

certeza. La relación entre GA y tumores malignos es probablemente casual<sup>5</sup>.

Se han publicado casos aislados de coexistencia de GA con procesos linfoides como leucemia/linfoma T del adulto<sup>3,6</sup>, leucemia aguda mieloide o linfoma primario cutáneo T CD4 de célula pequeña-mediana<sup>4</sup>. Dentro de este segundo grupo, que podríamos considerar como manifestaciones no específicas de linfomas, también pueden englobarse los casos de sarcoidosis y linfoma.

Por tanto, el diagnóstico de GA pseudolinfomatoso debe basarse en la correlación clínico-patológica y debe apoyarse en los correspondientes estudios inmunohistoquímicos para descartar linfoma u otras neoplasias concomitantes, sobre todo si se visualizan células atípicas, y en la realización de serologías o PCR de *Borrelia* para descartar borreliosis, en áreas endémicas o ante cuadros clínicos compatibles.

En casos histopatológicamente caracterizados por GA intersticial o con presencia de granulomas necrobióticos, la presencia de un denso infiltrado linfocitario perivascular superficial y profundo obliga a tener en cuenta la posibilidad de un GA pseudolinfomatoso, entidad rara, escasamente descrita en la literatura, pero que hay que conocer para evitar un sobretratamiento del paciente o la realización de pruebas complementarias innecesarias.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## Bibliografía

1. Cota C, Ferrara G, Cerroni L. Granuloma annulare with prominent lymphoid infiltrates ("pseudolymphomatous" granuloma annulare). *Am J Dermatopathol*. 2012;34:259–62.

2. Piette EW, Rosenbach M. Granuloma annulare: Clinical and histologic variants, epidemiology, and genetics. *J Am Acad Dermatol*. 2016;75:457–65.
3. Kawakami T, Kawanabe T, Soma Y. Granuloma annulare-like skin lesions as an initial manifestation in a Japanese patient with adult T-cell leukemia/lymphoma. *J Am Acad Dermatol*. 2009;60:848–52.
4. Boussault P, Tucker ML, Weschler J, Riaux A, Bervas-Quenehervé C, Quist D, et al. Primary cutaneous CD4+ small/medium-sized pleomorphic T-cell lymphoma associated with an annular elastolytic giant cell granuloma. *Br J Dermatol*. 2009;160:1126–8.
5. Piette EW, Rosenbach M. Granuloma annulare: Pathogenesis, disease associations and triggers, and therapeutic options. *J Am Acad Dermatol*. 2016;75:467–79.
6. Kuramoto Y, Watanabe M, Tagami H. Adult T cell leukemia accompanied by annular elastolytic giant cell granuloma. *Acta Derm Venereol*. 1990;70:164–7.

M. Llamas-Velasco<sup>a,\*</sup>, A. Urquina-Renke<sup>b</sup>, A. Pérez-Plaza<sup>a</sup> y J. Fraga<sup>b</sup>

<sup>a</sup> Departamento de Dermatología, Hospital Universitario de la Princesa, Madrid, España

<sup>b</sup> Departamento de Anatomía Patológica, Hospital Universitario de la Princesa, Madrid, España

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [mar.llamasvelasco@gmail.com](mailto:mar.llamasvelasco@gmail.com) (M. Llamas-Velasco).

<https://doi.org/10.1016/j.ad.2017.10.027>

0001-7310/

© 2018 AEDV.

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

## Complejo de esclerosis tuberosa asociado a hemihipertrofia y malformaciones vasculares combinadas



### Tuberous Sclerosis Complex Associated with Hemihypertrophy and Combined Vascular Malformations

Sr. Director:

El complejo de esclerosis tuberosa (CET) es un trastorno autosómico dominante con expresividad variable, producido por mutación en los genes de supresión tumoral TSC1 y TSC2, que codifican las proteínas hamartina y tuberina, respectivamente<sup>1-3</sup>. Se manifiesta por la formación de hamartomas en múltiples órganos, fundamentalmente la piel, el sistema nervioso central, los riñones, los pulmones y el corazón<sup>1-3</sup>. Las anomalías vasculares asociadas a sobrecrecimiento/hipertrofia o gigantismo en CET son infrecuentes<sup>2</sup>. Presentamos una paciente con CET que

presenta hipertrofia congénita y malformaciones vasculares combinadas del miembro superior izquierdo.

Una mujer de 17 años de edad, diagnosticada a los 9 años de CET, estaba en seguimiento desde el nacimiento por hipertrofia y malformaciones vasculares combinadas en el miembro superior izquierdo. El diagnóstico de CET se confirmó tras identificar la mutación c.235G>T en TSC2 en heterocigosis sin presentar ningún rasgo clínico de la enfermedad. La madre de la paciente presentaba signos de CET y la misma mutación. La exploración física, realizada durante los primeros meses de vida, había puesto de manifiesto un aumento de diámetro del miembro superior izquierdo, con presencia en su superficie de lesiones vasculares telangiectáticas y purpúricas (fig. 1a), con apariencia clínica de vasos capilares y venosos múltiples (fig. 1b y c). No se observaron lesiones cutáneas sospechosas de CET. La ecografía Doppler realizada a los 20 días de vida no mostró alteración del sistema arterial ni venoso profundo. A los 4 meses de vida se realizó una biopsia cutánea profunda, incluyendo músculo, que evidenció aumento de vasos sanguíneos en la dermis y en el tejido celular subcutáneo, sugestivo de malformaciones capilares y venosas, además de una ectasia de vasos linfáticos con positividad para D2-40 y negatividad



**Figura 1** (a) Asimetría de miembros con sobrecrecimiento del miembro superior izquierdo. (b y c) Malformaciones vasculares capilares y venosas en zonas anterior y posterior.

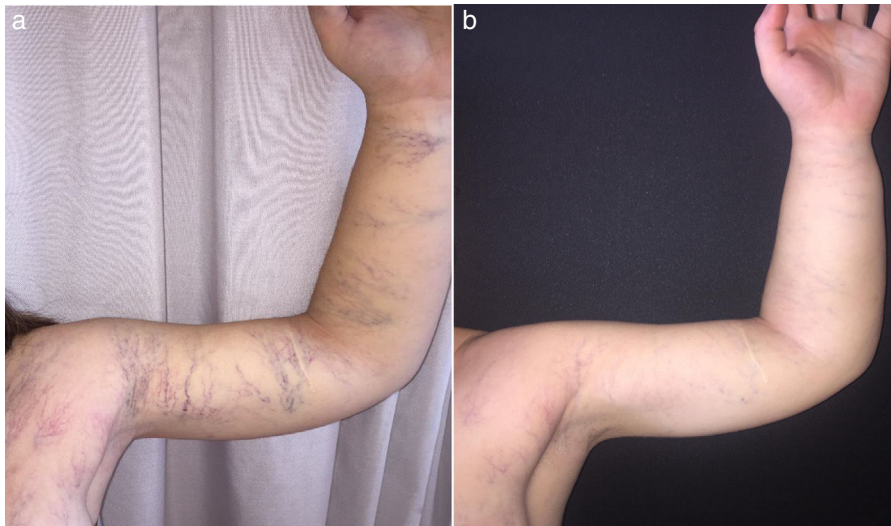
de GLUT-1 y WT-1. El tejido muscular no mostraba alteraciones. No se observaron atipias, ni figuras de mitosis. A partir de los 8 años fue haciéndose cada vez más evidente la presencia de máculas hipopigmentadas en los muslos, angiofibromas faciales (fig. 2), fibromas periunguales en manos y pies, así como placas de chagrin en el tronco compatibles con CET, que se confirmó mediante estudio genético. La exploración física general y las técnicas de imagen, incluyendo radiología convencional, ecografía abdominopélvica, RM cerebral y ecografía cardiaca no detectaron alteraciones sistémicas. Con el diagnóstico de malformación vascular combinada de predominio linfático asociada a CET por mutación en TSC2, se inició tratamiento a los 11 años con rapamicina por vía oral a dosis de 0,8 mg/m<sup>2</sup> cada 12 h durante 6 meses. Dado que no se objetivó disminución de la circunferencia de la extremidad superior afectada y que la paciente no presentaba sintomatología sistémica, el fármaco se suspendió. Las malformaciones capilares superficiales se han ido tratando desde los 14 años mediante láser de colorante pulsado ([LCP] 10 mm, 10 ms, 6 J/cm<sup>2</sup>), y las malformaciones venosas superficiales con láser N-YAG múltiplex (LCP pulsado 10 mm, 10 ms, 6 J/cm<sup>2</sup> seguido tras un retraso de 1 s de láser de Nd:YAG 10 mm, 15 ms, 70 J/cm<sup>2</sup>), con resultados satisfactorios en ambas (fig. 3a y b).

La vía PI3K/AKT/PTEN/mTOR está involucrada en la patogénesis de síndromes hamartomatosos como el CET, anomalías vasculares, sobrecrecimiento y tumores malignos<sup>2,4-6</sup>. La molécula diana de la rapamicina, en mamíferos (mTOR), conformada por dos complejos multiproteicos (mTORC 1 y 2), es una cinasa perteneciente a la familia de fosfatidil-3-inositol, que está involucrada en la regulación de diferentes procesos relacionados con el crecimiento, la diferenciación celular, la angiogénesis y la modulación de la respuesta inflamatoria<sup>7</sup>. La actividad angiogénica, que desempeña mTOR, la realiza fundamentalmente a través de la traslación y la activación de HIF-1 (factor 1 inducible por hipoxia), molécula relacionada con la expresión de VEGF



**Figura 2** Paciente con complejo de esclerosis tuberosa (CET); se evidencian múltiples angiofibromas faciales.

en situaciones de hipoxia celular y que mantiene a mTORC1 inactivo<sup>7</sup>. Una de las enfermedades más claramente asociadas con la disregulación de la ruta mTOR es el CET, por lo que es evidente el potencial desarrollo de varios tipos de malformaciones vasculares en esta enfermedad, aunque son poco reportadas<sup>2</sup>. Entre los tipos de anomalías vasculares descritas en CET se incluyen: angiomiolipomas, malformaciones linfáticas, y menos comunes, anomalías arteriales (oclusión, estenosis, aneurismas), estos últimos probablemente relacionados con alteración de los vasos por los hamartomas<sup>2</sup>. El linfedema en el CET<sup>8</sup>



**Figura 3** Paciente a la edad de 16 años, antes (a) y después (b) del tratamiento de las malformaciones capilares y venosas con láser de colorante pulsado (LCP) y N-YAG múltiplex, respectivamente.

puede deberse a una malformación linfática, y se ha sugerido que el linfedema congénito y el adquirido son más frecuentes en el CET<sup>2</sup>.

La afectación de un segmento entero corporal, como en nuestro caso, puede ser debido a la pérdida de heterocigosidad en el desarrollo fetal temprano<sup>2</sup>, añadido a la mutación germinal. Cuando se producen mutaciones en mosaico poscigóticas, que afectan las vías de señalización celular, que regulan el crecimiento celular, la apoptosis o la migración, se producen alteraciones regionales, y pueden ocurrir a veces con sobrecrecimiento, que puede comprometer la piel, el tejido celular subcutáneo, el músculo, el hueso y/o los nervios. El sobrecrecimiento puede ser de gravedad variable, estable o progresivo<sup>9</sup>. Del mismo modo, las alteraciones en estas vías conllevan una mayor susceptibilidad a desarrollar diversos tumores malignos<sup>2,4</sup>, a tener en cuenta en la vigilancia de los pacientes.

En cuanto al tratamiento, se han utilizado inhibidores del mTOR, como la rapamicina (sirolimus) en el CET, con buenos resultados de la sintomatología neurológica, aunque sin clara respuesta en el sobrecrecimiento y/o las malformaciones vasculares<sup>2</sup>. En otro tipo de pacientes, con malformaciones vasculares, presentaron buenos resultados<sup>10</sup>. Probablemente se necesitan mejor control de dosis y periodos de tiempo más prolongados para evidenciar su verdadera eficacia, por lo que se requiere desarrollar más estudios, teniendo en cuenta que el bloqueo de la vía del mTOR podría tener un papel fundamental en lesiones vasculares de los pacientes con CET.

### Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

### Bibliografía

1. Jacks SK, Witman PM. Tuberous sclerosis complex: an update for dermatologists. *Pediatr Dermatol*. 2015;32:563–70.
2. Jenkins D, McCuaig C, Drolet BA, Siegel D, Adams S, Lawson JA, et al. Tuberous sclerosis complex associated with vascular anomalies or overgrowth. *Pediatr Dermatol*. 2016;33:536–42.
3. Ebrahimi-Fakhari D, Meyer S, Vogt T, Pfoehler C, Müller CSL. Dermatological manifestations of tuberous sclerosis complex (TSC). *J Dtsch Dermatol Ges*. 2017;15:695–700.
4. Klover PJ, Thangapazham RL, Kato J, Wang JA, Anderson SA, Hoffmann V, et al. Tsc2 disruption in mesenchymal progenitors results in tumors with vascular anomalies overexpressing Lgals3. *Elife*. 2017;6:e23202.
5. Tan W-H, Baris HN, Burrows PE, Robson CD, Alomari AI, Mulliken JB, et al. The spectrum of vascular anomalies in patients with PTEN mutations: implications for diagnosis and management. *J Med Genet*. 2007;44:594–602.
6. Perry B, Banyard J, McLaughlin ER, Watnick R, Sohn A, Brindley DN, et al. AKT1 overexpression in endothelial cells leads to the development of cutaneous vascular malformations in vivo. *Arch Dermatol*. 2007;143:504–6.
7. Salido-Vallejo R, Garnacho-Saucedo G, Vélez A. Elucidation of the mTOR pathway and therapeutic applications in dermatology. *Actas Dermosifiliogr*. 2016;107:379–90.
8. Geffrey AL, Shinnick JE, Staley BA, Boronat S, Thiele EA. Lymphedema in tuberous sclerosis complex. *Am J Med Genet*. 2014;164A:1438–42.
9. Nathan N, Keppler-Noreuil KM, Biesecker LG, Moss J, Darling TN. Mosaic disorders of the PI3K/PTEN/AKT/TSC/mTORC1 signaling pathway. *Dermatol Clin*. 2017;35:51–60.
10. Lackner H, Karastaneva A, Schwinger W, Benesch M, Sovinz P, Seidel M, et al. Sirolimus for the treatment of children with various complicated vascular anomalies. *Eur J Pediatr*. 2015;174:1579–84.

M.Á. Flores-Terry<sup>a,\*</sup>, A. Alegre-Sánchez<sup>b</sup>, P. Boixeda<sup>b</sup>  
y J.C. López-Gutiérrez<sup>c</sup>

<sup>a</sup> Servicio de Dermatología Médico-Quirúrgica y Venereología, Hospital General Universitario de Ciudad Real, Ciudad Real, España

<sup>b</sup> Servicio de Dermatología Médico-Quirúrgica y Venereología, Hospital Ramón y Cajal, Madrid, España

<sup>c</sup> Servicio de Cirugía Pediátrica, Hospital Infantil La Paz, Madrid, España

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [miguelterry85@hotmail.com](mailto:miguelterry85@hotmail.com)

(M.Á. Flores-Terry).

<https://doi.org/10.1016/j.ad.2017.12.010>

0001-7310/

© 2018 AEDV.

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

## Histiocitosis de células de Langerhans cutánea de presentación en el adulto



### Cutaneous Langerhans Cell Histiocytosis Presenting in Adulthood

Sr. Director:

La histiocitosis de células de Langerhans (HCL) es un trastorno proliferativo clonal de células de Langerhans inmaduras<sup>1,2</sup>, que puede afectar a cualquier órgano<sup>3</sup>, ocurre predominantemente en niños, en adultos la incidencia es poco frecuente, siendo aún más raro la presentación limitada a la piel. Presentamos 3 casos de HCL cutánea en pacientes adultos, que se extirparon quirúrgicamente, sin evidenciar nuevas lesiones, afectación sistémica, ni otras alteraciones durante el seguimiento.

**Caso 1:** Varón de 36 años de edad, sin antecedentes de interés, que consultó por una lesión asintomática de 2 meses de evolución, localizada en borde externo de ceja derecha, sin otros síntomas asociados. A la exploración física se observó una pápula de 6 mm de diámetro, levemente eritematosa, de consistencia firme y bien delimitada (fig. 1a); sin otras lesiones cutáneas ni mucosas; no se detectó adenopatías ni visceromegalias. El estudio histopatológico de la biopsia-extirpación reveló una epidermis sin alteraciones, y en la dermis un infiltrado celular denso con patrón nodular (fig. 2a) compuesto por células de núcleos ovalados-reniformes «en grano de café», con citoplasma claro eosinófilo, que correspondían a histiocitos. En el infiltrado asociaba zonas de necrosis y se acompañaba de linfocitos y eosinófilos (fig. 2b). El índice mitótico fue bajo. La inmunohistoquímica fue positiva para S100, CD1a (figs. 2c y d) y CD207 (langerina), y negativa para CD68. Con estos hallazgos se diagnosticó de HCL y se realizó estudio de extensión con hemograma, coagulación, bioquímica completa, perfil hormonal, estudio de orina, radiografía de tórax, ecografía abdominal y serie ósea radiológica, que resultaron normales. Finalmente se llegó al diagnóstico de HCL cutánea limitada del adulto. Tres años después continuó asintomático, no presentó nuevas lesiones cutáneas, ni afectación sistémica ni otras comorbilidades.

**Caso 2:** Mujer de 33 años que consultó por una lesión asintomática en antebrazo izquierdo de 6 meses de evolución. Se trataba de una pápula eritematosa e infiltrada de 5 mm (fig. 1b). No presentaba adenopatías ni

visceromegalias. Se extirpó la lesión, y los hallazgos histopatológicos fueron similares a los descritos del caso 1, compatible con HCL. El estudio de extensión fue negativo, y a los 2 años de seguimiento no desarrolló nuevas lesiones ni otras alteraciones clínicas ni analíticas.

**Caso 3:** Mujer de 49 años, consultó por 2 lesiones papulares eritematosas de 5 y 7 mm, localizadas en mejilla derecha, espalda, y una placa de 9 mm en cuello lateral izquierdo (fig. 1c). No se detectaron alteraciones en la exploración física. El estudio histopatológico de una lesión fue compatible con HCL, por lo que se realizó extirpación de las 3 lesiones, mostrando los mismos hallazgos. El estudio de extensión también fue negativo. No se evidenció nuevas lesiones ni otra comorbilidad durante los 3 años posteriores de seguimiento.

La HCL es una enfermedad poco frecuente, ocurre mayoritariamente en menores de 15 años, con una incidencia estimada de 5-9 casos por millón, y de uno en un millón para mayores de esta edad<sup>1,4</sup>. La HCL incluye un amplio espectro de manifestaciones clínicas<sup>3-6</sup>, y varían de acuerdo al órgano afectado, desde lesiones solitarias autorresolutivas hasta enfermedad diseminada con compromiso vital<sup>3,4,6,10</sup>. Actualmente se encuentra clasificada dentro del grupo de histiocitos del grupo L, propuesto por la sociedad de histiocitosis<sup>4</sup>. El diagnóstico se basa en hallazgos clínicos y radiológicos, en combinación con los histopatológicos, que identifican la infiltración de histiocitos con un inmunofenotipo característico. La enfermedad puede afectar cualquier órgano, fundamentalmente los huesos, la piel, la hipófisis, el hígado, el bazo, los ganglios linfáticos, los pulmones; y con menos frecuencia, el sistema nervioso central (excepto la hipófisis) y hematopoyético<sup>3,4</sup>.

La patogénesis permanece aún sin aclarar<sup>3,4,6,7</sup>; la mutación del gen BRAF V600E, que da lugar a una sobre estimulación de la vía MAPK se encuentran presente en el 50% de los pacientes con HCL; en un menor porcentaje se encuentran mutaciones en el MAP2K1 (MEK1), otras mutaciones de esta vía incluyen la MAP3K1, ARF. También se han descrito mutaciones en la vía del PIK3CA, PICK1, PICK3R2<sup>4</sup>. Estos hallazgos se encuentran a favor que la HCL es un proceso neoplásico<sup>3,4</sup>, sin embargo el componente inflamatorio y el curso ocasionalmente benigno, incluso con regresión espontánea, sugieren un proceso reactivo. Se ha publicado además, casos familiares de HCL sin identificar hasta ahora una susceptibilidad genética<sup>4</sup>.

La HCL limitada a la piel en el adulto es una presentación muy rara<sup>1,5,8</sup>. Puede presentarse como una lesión solitaria