzando la hipodermis sin evidencia de epidermotropismo (fig. 2). La lesión estaba constituida por linfocitos B de tamaño mediano/grande, con marcadores CD20 y CD79 positivos y CD3, CD10, CD23 y CD43 negativos, aunque con abundantes linfocitos T reactivos (CD3, CD5, CD7 positivos) (fig. 3). Se observó positividad para el bcl-6 en las células de gran tamaño, aunque también en algunas de las pequeñas, y el bcl-2, de difícil valoración por la abundancia de linfocitos T acompañantes, fue positivo. A diferencia de la biopsia procedente del otro centro, el marcador CD30 resultó negativo.

El marcador Ki67 fue positivo en aproximadamente el 15% de las células. En el estudio del inmunogenotipo se evidenció reordenamiento clonal para IgH, siendo el reordenamiento del TCR negativo.

Ante estos hallazgos, se solicitó de nuevo un estudio de extensión, que incluyó unos análisis generales con LDH y beta-2microglobulina, una TC toraco-abdominal y una biopsia de médula ósea, en el que no se evidenciaron alteraciones.

El diagnóstico diferencial principal se realizó con el linfoma de zona marginal donde, a diferencia de nuestro caso, el bcl-6 acostumbra a ser negativo. También tuvimos en cuenta el linfoma difuso de células grandes tipo piernas, aunque a diferencia de este caso, está compuesto por un infiltrado difuso monomorfo con abundantes células de gran tamaño, bcl-2 y MUM-1 positivas. Otros diagnósticos posibles que se deben considerar por la gran abundancia de linfocitos T acompañantes son la micosis fungoide tumoral y el seudolinfoma, aunque tras el estudio clínico-patológico los descartamos por la clínica, el tipo de infiltrado, la presencia de reordenamiento clonal para IgH y la ausencia de reordenamiento clonal del TCR² (aunque en las fases tempranas de micosis fungoide éste último puede ser negativo³).

Finalmente, tras la realización de la correlación clínico-patológica se consideró que el diagnóstico más probable en nuestro caso es el linfoma B folicular cutáneo con



Figura 1 En la zona lumbar y el flanco izquierdo se observan varias tumoraciones y placas rodeadas de máculas eritematosas.