

CASUÍSTICA

PITIRIASIS LIQUENOIDE VARICELIFORME AGUDA, ENFERMEDAD CELÍACA Y LINFOMA ANAPLÁSICO DE CÉLULAS GRANDES

Dr. Fernando Vetromile

CASO

Un varón de 54 años se internó en el Servicio de Clínica Médica del Hospital Privado de Comunidad en noviembre de 2001 por fiebre y diarrea de 20 días de evolución. Contaba como antecedentes una fractura de pelvis traumática con resección completa de uretra intra pélvica en 1988, con plástica y reconstrucción de meato uretral perineal en 1990 y cateterismo intermitente diario. Tenía un adenoma de próstata y cursó una neumonía en mayo de 2001. Era oriundo de la provincia de Buenos Aires y trabajaba en el campo (se dedicaba a la siembra). En algún momento trabajó con venenos e insecticidas). Ex tabaquista severo hasta el 2000, sin antecedentes familiares de relevancia.

El cuadro clínico se presentaba con diarrea de característica amarillenta, pastosa, mal oliente, que a veces flotaba en el agua, de moderada a poca cantidad, dos a cuatro veces por día, sin moco, pus o sangre. Se asoció una pérdida de peso de 20 kg en los últimos meses, no justificados por la diarrea. Previamente había recibido tratamiento con ciprofloxacina por su diarrea, sin respuesta, en un pueblo cercano a Mar del Plata. Tuvo coprocultivo, urocultivo y hemocultivos negativos. La ecografía de abdomen mostró bazo levemente aumentado de tamaño y una radiografía de tórax, escasa hiperinsuflación pulmonar. Con dieta astringente mejoró su diarrea y fue dado de alta.

En el seguimiento ambulatorio recurrieron las deposiciones diarreicas y los episodios febriles vespertinos de 38° C junto con sudoración nocturna importante.

Se recibió el informe de laboratorio que informó coproparasitológico negativo, proteinograma con hipoalbuminemia, grasas en materia fecal positivo +++ (Test de Sudán).

Luego de tres semanas, ante la persistencia de un síndrome de repercusión general, fiebre, rash y aparición en el examen físico de adenomegalias inguinales palpables, se decidió su re-internación. El paciente presentaba lesiones en piel máculo papulares compatibles con PLEVA (pitiriasis liquenoide variceliforme aguda) vs. papulosis linfomatoide que fueron biopsiadas con resultado compatible con la primera. Se solicitó HIV y Huddleson que fueron negativas. Anticuerpos antinucleares negativos, antiendomiso positivo 1/20 y anti-gliadina Ig G positivo título 1/40 e Ig A negativo. El

tránsito de intestino delgado (ID) reveló dilatación asimétrica y parcial de asas intestinales, signo del nevado en yeyuno proximal (fig. 1), acentuada interfase líquido/bario en íleon distal por absorción inadecuada, compatibles con síndrome de malabsorción, y lesiones en antro gástrico compatibles con gastritis erosiva. Un colon por enema fue informado sin alteraciones.

Se realizó una biopsia de esófago y de duodeno que informaron inflamación crónica activa del primero y atrofia vellositaria en la segunda muestra. Se extrajo ganglio inguinal que mostró resultado positivo para linfoma no Hodgkin de células grandes, anaplásico CD 30+, estadio Ia. Se le realizó una tomografía axial computada de tórax, que mostró lesiones compatibles con bronquiectasias; abdomen con dilatación de asas de ID sin adenomegalias; pelvis sin alteraciones. Biopsia de médula ósea sin alteraciones.

Comenzó con ciclos de quimioterapia con ciclofosfamida, adriamicina, prednisona y doxorrubicina y radioterapia. Evolucionó en forma favorable con desaparición de la diarrea, con dieta libre de gluten. Tuvo síntomas respiratorios con broncoespasmo por lo que recibió fenoterol e ipratropio.

La presentación de este caso es inusual, con un cuadro de repercusión general, un síndrome de mala absorción con diagnóstico de enfermedad celíaca, asociado a un linfoma no intestinal, junto a una enfermedad cutánea poco frecuente como PLEVA.

Discutiremos en adelante las distintas patologías presentes y las asociaciones entre ellas, con búsqueda en la literatura médica en libros de texto de referencia y MEDLINE, en forma individual y combinando las distintas entidades mencionadas.

PITIRIASIS LIQUENOIDE

La pitiriasis liquenoide es una dermatosis poco común, idiopática, adquirida¹, descrita por primera vez en 1894 por Neisser² y Jadassohn³. La misma puede ser aguda (PLEVA) o crónica según la forma de presentación y evolución de la enfermedad. Se caracteriza por una erupción de pápulas escamosas, eritematosas, que pueden persistir por semanas a meses, y recurrentes en exacerbaciones agudas acompañadas por lesiones vesicopustulares, ulceraciones, hemorragia y formación de costra. Previamente fue asociada a parapsoriasis en placa pequeña o grande, distinguibles luego por la clínica y hallazgos histológicos entre sí.

Principalmente debe diferenciarse de la papulosis

linfomatoidea (PL), afección cutánea muy rara, recurrente, intermitente con períodos de curación espontánea, de característica papular, papulonecrotica o noduloulcerativa con características histológicas de linfoma maligno. El debate aún persiste para diferenciar estas dos entidades, por la similitud clínica y la presencia de linfocitos atípicos en la histología; la PL fue considerada por algunos investigadores como una variedad de pitiriasis liquenoide con células atípicas.

PLEVA no tiene aparente relación geográfica o racial. Puede afectar adultos y niños. Hay un ligero predominio en el sexo masculino. Su incidencia reportada en Brasil es de 1/6000-10000⁴. No se conoce su etiología. Se han encontrado casos relacionados con faringitis estreptocócica, virus de inmunodeficiencia humana, toxoplasmosis e inclusive casos de epidemias circunscriptas, lo que estaría a favor de una causa infecciosa¹. La teoría más comúnmente aceptada es la inmunológica o reacción de hipersensibilidad en relación a un agente infeccioso. Se han encontrado complejos inmunes y respuesta de hipersensibilidad celular y con la presencia de una población clonal T de linfocitos en casos de PLEVA, más a favor para un proceso linfoproliferativo que infeccioso. A la PL le han sucedido algunos casos de linfomas de 5-20%⁵; sin embargo PLEVA sería una entidad más frecuentemente benigna y no se ha mostrado una asociación significativa con linfoma maligno excepto unos pocos casos⁶. La ausencia de linfocitos atípicos y los cambios en la interfase (dermo-epidérmico) distinguen a PLEVA de papulosis linfomatoidea.

La presencia de lesiones papulares nodulares agrupadas, que curan en forma espontánea, en ocasiones lesiones tumorales que muestran los cambios histopatológicos y la presencia del antígeno Ki-1+^{4,5} que son compatibles con papulosis linfomatoidea, también lo diferencia de PLEVA. La presencia de una población clonal T y receptores CD 30 en una pequeña población permiten hacer casi un diagnóstico diferencial a favor de la papulosis linfomatoidea.

La erupción cutánea suele ser la primera manifestación en PLEVA. Suele acompañarse de febrícula, malestar general, cefalea y artralgias, que pueden preceder a la misma. Múltiples pápulas eritematosas y edematosas suelen aparecer con eventual formación de vesículas, pústulas o necrosis hemorrágica, las cuales pueden romperse y evolucionar a lesiones costrosas o ulcerosas que curan con cicatrices variceliformes (fig. 1), con o sin hiperpigmentación. Pueden ser pruriginosas o con sensación de quemazón. Afectan el tronco y zonas de flexión de los miembros (fig. 2) y respeta la planta de los pies, palmas de las manos, cara, cuero cabelludo y membranas mucosas. Existe una forma hiperaguda de PLEVA, muy rara y destructiva, que no viene al caso mencionar. No hay ningún examen de laboratorio de utilidad en estos casos que nos permitan orientarnos hacia PLEVA.

En la histopatología se encuentra un infiltrado in-



Figura 1. Imagen del paciente con lesiones: maculopapulares, maculovesiculares y maculocostrosas de PLEVA simulando una varicela en etapa polimorfa.



Figura 2. Zona de afección cutánea en PLEVA: involucra tronco y zonas de flexión en miembros.

flamatorio linfocítico perivascular, con exocitosis epidérmica de linfocitos, parakeratosis y espongirosis focal. Puede observarse hemorragia papilar y edema endotelial prominente. Características a favor de PLEVA son los infiltrados perivasculares linfocíticos con necrosis fibrinoide referida como vasculitis linfocítica, en la dermis y necrosis epidérmica. Predominan los linfocitos CD8 en la dermis y en la epidermis en la PLEVA a diferencia de la pitiriasis liquenoide crónica, en la que predominan los CD4. No se mencionarán los cambios inmunopatológicos. La gran diferencia entre PLEVA y pitiriasis liquenoide crónica es principalmente la profundidad y la densidad de los infiltrados inflamatorios y los cambios epidérmicos.

Los diagnósticos diferenciales con PLEVA deben ser: **vasculitis necrotizante** (reacción leucocitoclástica y necrotizante marcada por histología), sífilis secundaria variceliforme (involucra partes del cuerpo, palma, plantas, mucosas y cara, que no ocurre en PLEVA); y dermatitis escamosa.

Otros diagnósticos más parecidos a pitiriasis crónica son: parapsoriasis en placa (que se da habitualmente en ancianos, con lesiones escamosas, eritematosas, bien definidas, amarillas o amarronadas, en pequeñas placas, y con su diferencia histológica) pitiriasis rosada (con su lesión satélite preanunciadora), sífilis secundaria papuloescamosa, psoriasis (que por su localización y uniformidad es de fácil diferenciación).

El tratamiento de PLEVA es bastante limitado debido a la etiología desconocida. Se han probado cremas con esteroides y antihistamínicos, disminuyendo el componente inflamatorio sin influir el curso de la enfermedad. Corticoides sistémicos pueden utilizarse en casos de lesiones cutáneas severas y síntomas sistémicos. Se ha intentado también el uso de tetraciclinas sin ningún resultado. Lo que más claramente tiene respuesta terapéutica es la fototerapia con LUV-B, tres a cinco sesiones por semana durante 1-2 meses. Para casos agudos también se ha probado el metrotexate.

La PLEVA usualmente tiene una duración corta en comparación con la pitiriasis liquenoide crónica y ambas tienen un buen pronóstico en general. Raramente tiene un curso fatal.

No se encontraron casos en los que hubiera una relación entre PLEVA y enfermedad celíaca (EC).

ENFERMEDAD CELÍACA

En cuanto a la EC, esprue celíaco o enteropatía sensible al gluten o prolaminas (alcohol, parte soluble protéica que sería el antígeno o *trigger* responsable de la respuesta inmune)^{7,8}, es caracterizada por la mala absorción a nivel de la mucosa del intestino delgado en mayor o menor extensión, resultante a una injuria inflamatoria mediada por inmunidad celular T (linfocitos) en pacientes genéticamente susceptibles luego de la ingesta de gluten. Muchos pacientes permanecen oligo-sintomáticos durante largo tiempo (10-40 años) o con síntomas atípicos⁹, por lo cual suele ser una enfermedad subdiagnosticada. Su incidencia es mayor en los países de Europa del oeste, especialmente en Irlanda¹⁰ (1/300), y en zonas donde han emigrado, notable en Norte América y Australia¹⁰, con una ligera inclinación al sexo femenino^{8,10}.

Para su diagnóstico, hay que tener la **sospecha clínica** sobre un síndrome de mala absorción de etiología no determinada, descartando otras causas¹¹ o condiciones asociadas a EC (dermatitis herpetiforme, diabetes tipo 1, tiroiditis autoinmune, anemia ferropénica o megaloblástica, osteoporosis, infertilidad⁹). Contamos con **marcadores serológicos** altamente sensibles (90-98%) y específicos (95-100%)⁹ para pacientes con EC (usa-

Volumen 5, número 2, agosto-diciembre 2002

dos para monitorear la adherencia al tratamiento de la misma y respuesta a la dieta libre de gluten). Además se debe obtener una **biopsia de intestino delgado** donde se observe atrofia vellositaria/hiperplasia críptica e infiltrado intraepitelial por lo menos de la segunda o tercera porción del duodeno, siendo ésta el *gold standard*. La biopsia no es 100% específica y los diagnósticos diferenciales de atrofia vellositaria son sobrecrecimiento bacteriano, inmunodeficiencia, síndrome de Zollinger Ellison, esprue tropical, parasitosis¹².

Eventualmente se pueden realizar estudios por imágenes, no siempre de rutina. Los estudios seriados usualmente son innecesarios; sin embargo, ante la sospecha de linfoma, esprue refractario, carcinoma o jejunoileitis ulcerativa, debe obtenerse una radiografía directa, seriada de intestino delgado (ID) o, eventualmente, una TAC abdominopélvica. También éstas deben obtenerse en caso de pérdida de peso inesperada, dolor, masa abdominal palpable, obstrucción o sangrado gastrointestinal.

Los hallazgos radiológicos pueden ser: dilatación de ID con engrosamiento u obliteración de pliegues mucosos, signo de nevado (fig. 3) y edema interasas. La TAC puede agregar ascitis, hipoesplenismo y adenomegalias.

Habitualmente en pacientes con enfermedad celíaca que poseen TAC abdominal, el presentar adenomegalias perimesentéricas retroperitoneales hace sospechar la presencia de un linfoma a pesar de que en varios estudios en pacientes con EC¹³ se encontró la presencia de adenomegalias, sin que éstas signifiquen la presencia de un linfoma intestinal, ya que, luego de la dieta libre de gluten, en controles radiológicos posteriores, éstas habían desaparecido. En este caso, no se observaron adenopatías en abdomen, tórax, y pelvis. Es complicado diferenciar adenomegalias malignas de benignas sólo por la macroscopía en caso de EC u otros. El paciente presentó únicamente adenomegalias a nivel inguinal, que fueron diagnósticas de linfoma.

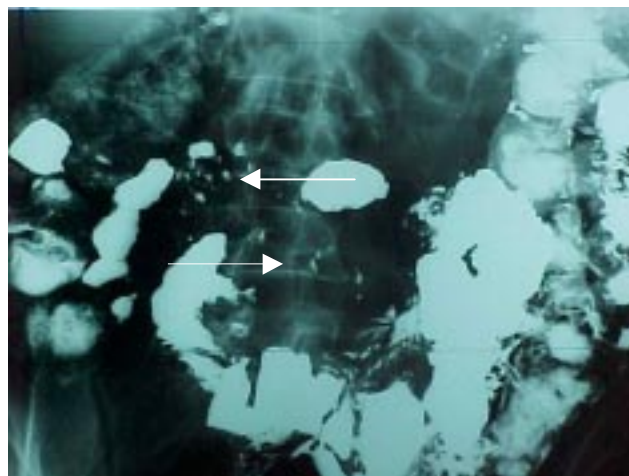


Figura 3. Seriado de intestino. Se observan floculos de bario suspendidos en Rx simple de abdomen (signo del nevado). Signo indirecto de mala absorción.

No se requieren estudios de la absorción o función intestinal dado que son muy poco específicos.

Nuestro paciente comenzó con un síndrome de repercusión general y malaabsorción con esteatorrea, con anticuerpos positivos y biopsia endoscópica compatible con EC, con buena respuesta posterior a la dieta libre de gluten; aunque también recibió quimioterapia por su linfoma extraintestinal, con lo cual se pudo haber tratado un eventual linfoma del tubo digestivo, aunque menos probable en nuestro paciente dado su evolución clínica.

La pérdida de peso, el dolor abdominal, la fiebre, la negativa respuesta a la colitis con la dieta y las linfadenopatías, deben tenerse en cuenta como sospechosas de linfoma como complicación de su EC^{14,15}. Esto fue descrito en 1960, para linfomas u otro cáncer asociado de ubicación extraintestinal¹⁶⁻¹⁸. En nuestro paciente, el diagnóstico de EC y linfoma fue casi sincrónico, aunque podríamos pensar que tenía una EC previa asintomática y con la aparición de los síntomas constitucionales y el diagnóstico del linfoma, salió a luz su patología intestinal.

Las complicaciones que pueden asociarse más comúnmente a la EC^{19,20} son: esprue refractario; enteropatía asociada a linfoma T (incidencia del 6-8%)¹⁹; carcinoma de orofaringe, esófago e intestino delgado¹⁶; jejunoileitis ulcerativa y esprue colágeno. El linfoma extraintestinal asociado a la EC ha sido reportado en casos esporádicos^{6,16,17}.

El tratamiento para la EC es la dieta libre de gluten por tiempo indeterminado. Si el paciente no responde a la dieta lo más probable es que no la esté cumpliendo. En caso de persistencia de los síntomas, éstos pueden ser causados por patologías preexistentes como colon irritable, intolerancia a la lactosa, colitis microscópica o insuficiencia pancreática.

El esprue refractario²¹ es un diagnóstico de exclusión, definido como enteritis sintomática severa que no responde (o recurre) a la dieta libre de gluten luego de 6 meses de cumplimiento estricto de dieta. El 75% de estos pacientes poseen un clon de células T aberrantes, mencionada como probable linfoma T intestinal críptico. Pueden requerir tratamiento con corticoides u otros inmunosupresores. La adherencia estricta a la dieta ha reducido el riesgo de todos los cánceres asociados a la EC, por lo que es muy importante el cumplimiento de la misma.

No existe una definición específica de esprue refractario en la literatura. Todos los pacientes con esprue refractario poseen DQ2 o DQ8; en aquellos que no poseen DQ2 o DQ8 debería reconsiderarse el diagnóstico de EC y tener en cuenta otros diagnósticos.

LINFOMA

El linfoma de células grandes anaplásico (LCGA)^{22,23} se encuentra dentro la clasificación de linfomas T de linaje agresivo. Siempre posee receptores CD 30 (aun-

que hay otras afecciones CD 30+: otros linfomas, seminoma, carcinoma de páncreas, mononucleosis), antígeno Ki-1+, EMA+ y t(2;5)+. El LCGA constituye el 5%, en otras series del 2-8%, de todos los linfomas no Hodgkin. El mismo se presenta en forma bimodal con un pico de presentación en adolescentes y otro en ancianos. Por su condición de anaplásico puede diagnosticarse erróneamente como linfoma de Hodgkin, histiocitosis maligna, micosis fungoide, melanoma maligno, metástasis de carcinoma poco diferenciado e, inclusive, enfermedades virales asociadas a linfadenopatías como síndromes mononucleósidos. El diagnóstico diferencial puede realizarse mediante inmunofenotipo en su mayoría son de serie T (75%), B (15%) o nulo (10%). El LCGA puede ser primario *de novo* (cutáneo, sistémico o nodal) o secundario, por ejemplo, micosis fungoide. El primario nodal o sistémico suele ser moderadamente agresivo en niños y adolescentes. Suelen presentarse con adenopatías periféricas y compromiso extranodal que involucra piel, hueso, tejidos blandos, tracto gastrointestinal y pulmón. Nuestro paciente presentó únicamente adenopatías a nivel inguinal sin evidencia de compromiso extranodal, dado que sus lesiones en piel no fueron compatibles con linfoma. Habitualmente son quimiosensibles al momento del diagnóstico y la recaída suele ser del 20 a 30%, siendo la misma refractaria al tratamiento la mayoría de las veces. La afección cutánea es difícil de diferenciar de la papulosis linfomatoides (proliferación monoclonal T CD30+), esta última con ausencia de afección visceral y remisión espontánea y rara progresión a la malignidad, con antígeno EMA y t(2;5) negativos. Se la ha asociado a pacientes con inmunodeficiencia adquirida, enfermedad que no tenía nuestro paciente.

El LCGA primario cutáneo es más frecuente en adultos con enfermedad localizada al momento del diagnóstico, indolente con regresión espontánea, raro antes de los 20 años y de mejor pronóstico.

Se ha relacionado este tipo de linfoma al virus de Epstein Barr y HTLV-1. Algunos casos de LCGA, aquellos con fibrosis nodal e histología pleomórfica, pueden mostrar superposición morfológica e inmunológica con linfoma de Hodgkin.

La EC está asociada con un incremento de enfermedades malignas gastrointestinales. La neoplasia asociada más frecuente es el linfoma T de yeyuno. Menos frecuentemente se encontró el adenocarcinoma intestinal y el cáncer escamoso de esófago. Dos tercios de estos pacientes llevaban 10 años de enfermedad celíaca²⁴; en este caso prácticamente el diagnóstico de linfoma y EC fueron en forma simultánea, aunque los linfomas pueden preceder, diagnosticarse simultánea o posteriormente a la EC¹⁵.

En la búsqueda realizada en MEDLINE en pacientes con EC no se encontró directamente reporte de linfoma extraintestinal asociado, aunque existen breves ci-

tas^{6,14}. En caso de que nuestro paciente hubiese tenido un linfoma intestinal (el cual no se evidenció en la biopsia duodenal), el tratamiento dado hubiese sido adecuado. Actualmente el paciente se encuentra cumpliendo la dieta libre de gluten y la quimioterapia y evoluciona en forma favorable. La PLEVA retrogradó, quedando lesiones pigmentadas residuales.

BIBLIOGRAFÍA

1. Daoud MS, Pittelkow MA. Pityriasis lichenoides. En: Freedbe I, Eiden A, Wolff H, et al. Fitzpatrick. Dermatología en medicina general. 5ta edición. McGraw Hill 2001;49:588-95.
2. Neisser A. Zur Frage der Lichenoiden eruptionen. Verh Dtsch Dermatol 1894;4:4495.
3. Jadassohn J. Überein eigenartiges. Psoriasiformes und lichenoides. Exanthem. Verh Dtsch Dermatol Ges 1894;4:524.
4. Erpaiboon P, Mihara I, Niimura M. Lymphomatoid papulosis: clinicopathological comparative study with pityriasis lichenoides et varioliformis acuta. J Dermatol 1991;18(10):580-5.
5. Varga FJ, Vonderheid EC, Olbrich SM, et al. Immunohistochemical distinction of lymphomatoid papulosis and pityriasis lichenoides et varioliformis acuta. Am J Pathol 1990;136:979-87.
6. Fortson J, et al. Cutaneous T-cell lymphoma (parapsoriasis in plaque): an association with pityriasis lichenoides et varioliformis acute in young children. Arch Dermatol 1990;126:1449.
7. Farrell R, Kelly C. Celiac sprue. Current concepts. NEJM 2002;346:180.
8. Trier JS. Celiac Sprue. NEJM 1991;325:1709-19
9. Farrell R, Kelly C. Celiac sprue. Current concepts. NEJM 2002;346:184.
10. Godkin A, Jewell D. The Pathogenesis of celiac disease. Gastroenterology 1998;115:206-10.
11. Cook M, Tutwiler H. Common errors in diagnosing celiac disease in adults. Physician Assist. Lippincott Williams & Wilkins, Inc. 2001;25:45-52.
12. Gore R, Levine M, Laufer I. Textbook of Gastrointestinal Radiology 1994;48:871.
13. Al-Kawas FH, Murgó A, Foshag L, et al. Lymphadenopathy in Celiac Disease: Not always a sign of lymphoma. Am J Gastroenterol 1988;183:301-3.
14. Cooper BT, Holmes GKT, Ferguson R, et al. Coeliac disease and malignancy. Medicine 1980;59:249-61.
15. Cooper BT, Read AE. Coeliac disease and lymphoma. Q J Med 1987;63:269-74.
16. Bleiber H, Duchateau J, N'Koua M'Bon JB, et al. Increased incidence of lymphomas and carcinomas in patients with coeliac disease. Europ J Cancer 1998;34:92-3.
17. Creamer D. Malignancies and the small intestinal mucosa. Br Med 1964;2:1435.
18. Gough KR, Read AE, Naish JM. Intestinal reticulosis as a complication of idiopathic steatorrhea. Gut 1962;3:232-9.
19. AGA echnical Review on Celiac Sprue. Gastroenterology 2001;120:1526-40.
20. Conleth F. Coeliac disease. BMJ 1999;319:236-9.
21. Mulder CJJ, Wahab PJ, Moshaver B, Meijer JWR. Refractory coeliac disease: a window between coeliac disease and enteropathy associated T cell lymphoma. Scand J Gastroenterol 2000(232):32-7.
22. Greer JP, Macon WR, McCurley TL. Non-Hodgkin lymphomas. wintrobe's clinical hematology. 10th edition 1999;95:2491.
23. Foon KA, Fisher IR. T-cell lineage aggressive lymphomas. En: Beutler E, Lichtman MA, Coller BS, et al. Williams Hematology. 6th edition. Mc Graw Hill 2001;1245.
24. Pricolo V, Mangi AA, Aswad B, et al. Gastrointestinal malignancies in patients with celiac sprue. Am J Surg 1998;176:344-7.



Foto de Augusto Nice