

VASCULITIS CUTÁNEA PARANEOPLÁSICA ASOCIADA A LINFOMA DIFUSO DE CÉLULAS B GRANDES

PARANEOPLASTIC CUTANEOUS VASCULITIS ASSOCIATED WITH
DIFFUSE LARGE B-CELL NON-HODGKIN'S LYMPHOMA



OCT - DIC 2022 | Vol. 103 N°4

Artículo original

Rev. argent. dermatol. 2022; 103 (4): 11 -19.

Publicado en línea 2023, mayo / Published online 2023 may

Vasculitis cutánea paraneoplásica asociada a linfoma difuso de células B grandes

Autores | Contacto

Merenzon S1, Spiner N2, Bendjua G3

¹Residente de segundo año de Dermatología del Hospital General de Agudos J.M. Ramos Mejía, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.²Médica especialista en Dermatología. Ex jefa de residentes de Dermatología del Hospital General de Agudos J.M. Ramos Mejía, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.³Médica especialista en Medicina Interna y Dermatología. Médica de planta, sector colagenopatías del Hospital General de Agudos J.M. Ramos Mejía, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Hospital General de Agudos J.M Ramos Mejía. Dirección: Urquiza 609, código postal C1221ADC, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Autor responsable: Sabrina Merenzon, email: sabrimeren@gmail.com

Recibido: 03/07/2022

Recibido 1°Corrector: 08/02/2023

Recibido 2° corrector: 12/03/2023

Aceptado para su Publicación: 13/03/2023

Los autores declaramos no poseer ningún tipo de conflicto de interés

RESUMEN

Los fenómenos cutáneos paraneoplásicos son heterogéneos, infrecuentes y adquiridos, caracterizados por la presencia subyacente de una neoplasia. La manifestación cutánea más frecuentemente descrita de la vasculitis paraneoplásica es la púrpura palpable. También puede manifestarse como urticaria, eritema y úlceras de miembros inferiores. Se presenta el caso de un paciente de 38 años con diagnóstico de linfoma difuso de células B grandes y úlceras atípicas de aparición concomitante por vasculitis leucocitoclástica como fenómeno paraneoplásico. Estas lesiones suelen tener un curso paralelo a la neoplasia por lo que al realizar tratamiento de la misma pueden remitir, no así cuando se realiza únicamente tratamiento para las lesiones cutáneas. Remarcamos la importancia de conservar un lecho vital y en estado de granulación que acompañe al tratamiento general, para así favorecer una rápida epitelización y prevención de infecciones intercurrentes.

PALABRAS CLAVE

Vasculitis leucocitoclástica, vasculitis paraneoplásica, vasculitis cutánea, linfoma no Hodgkin, úlceras atípicas.

ABSTRACT

Paraneoplastic cutaneous phenomena are heterogeneous, infrequent and acquired, characterized by the underlying presence of a neoplasm. The most frequently described cutaneous manifestation of paraneoplastic vasculitis is palpable purpura. It can also manifest as urticaria, erythema and ulcers of the lower limbs. We present the case of a 38-year-old patient with a diagnosis of diffuse large B-cell lymphoma and atypical ulcers of intercurrent onset due to leukocytoclastic vasculitis as a paraneoplastic phenomenon. These lesions usually have a parallel course to the neoplasm, so when the neoplasm is treated they may remit, but not when only the cutaneous lesions are treated. We emphasize the importance of preserving a vital tissue in a state of granulation that accompanies the general treatment, in order to favor a rapid epithelialization and prevention of intercurrent infections.

KEY WORDS

Leukocytoclastic vasculitis, paraneoplastic vasculitis, cutaneous vasculitis, non-Hodgkin lymphoma, atypical ulcers.

INTRODUCCIÓN:

Los fenómenos cutáneos paraneoplásicos son heterogéneos, infrecuentes y adquiridos, caracterizados por la presencia subyacente de una neoplasia. Usualmente se desarrollan en simultáneo con la misma, aunque también pueden precederla o ser de aparición posterior.

A continuación, se presenta el caso de un paciente joven con úlceras en miembros inferiores, secundarias a vasculitis leucocitoclástica como fenómeno paraneoplásico de un linfoma difuso de células B grandes.

Caso clínico

Paciente de 38 años con antecedentes de hipertensión arterial y obesidad. Cursó internación debido a neumonía por SARS-CoV-2 y diagnóstico presuntivo de síndrome linfoproliferativo por presentar adenomegalias cervicales, hepatoesplenomegalia, astenia y sudoración nocturna diaria. Tras realizar estudio histopatológico de biopsia de médula ósea y adenomegalia cervical se diagnosticó un tipo de linfoma no Hodgkin denominado linfoma difuso de células B grandes estadio IV con compromiso de médula ósea. Presentaba úlceras en miembros inferiores de siete meses de evolución. Al examen físico se observaba en cara posterolateral de miembros inferiores grandes úlceras de bordes geográficos con fondo fibrinonecrótico sobre terreno varicoso, asociadas a edema bilateral, secreción purulenta, dolor e impotencia funcional (Figura 1, 2 y 3). Con esta signo-sintomatología, se elaboró el diagnóstico presuntivo de infección del lecho ulceroso, administrándose empíricamente clindamicina y ceftriaxona.



Figura 1. Miembros inferiores: úlceras de bordes geográficos. Con fondo fibrinonecrótico, secreción purulenta y edema

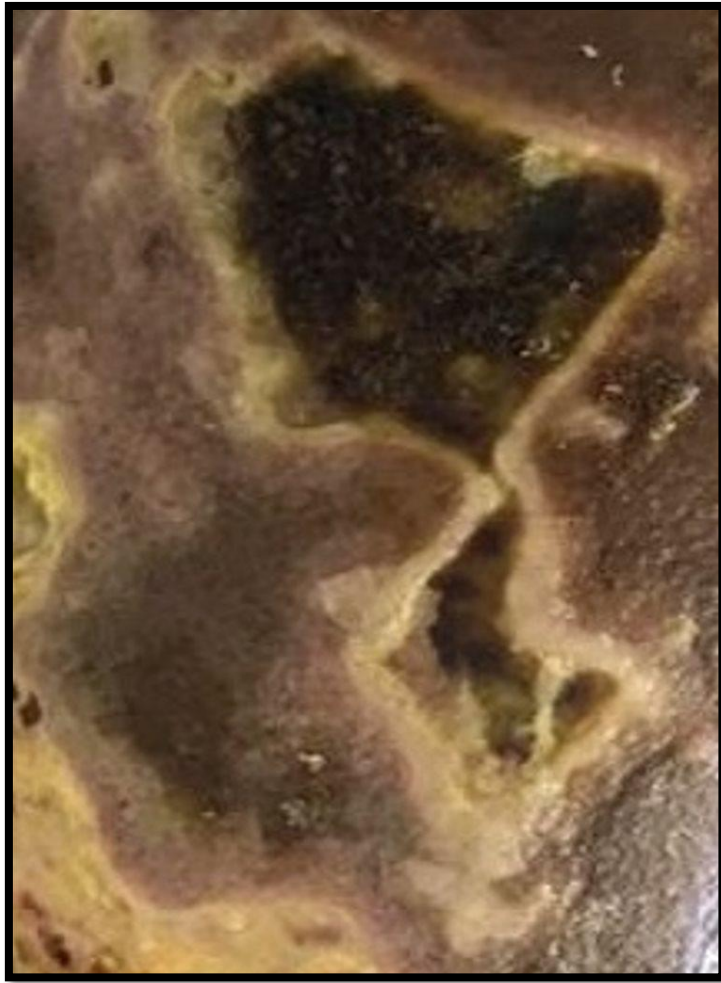


Figura 2. Pierna derecha: lesión a mayor aumento



Figura 3. Pierna derecha: a mayor aumento se visualizan detalles del fondo de la úlcera.

Vasculitis cutánea paraneoplásica asociada a linfoma difuso de células B grandes - Merenzon S1 y col.

Se realizó biopsia de lesión para estudio directo y cultivo de gérmenes comunes, hongos y micobacterias. Se solicitó además laboratorio general, serologías de HIV, hepatitis B y C y ecografía doppler arterial y venosa.

Como signos positivos se observó en la biopsia vasculitis leucocitoclástica de vasos de pequeño y mediano calibre asociada a fenómenos de trombosis. El cultivo para gérmenes comunes informó flora polimicrobiana y la ecografía doppler, insuficiencia venosa bilateral superficial y del sistema de las perforantes de cara interna de pierna izquierda. En el laboratorio presentó anemia normocítica normocrómica, linfopenia, hipoalbuminemia y aumento de eritrosedimentación. PCR, fosfatasa alcalina, microglobulina $\beta 2$ y LDH, función renal, estudio de orina completa y proteinograma electroforético no presentaron alteraciones.

Con estos nuevos resultados de laboratorio se solicitaron anticuerpos antifosfolipídicos, crioglobulinas, factor reumatoideo, ANCA c y p. Los mismos resultaron negativos o dentro del límite normal.

Con la presentación clínica, los estudios complementarios y la simultaneidad del fenómeno cutáneo desarrollado en contexto de enfermedad oncohematológica, se interpretó el cuadro como una paraneoplasia, que, asentando en un terreno varicoso, consistía en úlceras atípicas resultado de una vasculitis leucocitoclástica.

Discusión

La prevalencia de las úlceras en miembros inferiores se ha estimado, en un metanálisis de diferentes países, en un 0,12 a 1,1%¹. Las **úlceras típicas** corresponden al 80% y sus causas son por alteraciones vasculares, por pie diabético y por presión. Las **úlceras atípicas** corresponden al 20% y pueden ser de causa tumoral, vasculítica y vinculadas a pioderma gangrenoso, entre otras². El caso de nuestro paciente consistió en una úlcera atípica como signo paraneoplásico.

La piel puede estar directa o indirectamente relacionada con neoplasias malignas. Directamente mediante la presencia de células tumorales en la piel por extensión continua del tumor primario o por metástasis. Indirectamente por una serie de factores vinculados al tumor primario (inflamatorios, proliferativos o factores metabólicos) como citocinas, anticuerpos o factores de crecimiento que interfieren en la comunicación celular y por ende en su función. En este último caso no hay células tumorales en la piel y se considera al fenómeno como paraneoplásico. Las manifestaciones cutáneas son las segundas en frecuencia y las endocrinológicas son las primeras³. En 1976 es Curth quien propone seis criterios para el diagnóstico de las dermatosis paraneoplásicas (**Tabla 1**).

Tabla 1. Criterios de Curth

1. La aparición de la dermatosis debe ser cercana al comienzo de la manifestación de la neoplasia.
2. Ambos deben seguir un curso paralelo.
3. La dermatosis no debe formar parte de ningún síndrome genético.
4. Una dermatosis específica acompaña un tumor específico.
5. La enfermedad cutánea es rara en la población general.
6. Hay un alto grado de asociación con la neoplasia.

Tabla 1. Criterios de Curth para el diagnóstico de las dermatosis paraneoplásicas. Adaptado de Didona D, et al⁴.

Se han reportado más de 50 enfermedades dermatológicas como potenciales marcadores de malignidad. En nuestro caso fue la vasculitis leucocitoclástica la que se ha manifestado. La vasculitis es un fenómeno inflamatorio de las paredes de los vasos y el tejido perivascular. Acorde al consenso internacional del 2012 de Chapel Hill, la nomenclatura de las vasculitis se realizó según calibre de vaso afectado, sin calibre de vaso predominante, vasculitis asociadas a un único órgano, aquellas asociadas a enfermedades generales o a otras patologías de origen infeccioso (hepatitis B y C, sífilis), farmacológico o neoplásico^{5,6}. La vasculitis puede estar limitada a la piel, afectar primariamente la piel y secundariamente a nivel sistémico o viceversa⁷. Nuestro caso se trató de una vasculitis limitada a la piel. Se denomina vasculitis leucocitoclástica a la inflamación vascular neutrofílica observada en la histopatología, producto de la infiltración transparietal de los vasos pequeños por neutrófilos y fragmentación de los mismos que genera polvo nuclear perivascular, necrosis fibrinoide y daño endotelial con extravasación de glóbulos rojos⁸. Entre un 30-60% de las vasculitis leucocitoclásticas se limitan a la piel. La causa más frecuente de estas, 50% de los casos, es idiopática, le siguen en frecuencia, 15% al 20%, las causas inflamatorias (artritis reumatoidea, síndrome de Sjögren, enfermedad de Behçet, crioglobulinemia II y III), luego las infecciosas, 20%, (hepatitis B y C, HIV, micobacterias, hongos), a posteriori las farmacológicas, 10%-15%, (beta lactámicos, sulfamidas, antiinflamatorios no esteroideos), y finalmente las neoplásicas, 5%, (linfoma no Hodgkin, linfomas de células T, mieloma múltiple)⁹. Este último grupo, el más infrecuente, es al que corresponde el caso del paciente que comentamos. La prueba de referencia para el diagnóstico de las vasculitis es la biopsia de piel, para estudio histopatológico e inmunofluorescencia directa, la cual debe hacerse de lesiones que tengan menos de 48hs de presentación, para así obtener más rédito. Además, según el diagnóstico etiológico presuntivo, se deben realizar otros estudios complementarios. En el caso del paciente presentado las úlceras tenían más de 48 hs, pero aun así fue redituable, si bien no pudimos realizar en nuestro medio la inmunofluorescencia. Creemos que sobre el terreno varicoso por insuficiencia venosa bilateral se agregó el fenómeno de vasculitis paraneoplásica, la cual generó en nuestro paciente un cuadro muy manifiesto. En nuestra investigación del estado de arte sobre el tema actual no nos fue posible hallar un cuadro clínico parecido.

La manifestación clínica de esta paraneoplasia, descrita con mayor frecuencia, es la púrpura palpable.

Según un estudio retrospectivo unicéntrico de España, la frecuencia de vasculitis paraneoplásica en adultos con vasculitis cutánea fue del 3,8%¹⁰, pudiendo también manifestarse como urticaria, lesiones eritematosas y úlceras de miembros inferiores. Está descrito que las dermatosis suelen tener un curso paralelo con la neoplasia, por lo que, al realizar un tratamiento resolutivo de esta última, las patologías cutáneas pueden remitir, a diferencia de lo que ocurre cuando solo se trata la enfermedad dermatológica¹¹. Nuestro paciente, inicialmente fue tratado con curas planas empleando la técnica de arrastre mecánico con solución fisiológica, desbridamiento mecánico semanal y desbridamiento enzimático con colagenasa diario, además de elastocompresión.

Si bien al mes de la interconsulta se observaba tejido de granulación en los lechos ulcerosos, no fue hasta el quinto mes, luego de iniciada la quimioterapia con rituximab, ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisona (R-CHOP), cuando se observó una franca mejoría de las úlceras, pues se habían formado puentes epiteliales, mayor volumen de tejido de granulación e incluso los bordes estaban en proceso de epitelización. Al finalizar la quimioterapia prácticamente todas las úlceras habían completado su epitelización, algunas habían dejado cicatrices atróficas hipopigmentadas residuales y otras se veían de color rosado (figura 4). Persistía una úlcera solitaria con tejido de granulación, para la cual fue indicado tratamiento tópico con crema de ácido hialurónico (Figura 5). En controles posteriores fueron identificadas metástasis óseas las cuales provocaron paraplejía, en concomitancia con esta complicación se observó que la úlcera persistente, había empeorado, notándose la presencia de tejido fibrino-necrótico, en el plano horizontal había aumentado el

diámetro del lecho, mientras que en el plano vertical la úlcera se había tornado más profunda, al punto de permitir observar un tendón expuesto. (Figura 6).

La vinculación existente entre ambas entidades nos permite inferir que nuestro diagnóstico presuntivo inicial es ahora de certeza.



Figura 4. Pierna derecha: mejoría de la úlcera luego de meses de recibir quimioterapia



Figura 5. Pierna derecha: evolución después de haber recibido quimioterapia se le agregó tratamiento tópico con crema con ácido hialurónico.

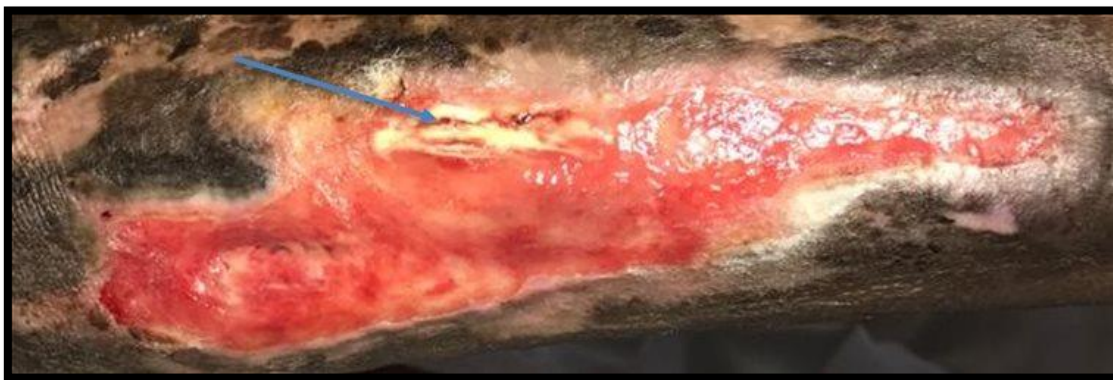


Figura 6. Pierna derecha: se visualiza tendón expuesto luego de confirmarse aparición de MTS óseas

Conclusión

Se presenta por primera vez un caso de úlceras atípicas secundario a fenómeno paraneoplásico por linfoma difuso de células B grandes.

Nuestro trabajo, referido al caso de un paciente quién afectado de úlceras atípicas es posteriormente diagnosticado con un linfoma difuso de células B grandes, suceso considerado signo de paraneoplasia.

Remarcamos la importancia de conservar un lecho vital en estado de granulación que acompañe al tratamiento general para favorecer una rápida epitelización y prevención de infecciones intercurrentes.

Resulta fundamental el enfoque diagnóstico y terapéutico multidisciplinario de las úlceras atípicas.

REFERENCIAS:

1. Graham ID, Harrison MB, Nelson EA, Lorimer K, Fisher A. Prevalence of lower-limb ulceration: a systematic review of prevalence studies. *Adv Skin Wound Care*. 2003; 16: 305-316. PMID 14652517 DOI: 10.1097/00129334-200311000-00013
2. Isoherranen K, O'Brien JJ, Barker J, Dissemond J, Hafner J, Jemec GBE, Kamarachev J, Läuchli S, Montero EC, Nobbe S, Sunderkötter C, Velasco ML. Atypical wounds. Best clinical practice and challenges. *J Wound Care*. 2019; 28(Sup6): S1-S92. PMID:31169055 DOI:10.12968/jowc.2019.28Sup6.S1
3. Silva JA, Mesquita Kde C, Igreja AC, Lucas IC, Freitas AF, Oliveira SM, Costa IM, Campbell IT. Paraneoplastic cutaneous manifestations: concepts and updates. *An Bras Dermatol*. 2013; 88(1): 9-22. PMID: 23538999 PMCID: PMC:3699944 DOI:10.1590/s0365-05962013000100001
4. Didona D, Fania L, Didona B, Eming R, Hertl M, Di Zenzo G. Paraneoplastic Dermatoses: A Brief General Review and an Extensive Analysis of Paraneoplastic Pemphigus and Paraneoplastic Dermatomyositis. *Int J Mol Sci*. 2020; 21(6): 2178. PMID: 32245283 PMCID:PMC 7139382 DOI: 10.3390/ijms21062178

5. Morita TCAB, Trés GFS, Criado RFJ, Sotto MN, Criado PR. Update on vasculitis: an overview and dermatological clues for clinical and histopathological diagnosis — part I. *An Bras Dermatol.* 2020; 95: 352-368 PMID:32307202 PMCID:PMC 7253914 DOI:10.1016/j.abd.2020.01.003
6. Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, Basu N, Cid MC, Ferrario F, Flores-Suarez LF, Gross WL, Guillevin L, Hagen EC, Hoffman GS, Jayne DR, Kallenberg CG, Lamprecht P, Langford CA, Luqmani RA, Mahr AD, Matteson EL, Merkel PA, Ozen S, Pusey CD, Rasmussen N, Rees AJ, Scott DG, Specks U, Stone JH, Takahashi K, Watts RA. 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis Rheum.* 2013; 65(1): 1-11.PMID: 23045170 DOI:10.1002/art.37715
7. Sunderkötter CH, Zelger B, Chen KR, Requena L, Piette W, Carlson JA, Dutz J, Lamprecht P, Mahr A, Aberer E, Werth VP, Wetter DA, Kawana S, Luqmani R, Frances C, Jorizzo J, Watts JR, Metze D, Caproni M, Alpsy E, Callen JP, Fiorentino D, Merkel PA, Falk RJ, Jennette JC. Nomenclature of Cutaneous Vasculitis: Dermatologic Addendum to the 2012 Revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis Rheumatol.* 2018; 70(2): 171-184.PMID:29136340 DOI: 10.1002/art40375
8. Fraticelli, P., Benfaremo, D. & Gabrielli, A. Diagnosis and management of leukocytoclastic vasculitis. *Intern Emerg Med* 2021; 16: 831–841. PMID: 3371382 PMCID:PMC8195763 DOI: 10.1007/s11739-021-02680-x.
9. Shavit E, Alavi A, Sibbald RG. Vasculitis-What Do We Have to Know? A Review of Literature. *Int J Low Extrem Wounds.* 2018; 17(4): 218-226.DOI: 10.1177/1534734618804982
10. Loricera J, Calvo-Río V, Ortiz-Sanjuán F, González-López MA, Fernández-Llaca H, Rueda-Gotor J, Gonzalez-Vela MC, Alvarez L, Mata C, González-Lamuño D, Martínez-Taboada VM, González-Gay MA, Blanco R. The spectrum of paraneoplastic cutaneous vasculitis in a defined population: incidence and clinical features. *Medicine (Baltimore).* 2013; 92(6): 331-343. PMID:24145696 PMCID:PMC4553993 DOI: 10.1097/MD0000000000000009
11. Wick MR, Patterson JW. Cutaneous paraneoplastic syndromes. *Semin Diagn Pathol.* 2019; 36(4): 211-228.PMID:30736994 DOI: 10.1053/j.sem dp.2019.01.001