

# Reacción linfomatoide a fármacos asociada a expresión CD30+: reporte de un caso

Lymphomatoid drug reaction associated to CD30+ expression: a case report

Arely Fernanda Tamáriz-Campillo,<sup>1</sup> Yonatan Armendáriz Barragán,<sup>1</sup> Alexandra Emma Pérez Campos,<sup>2</sup> Sabrina Escandón Pérez,<sup>1</sup> María Elisa Vega Memije<sup>3</sup> y Sonia Toussaint-Caire<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Médico residente de Dermatología

<sup>2</sup> Médico residente de Dermatopatología

<sup>3</sup> Jefa del Servicio de Dermatología

<sup>4</sup> Médico adscrito al Servicio de Dermatopatología

Hospital General Dr. Manuel Gea González, Ciudad de México

## RESUMEN

El término pseudolinfoma, o reacción linfomatoide cutánea, se refiere a proliferaciones linfoides cutáneas benignas que simulan linfomas cutáneos tanto en la clínica como en la histología, desencadenado por diversos agentes, entre ellos los fármacos. Exponemos el caso de una paciente hospitalizada por encefalitis autoinmune y estatus epiléptico refractario, en tratamiento con múltiples fármacos (anticonvulsivantes, benzodiacepinas, anti-depresivos y antibióticos). Durante su internamiento la paciente presentó una dermatosis diseminada caracterizada por máculas y pápulas eritematosas, algunas confluentes y descamativas, compatible con pseudolinfoma cutáneo por estudio histopatológico. La intención de publicar este caso es abordar los aspectos clínicos y patológicos del pseudolinfoma inducido por fármacos y la expresión de CD30 asociada a éste.

**PALABRAS CLAVE:** *pseudolinfoma, linfomatoide, CD30+, benzodiacepinas, hipersensibilidad, autoinmunidad.*

## Introducción

El infiltrado de linfocitos atípicos en la piel abarca un amplio espectro de entidades benignas y malignas. Muchos de estos infiltrados son proliferaciones linfomatoideas reactivas relacionadas con el uso de fármacos, se integran dentro de la categoría de pseudolinfomas asociados a fármacos. El término pseudolinfoma designa proliferaciones linfoides cutáneas benignas que simulan linfomas cutáneos. Hasta la fecha no existen suficientes datos sobre su epidemiología, pero generalmente se presenta en adultos, aunque puede aparecer a cualquier edad, es más frecuente en mujeres.<sup>1,2</sup> La intención de publicar este caso

## ABSTRACT

The term pseudolymphoma or cutaneous lymphomatoid reaction refers to benign cutaneous lymphoid proliferations that mimic cutaneous lymphomas, both clinically and histopathologically. They tend to be triggered by various agents, such as drugs. We present a 24-year-old female hospitalized for autoimmune encephalitis and refractory status epilepticus, managed with multiple drugs (anti-convulsants, benzodiazepines, antidepressants and, antibiotics). During her hospitalization, she developed a skin rash; skin biopsy revealed a cutaneous pseudolymphoma. The intention of this clinical case is to address the clinical and pathological aspects of drug-induced pseudolymphoma and its associated CD30+ expression.

**KEYWORDS:** *pseudolymphoma, CD30+, benzodiazepines, hypersensitivity, autoimmune.*

es abordar los aspectos clínicos y patológicos del pseudolinfoma inducido por fármacos y la expresión de CD30.

## Caso clínico

Se trata de una mujer de 24 años de edad, originaria de Ciudad de México, sin antecedentes personales o familiares de importancia. Fue hospitalizada por encefalitis autoinmune de reciente diagnóstico y estatus epiléptico superrefractario. Durante su hospitalización fue tratada con quetiapina, clonazepam, levetiracetam, valproato de magnesio, topiramato, talidomida, piridoxina, pregabalina, clonixinato de lisina, piperacilina-tazobactam, fosfo-

## CORRESPONDENCIA

Dr. Yonatan Armendáriz Barragán ■ atanoy95@gmail.com ■ Teléfono: 33 3128 2384

Hospital General Dr. Manuel Gea González, Calzada de Tlalpan núm. 4800, Colonia Belisario Domínguez, Sección XVI, C.P. 14080, Alcaldía Tlalpan, Ciudad de México

micina, vancomicina y caspofungina. En su sexta semana de internamiento, la paciente presentó un exantema que inició en la región dorsal y el abdomen, que posteriormente se diseminó al tórax, la cara y las extremidades superiores, en especial en los antebrazos. Se caracterizaba por máculas y pápulas eritematosas, algunas confluentes y descamativas (**figuras 1-3**). Se realizó biopsia de piel en el brazo derecho, el resultado histopatológico mostró estrato córneo ortoqueratósico y paraqueratosis focal, acantosis irregular y daño de interfaz vacuolar con queratinocitos necróticos individuales. En la dermis superficial se observó un infiltrado en banda por linfocitos, algunos grandes con núcleo hipercromático y con múltiples mitosis típicas



**Figura 1.** Dermatitis diseminada en el abdomen, caracterizada por máculas y pápulas eritematosas confluentes y descamativas.



**Figura 2.** Máculas y pápulas eritematosas confluentes y descamativas.

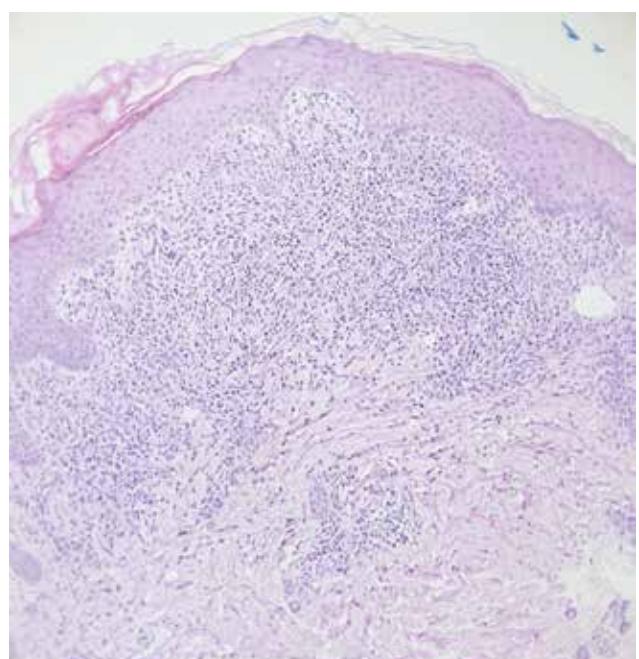
y atípicas (**figuras 4 y 5**). En la inmunotinción se mostró CD3 positivo en los linfocitos del infiltrado liquenoide, y CD30 en los linfocitos grandes del infiltrado (**figura 6**). Antes de la valoración de la paciente en nuestro Servicio, se inició hidrocortisona intravenosa. Por nuestra parte indicamos esteroide tópico cada 12 horas y antihistamínico, con mejoría de la dermatosis al día siguiente. Sin embargo, debido a la gravedad de la encefalitis la paciente falleció unos días después.

### Discusión

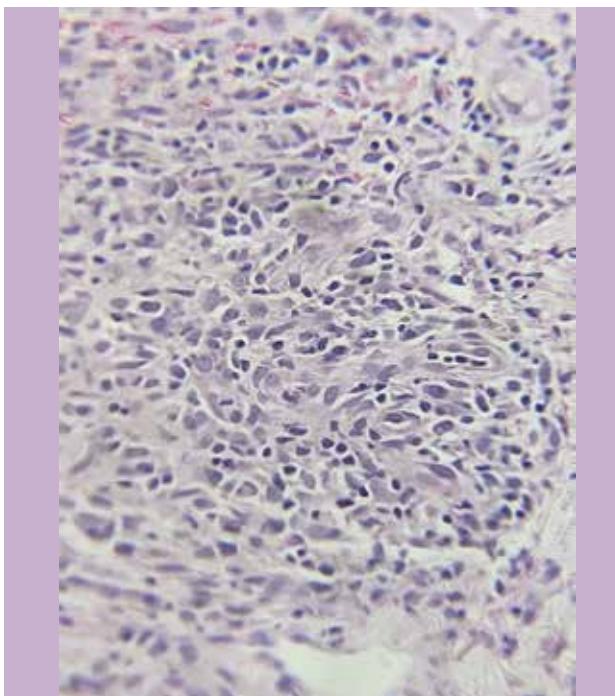
Las reacciones linfomatoideas a fármacos abarcan un espectro amplio de proliferaciones reactivas linfoides cutáneas benignas de células B o células T. Estas proliferaciones linfomatoideas se denominan pseudolinfomas cutáneos



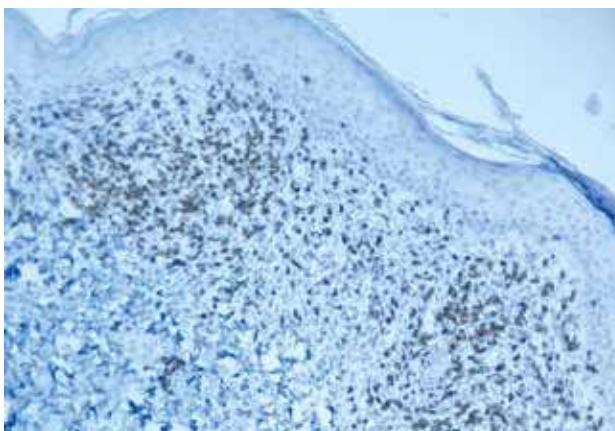
**Figura 3.** Brazo derecho en donde se realizó la toma de biopsia.



**Figura 4.** Corte histológico de piel que muestra daño de la interfaz vacuolar asociado a un infiltrado linfocítico en banda en la dermis superficial (H-E 10x).



**Figura 5.** Se observa un infiltrado en banda por linfocitos medianos y grandes, algunos con núcleo hiperchromático y contorno irregular (H-E 40x).



**Figura 6.** Inmunohistoquímica para CD30 positiva con patrón membranoso difuso en los linfocitos grandes del infiltrado.

por su naturaleza reactiva, que puede imitar a los linfomas cutáneos tanto en la clínica como en la histología.<sup>3</sup> La mayoría de los estudios histopatológicos que muestran infiltrados linfocíticos atípicos no son de naturaleza neoplásica, sino que representan un estado linfomatoide que suele reflejar una desregulación inmunitaria endógena e iatrogénica.<sup>4</sup> La mayoría de los casos de erupciones farmacológicas linfomatoideas son de tipo pseudolinfoma de células T.<sup>5</sup> En este tipo de reacciones a fármacos se observan tanto características de hipersensibilidad como una respuesta inmunitaria excesiva, lo que sugiere que el

fármaco manifiesta propiedades alérgicas e inmunitarias combinadas.<sup>6</sup> Se ha observado que las enfermedades autoinmunes o en las diátesis atópicas, como el asma, asociadas a una disfunción inmunitaria sistémica, pueden predisponer a reacciones de hipersensibilidad linfomatoide relacionadas con fármacos,<sup>1</sup> lo que podría hacernos pensar en la vinculación entre encefalitis autoinmune de la paciente con un tipo de reacción de hipersensibilidad.

El tiempo de asociación entre el inicio del fármaco y el desarrollo de un infiltrado inflamatorio atípico es difícil de reconocer, ya que el papel del fármaco en la desregulación inmune puede ser acumulativo. Existe una lista creciente de medicamentos que pueden ser responsables en el pseudolinfoma abundante en células T asociado a fármacos. Las clases más comunes de fármacos relacionados son anticonvulsivos, bloqueadores de los canales de calcio, antidepresivos, antagonistas H1 y H2, estatinas y los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ECA). Es importante considerar los pseudolinfomas asociados a la terapia biológica por su papel emergente en diversos trastornos inflamatorios y neoplásicos.<sup>3</sup>

Típicamente los pacientes se presentan con una lesión única asintomática (pápula, nódulo o placa) tras semanas o meses de exposición a un fármaco. También se reporta la aparición de lesiones múltiples o generalizada de tipo papular.<sup>3</sup> Las lesiones cutáneas suelen resolverse entre dos y cuatro semanas después de la retirada del fármaco, con una descamación residual. Las lesiones pueden reaparecer si se reintroduce el agente implicado. Muchos de estos pacientes también presentan hepatomegalia, eosinofilia y leucocitosis.<sup>3,7</sup> Algunas características histológicas que pueden sugerir el diagnóstico de reacción linfomatoide a fármacos incluyen queratinoцитos necróticos, incontinencia de pigmento, extravasación de hematíes, ausencia de fibrosis en la dermis papilar, edema de la dermis y la presencia linfocitos en el infiltrado, los cuales confieren los dos subtipos principales dependiendo del tipo de célula inflamatoria que predomina: pseudolinfomas cutáneos de células T (PLCT) y pseudolinfomas cutáneos de células B (PLCB).<sup>1-3</sup> El infiltrado histológico de PLCT puede ser en forma de banda y superficial (tipo micosis fungoide [MF]) o nodular. En el caso de PLCB puede ser predominantemente nodular.<sup>5</sup> Otra característica histológica del pseudolinfoma es su positividad de CD30 que oscila entre 0.3 y 80% de las células atípicas, lo que puede dificultar el diagnóstico diferencial.<sup>1,2,8</sup>

Los linfocitos T CD30 positivos son una característica del linfoma anaplásico de células grandes (ALCL) cutáneo primario y la papulosis linfomatoide (PL).<sup>3</sup> Fenotípicamente, la reacción linfomatoide a fármacos muestra una

positividad angiocéntrica superficial de CD30, los linfocitos atípicos suelen ser CD4 y pueden tener reducciones significativas en la expresión de CD7 y CD67,<sup>4</sup> aunque a diferencia de la PL, las células T CD30+ transformadas no expresan proteínas citotóxicas (TIA-1 y granzima), asimismo, las características histológicas de PL son la infiltración eccrinotrópica y perineural profunda.<sup>4,7</sup>

Magro y colaboradores proponen las siguientes características clínicas para apoyar el diagnóstico de reacciones linfomatoideas de células T reversible asociada a fármacos: 1) erupción de aparición brusca con duración menor a seis meses; 2) simetría de la erupción; y 3) afectación de áreas fotoexpuestas.

El tratamiento en primera instancia varía según el agente etiológico, en el caso de la reacción inducida por fármacos en primera línea, lo más importante es la retirada del mismo y evitar su uso nuevamente, como se mencionó antes. En el caso que exponemos, fue difícil determinar en realidad cuál de los fármacos causó la reacción, sin embargo, al momento de la presentación clínica se suspendieron los fármacos posiblemente asociados. Una vez retirado el agente causal, se espera una regresión de la dermatosis de semanas a meses. Como coadyuvante del tratamiento se pueden utilizar corticosteroides sistémicos (en la fase aguda la dosis comúnmente usada es de 0.5 mg/kg), tópicos e intralesionales, también se ha reportado el uso de PUVA, imiquimod tópico, tacrolimus tópico, hidroxicloroquina, entre otros agentes, los cuales ayudan a la resolución de la dermatosis. El abordaje quirúrgico sólo se debe emplear cuando la retirada del fármaco no fue suficiente o cuando al agregar algún fármaco coadyuvante de segunda línea no se logra la remisión de la patología. Abrecht y colaboradores mencionan que la intervención de las lesiones por medio de criocirugía, ablación por láser y radioterapia se realiza cuando se encuentran en la región facial y no se pueden remover por completo por vía quirúrgica.<sup>9-11</sup> Respecto del caso clínico expuesto, a pesar de la suspensión del agente causal probable, fue difícil determinar cuál de los fármacos administrados durante su internamiento fue el verdadero causante; sin embargo, podemos sospechar del clonazepam dada la evidencia en la literatura sobre su asociación con pseudolinfomas.<sup>1</sup>

## Conclusión

Debido a que es una entidad poco frecuente por su incidencia y prevalencia desconocida, es importante publicar este caso para tener mayor información al respecto. Como se describió antes, la presentación clínica del pseudolinfooma asociado a fármacos puede variar según el origen de la célula inmunitaria y del agente causal, por lo que es difícil definir un tratamiento de elección. Es importante individualizar a cada paciente dependiendo de la presentación y fármaco asociado a la reacción linfomatoide. En el caso de la paciente de nuestro estudio, el fármaco con mayor relación con el cuadro clínico, y con base en el tiempo entre la administración y sede de este mismo, nos hace sospechar del clonazepam como agente causal principal, sin embargo, la paciente estuvo expuesta a múltiples medicamentos, de los cuales más de uno pudo estar implicado en la presentación clínica.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Magro CM, Crowson AN, Kovatich AJ y Burns F, Drug-induced reversible lymphoid dyscrasia: a clonal lymphomatoid dermatitis of memory and activated T cells, *Hum Pathol* 2003; 34(2):119-29.
2. Romero-Pérez D, Blanes-Martínez M y Encabo-Durán B, Cutaneous pseudolymphomas, *Actas Dermosifiliogr* 2016; 107(8): 640-51.
3. Pulitzer MP, Nolan KA, Oshman RG y Phelps RG, CD30+ lymphomatoid drug reactions, *Am J Dermatopathol* 2013; 35(3):343-50.
4. Magro CM, Daniels BH y Crowson AN, Drug induced pseudolymphoma, *Semin Diagn Pathol* 2018; 35(4):247-59.
5. Ploysangam T, Breneman DL y Mutasim DF, Cutaneous pseudolymphomas, *J Am Acad Dermatol* 1998; 38(6):877-98.
6. Bocquet H, Bagot M y Roujeau JC, Drug-induced pseudolymphoma and drug hypersensitivity syndrome (drug rash with eosinophilia and systemic symptoms: DRESS), *Semin Cutan Med Surg* 1996; 15(4):250-7.
7. Magro CM, Olson LC, Nguyen GH y De Feraudy SM, CD30 positive lymphomatoid angiocentric drug reactions: characterization of a series of 20 cases, *Am J Dermatopathol* 2017; 39(7):508-17.
8. Cepeda LT, Pieretti M, Chapman SF y Horenstein MG, CD30-positive atypical lymphoid cells in common non-neoplastic cutaneous infiltrates rich in neutrophils and eosinophils, *Am J Surg Pathol* 2003; 27(7):912-8.
9. Albrecht J, Fine LA y Piette W, Drug-associated lymphoma and pseudolymphoma: recognition and management, *Dermatol Clin* 2007; 25(2):233-44.
10. Bergman R, Pseudolymphoma and cutaneous lymphoma: facts and controversies, *Clin Dermatol* 2010; 28(5):568-74.
11. Miguel D, Peckruhn M y Elsner P, Treatment of cutaneous pseudolymphoma: a systematic review, *Acta Derm Venereol* 2018; 13,98(3):310-7.