

Necrólisis epidérmica tóxica y síndrome de Stevens-Johnson recurrentes como primera manifestación de linfoma de Hodgkin

Ancona-Castro C¹, Navarrete-Solís J², González-Cabello D³

Resumen

El linfoma de Hodgkin es una enfermedad linfoproliferativa maligna que afecta primariamente los órganos linfáticos. Se asocia con manifestaciones cutáneas en 17 a 53% de los casos, la mayor parte corresponde a síndromes paraneoplásicos, de los que el principal es el prurito. La recurrencia de necrólisis epidérmica tóxica o de síndrome de Stevens-Johnson es poco frecuente, su principal causa es por fármacos y no se ha descrito como síndrome paraneoplásico. Comunicamos el caso clínico de un paciente de sexo masculino de 27 años de edad con cuadros recurrentes de necrólisis epidérmica tóxica y de síndrome de Stevens-Johnson, en el que, ante esta evolución atípica, el protocolo de estudio exhaustivo condujo a la detección de linfoma de Hodgkin. Además, cursó con una segunda dermatosis localizada a la región lumbar, conformada por pápulas y pústulas milimétricas en disposición anular que al estudio histológico y de inmunohistoquímica correspondió con linfoma de Hodgkin cutáneo secundario. Se trata de un caso clínico notable debido a que el linfoma de Hodgkin condicionó manifestaciones cutáneas poco frecuentes por medio de mecanismos fisiopatológicos distintos; por un lado, necrólisis epidérmica tóxica-síndrome de Stevens-Johnson con evolución atípica recurrente resultado de un síndrome paraneoplásico sustentado ante la ausencia de recaída una vez iniciado el control de la neoplasia y, por otra parte, el linfoma de Hodgkin cutáneo originado por infiltración directa por células malignas.

PALABRAS CLAVE: linfoma de Hodgkin, necrólisis epidérmica tóxica, síndrome de Stevens-Johnson, enfermedad de Hodgkin cutánea.

Dermatol Rev Mex 2016 Mar;60(2):155-162.

Recurrent toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome as first manifestation of Hodgkin lymphoma.

Ancona-Castro C¹, Navarrete-Solís J², González-Cabello D³

Abstract

Hodgkin's lymphoma is a lymphoproliferative disease that develops primarily in lymphoid organs. Cutaneous involvement occurs in 17-

¹ Residente de Dermatología.

² Dermatóloga. Titular de la especialidad de Dermatología.

Unidad Médica de Alta Especialidad núm. 25, Centro Médico Nacional del Noreste. Instituto Mexicano del Seguro Social, Monterrey, Nuevo León.

³ Jefa del servicio de Patología, Unidad Médica de Alta Especialidad núm. 34, Centro Médico Nacional del Noreste, Instituto Mexicano del Seguro Social, Monterrey, Nuevo León.

Recibido: agosto 2015

Aceptado: noviembre 2015

Correspondencia

Dra. Josefina Navarrete Solís
Av. Fidel Velázquez y Abraham Lincoln s/n
64320 Monterrey, Nuevo León, México
dra.josefina.navarrete@gmail.com

Este artículo debe citarse como

Ancona-Castro C, Navarrete-Solís J, González-Cabello D. Necrólisis epidérmica tóxica y síndrome de Stevens-Johnson recurrentes como primera manifestación de linfoma de Hodgkin. Dermatol Rev Mex. 2016 mar;60(2):155-162.

53% of cases. This involvement often corresponds to non-specific skin lesions as paraneoplastic syndrome, mainly pruritus. Recurrence of toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome is rare, the etiology is often associated with drugs and has not been described as paraneoplastic syndrome. We report the case of 27-year old male with recurrent episodes of toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome, in which the atypical course and comprehensive protocol led to the detection of Hodgkin's lymphoma. Furthermore patient presented several small papules and pustules with annular arrangement that in histopathological and immunohistochemical study corresponded with cutaneous Hodgkin's disease. This case report is remarkable because Hodgkin's lymphoma determined two uncommon cutaneous manifestations through different pathophysiological mechanisms. First toxic epidermal necrolysis/Stevens-Johnson syndrome with recurrent atypical evolution as a paraneoplastic syndrome sustained in the absence of relapse once started controlling neoplasm, and moreover the skin Hodgkin's lymphoma caused by direct infiltration by malignant cells.

KEYWORDS: Hodgkin's lymphoma; toxic epidermal necrolysis; Stevens-Johnson syndrome; cutaneous Hodgkin's disease

¹ Residente de Dermatología.

² Dermatóloga. Titular de la especialidad de Dermatología.

Unidad Médica de Alta Especialidad núm. 25, Centro Médico Nacional del Noreste. Instituto Mexicano del Seguro Social, Monterrey, Nuevo León.

³ Jefa del servicio de Patología, Unidad Médica de Alta Especialidad núm. 34, Centro Médico Nacional del Noreste, Instituto Mexicano del Seguro Social, Monterrey, Nuevo León.

Correspondence

Dra. Josefina Navarrete Solís
Av. Fidel Velázquez y Abraham Lincoln s/n
64320 Monterrey, Nuevo León, México
dra.josefina.navarrete@gmail.com

ANTECEDENTES

El linfoma de Hodgkin es una enfermedad linfoproliferativa maligna con características singulares; desde el punto de vista histológico, está constituido por un gran número de células inflamatorias, incluidas células B, células T, mastocitos, macrófagos, eosinófilos y células plasmáticas; mientras que el infiltrado de células neoplásicas de Reed-Sternberg, con origen en las células B centro germinal, corresponden únicamente a 1% del total del tejido tumoral. Con respecto al inmunofenotipo, consistentemente expresan CD30 y CD40. La mayoría de los casos expresa CD15 (75-85%), CD20 es positivo en aproximadamente 30 a 40%.¹

Las manifestaciones cutáneas asociadas con linfoma de Hodgkin ocurren en 17 a 53% de los pacientes y en la mayor parte de los casos corresponden a síndromes paraneoplásicos, más que a infiltración tumoral.²

CASO CLÍNICO

Paciente masculino de 27 años de edad, sin antecedentes personales patológicos significativos, que acudió por primera ocasión al servicio de admisión hospitalaria en febrero de 2013 con una dermatosis generalizada, que únicamente no afectaba la piel cabelluda, con predominio en el tronco y el segmento proximal de las extremidades, constituida por máculas purpúricas confluentes, con tendencia a formar ampollas flácidas y lábiles, dejando amplias zonas de piel denudada con aspecto similar al de papel de cigarrillo húmedo, erosiones en la mucosa oral y genital, así como signo de Nikolsky positivo (Figura 1). Las áreas de piel denudada y con signo de Nikolsky afectaban, en conjunto, 40% de la superficie corporal total. Los síntomas acompañantes consistían en fiebre de 38.5 a 39°C, astenia, adinamia, prurito generalizado y dolor urente en la piel, odinofagia y disuria. El paciente refirió haber padecido una semana previa a su



Figura 1. Primer cuadro de necrólisis epidérmica tóxica. Dermatitis generalizada con máculas purpúricas confluentes, ampollas centrales, flácidas y lábiles, áreas de piel denudada.

valoración, un cuadro de síntomas gripales, por lo que se automedicó con naproxeno, clorfenamina y ambroxol; dos días después padeció una erupción cutánea con máculas eritematosas diseminadas al tronco y el segmento proximal de las extremidades y al cuarto día comenzó con formación de ampollas.

De acuerdo con el cuadro clínico referido, se estableció el diagnóstico clínico de necrólisis epidérmica tóxica secundaria a naproxeno y se decidió el ingreso del paciente a la unidad de cuidados intensivos. En los estudios complementarios se detectó anemia leve microcítica, hipocrómica, incremento discreto de TGP y elevación de reactantes de fase aguda, con el resto de los estudios de laboratorio normales. La

biopsia de piel confirmó el diagnóstico clínico; se observó una lesión con exulceración de la epidermis, algunas células basales acantolíticas y en la dermis superficial, infiltrado inflamatorio mixto (Figura 2). El SCORTEN calculado fue de 1 al tercer día de estancia intrahospitalaria. El tratamiento fue integral con medidas de soporte y tratamiento específico con inmunoglobulina G intravenosa a dosis total de 2 g/kg dividida en cuatro días, con lo que el paciente tuvo una rápida recuperación y reepitelización completa a las dos semanas de iniciado el cuadro clínico.

Sin embargo, posteriormente el paciente cursó con evolución atípica porque tuvo cuadros recurrentes de enfermedad mucocutánea, diferidos por lapsos de dos a tres meses; de acuerdo con la extensión de superficie corporal afectada por piel denudada y signo de Nikolsky positivo, correspondió en dos ocasiones a síndrome de Stevens-Johnson (abril y septiembre de 2013) y en una ocasión más a necrólisis epidérmica tóxica (junio de 2013). Cada uno de estos cuadros estuvo precedido por síntomas catarrales que ocurrieron dos a tres días previos al inicio de las manifestaciones cutáneas. Ante el interrogatorio exhaustivo el paciente negó la ingestión

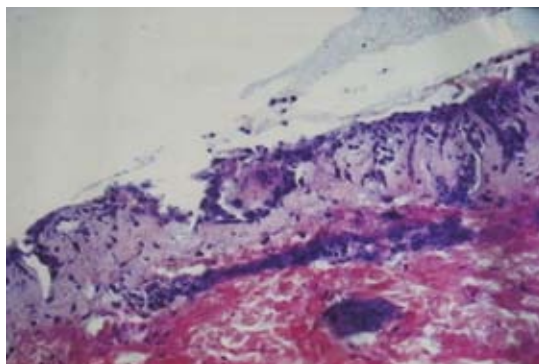


Figura 2. Biopsia de piel en la que se observa lesión con exulceración de epidermis, algunas células basales acantolíticas e infiltrado inflamatorio mixto en la dermis.

de medicamentos, por lo que desde la primera recaída se realizaron estudios adicionales para descartar otros posibles factores causales de esta evolución atípica; sin embargo, el único hallazgo consistente era la anemia leve microcítica hipocrómica. Se realizaron marcadores virales para VIH, VHB, VHC y estudios inmunológicos que resultaron negativos; en el TORCH únicamente se obtuvieron anticuerpos de memoria y en la determinación de inmunoglobulinas se encontraban elevadas la IgG e IgE. En estudios microbiológicos realizados durante la recurrencia de junio se detectó desarrollo de *Acinetobacter baumannii* en urocultivo y al considerar que una causa poco frecuente de necrólisis epidérmica tóxica es la infección, se corroboró la correcta erradicación de esta infección de las vías urinarias con tratamiento antibiótico apropiado de acuerdo con el antibiograma.

Durante la hospitalización por el último cuadro de recurrencia, en septiembre de 2013, a la exploración física general se detectaron adenomegalias en la región submandibular derecha, que formaban un conglomerado de aproximadamente 4x3 cm de diámetro de consistencia elástica, así como un notable incremento en fosfatasa alcalina y DHL. Por lo anterior se realizó estudio de imagen completo por tomografía, que detectó adenomegalias en las cadenas ganglionares cervical, paratraqueal, mediastinal y retrocraurales; formación de conglomerados ganglionares supraclavicular izquierdo de 4.6x2x3.5 cm, paraaórticos de 5.4x2.5 cm, paracavales, parahiliaicos y en el hilio renal izquierdo, así como hepatomegalia y esplenomegalia (Figura 3). La biopsia de ganglio submandibular reveló una población de células grandes binucleadas, con nucléolos prominentes con imagen semejante a ojos de búho, correspondientes a células de Reed-Sternberg y linfocitos, células plasmáticas y eosinófilos como células acompañantes; con inmunohistoquímica positiva para marcadores CD15 y CD30 (Figura 4). De acuerdo con lo



Figura 3. Tomografía, cortes axiales y sagitales en los que se observa afectación de múltiples cadenas ganglionares por adenomegalias y conglomerados ganglionares. Hepatomegalia y esplenomegalia.

anterior se estableció el diagnóstico de linfoma de Hodgkin de celularidad mixta estadio IV de Ann-Arbor.

Pocos días después de establecer el diagnóstico, el paciente padeció una segunda dermatosis localizada en la cara posterior del tronco, en la región lumbar, constituida por múltiples placas anulares eritematosas conformadas por pápulas y pústulas milimétricas con escama fina blanquecina en su superficie (Figura 5). La biopsia de estas lesiones demostró epidermotropismo por células atípicas con núcleos polilobulados, que en la inmunohistoquímica también tenían positividad para los marcadores CD15 y CD30 (Figura 6). De esta manera se estableció el diagnóstico de enfermedad de Hodgkin cutánea secundaria.

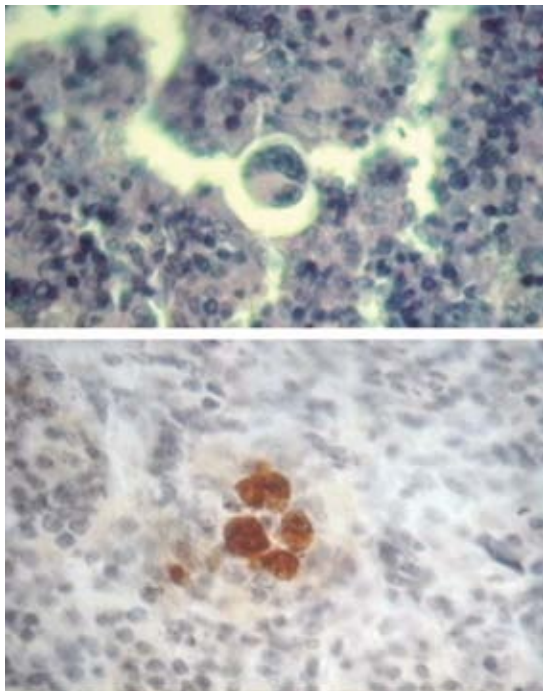


Figura 4. Biopsia de ganglio. Población de células de Reed-Sternberg, con tinción positiva para el marcador CD15. Linfocitos, eosinófilos y células plasmáticas acompañantes.

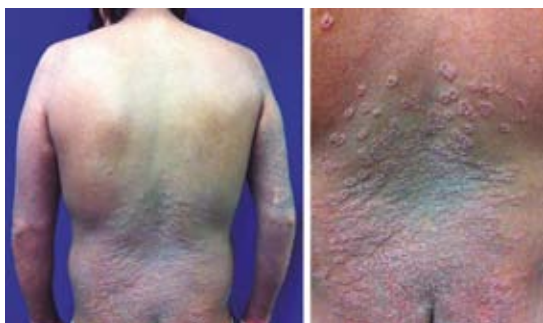


Figura 5. Placas anulares eritematosas localizadas en la cara posterior del tronco a nivel lumbar, formadas por pápulas y pústulas milimétricas con collar de escama fina blanquecina.

El paciente se refirió al servicio de Hematología para que recibiera el tratamiento apropiado,

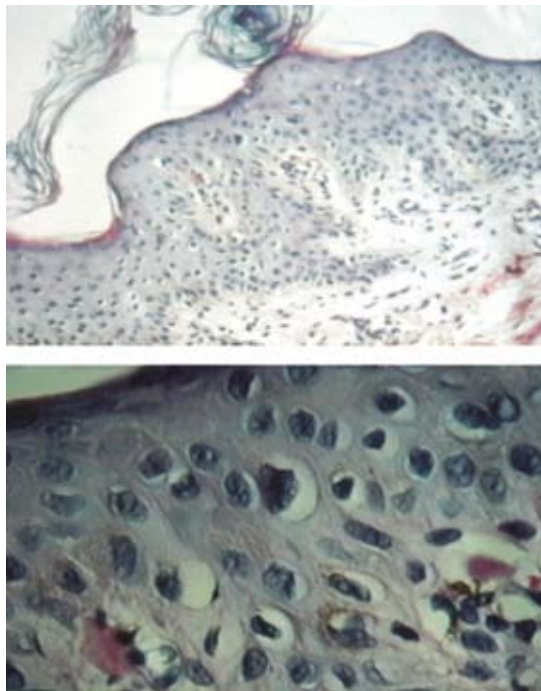


Figura 6. Biopsia de piel delgada en la que se observa epidermotropismo por células atípicas con núcleos polilobulados.

que consistió en esquema de quimioterapia ABVD, en octubre de 2013. Las lesiones de la enfermedad de Hodgkin cutánea remitieron en el transcurso del primer mes posterior al inicio del esquema quimioterapéutico. Se mantiene en seguimiento hasta la actualidad, con adecuado control del trastorno linfoproliferativo y en el periodo de vigilancia de 22 meses; el paciente se ha mantenido sin recurrencia de los cuadros de enfermedad mucocutánea epidermolítica.

DISCUSIÓN

Los síndromes cutáneos paraneoplásicos en linfoma de Hodgkin incluyen prurito, eccema, urticaria, eritrodermia, hiperpigmentación, eritema nodoso, eritema multiforme, erupciones psoriasiformes, ictiosis adquirida, atrofia

ictiosiforme, escleromixedema, xantogranuloma necrobiótico y alopecia. El prurito es el síndrome paraneoplásico más común, ocurre en 10 a 25% de los pacientes. La alopecia con diversos patrones de pérdida de cabello puede manifestarse como síndrome paraneoplásico o como infiltración folicular neoplásica directa.²⁻⁶

La enfermedad de Hodgkin cutánea se define como la infiltración de la piel por células malignas que por técnicas de inmunohistoquímica correlaciona con su equivalente ganglionar y puede ser primaria o secundaria.⁷ Se trata de una manifestación cutánea poco frecuente, con incidencia estimada de 0.5 a 3.4%, que constituye un signo de mal pronóstico. Por lo general, ocurre en el contexto de enfermedad nodal o visceral avanzada. La diseminación a la piel a partir de un linfoma de Hodgkin sistémico puede explicarse por tres mecanismos: *a)* diseminación hematógena, *b)* extensión directa desde los ganglios afectados y *c)* diseminación linfógena retrógrada desde los ganglios proximales afectados, este último es el más frecuente.^{7,8} La enfermedad de Hodgkin cutánea primaria, que implica afectación en la piel, sin enfermedad ganglionar o visceral demostrable es mucho menos común; en la bibliografía únicamente existen casos aislados. En la mayor parte de los casos reportados, la enfermedad de Hodgkin cutánea se distingue en términos clínicos por nódulos ulcerados; sin embargo, también puede manifestarse con pápulas, nódulos no ulcerados, eritrodermia, placas infiltradas o una combinación de varias de estas formas.^{2,7}

Nuestro paciente cursó con una dermatosis de características singulares, que no es la morfología más común asociada con la enfermedad de Hodgkin cutánea; sin embargo, por medio del estudio histopatológico e inmunohistoquímico se corroboró la existencia de células malignas con fenotipo similar al de la enfermedad ganglionar, por lo que se concluyó el diagnóstico de enferme-

dad de Hodgkin cutánea secundaria. La evolución con remisión rápida, una vez iniciado el esquema de quimioterapia, apoya este diagnóstico.

La necrólisis epidérmica tóxica o síndrome de Lyell y el síndrome de Stevens-Johnson son variantes de un mismo espectro de enfermedad mucocutánea, originada por reacción severa a medicamentos, que difieren por su severidad y el área de superficie corporal afectada, pero que comparten características clínicas e histopatológicas similares. El síndrome de Stevens-Johnson se define por la afectación de dos o más membranas mucosas o por el porcentaje de superficie corporal afectado menor a 10%. Mientras que en la necrólisis epidérmica tóxica la superficie corporal afectada, considerando áreas denudadas y áreas con signo de Nikolsky positivo, es mayor de 30% y con daño de los sistemas oftálmico, pulmonar, genitourinario y gastrointestinal de manera adicional a la piel. La afectación de la superficie corporal entre 10 y 30% se clasifica como sobreposición síndrome de Stevens-Johnson-necrólisis epidérmica tóxica.⁹

Con respecto a la causa, las reacciones a fármacos son responsables de 80 a 95% de los casos de necrólisis epidérmica tóxica. Otros factores desencadenantes reportados de necrólisis epidérmica tóxica incluyen vacuna de paperas-sarampión-rubéola, infección por *Mycoplasma pneumoniae*, virus del dengue, reactivación por citomegalovirus y medios de contraste. No se ha descrito como síndrome paraneoplásico.⁹

Para el mecanismo patogénico de la necrólisis epidérmica tóxica se ha propuesto que tras la exposición a cierto tipo de fármacos, un individuo con factores predisponentes produce una reacción inmunitaria específica hacia el fármaco o uno de sus metabolitos. Como resultado de la interacción de células y citocinas que aún no son completamente definidas se produce una fuerte expresión de la molécula apoptótica FasL en los

queratinocitos, así como secreción de granulosa desde los linfocitos T CD8+ citotóxicos y las células NK. Lo anterior conduce a muerte celular programada masiva de queratinocitos mediada por FasL y granulosa, con subsecuente necrosis y desprendimiento epidérmico.^{9,10}

En nuestro paciente observamos una manifestación inusual de necrólisis epidérmica tóxica y síndrome de Stevens-Johnson recurrentes como manifestación inicial de un linfoma de Hodgkin. Aunque en este caso el primer cuadro clínico de necrólisis epidérmica tóxica se atribuyó a fármacos, la evolución recidivante llevó a buscar otros posibles factores desencadenantes, lo que condujo a la detección de la enfermedad linfoproliferativa subyacente. Además, es destacable que el paciente se ha mantenido sin recurrencias de necrólisis epidérmica tóxica ni síndrome de Stevens-Johnson desde el inicio del tratamiento con quimioterapia, en octubre de 2013, hasta la actualidad, durante un periodo de seguimiento de 22 meses.

Si bien la asociación de necrólisis epidérmica tóxica y síndrome de Stevens-Johnson se ha reportado en el contexto de pacientes con linfoma, en la gran mayoría de los casos la causa está relacionada directamente con la administración de agentes quimioterapéuticos. En una búsqueda extensa en la bibliografía encontramos únicamente cuatro reportes de caso, similares al nuestro, en los que se descartó la causa por fármacos y el único factor posiblemente desencadenante fue la enfermedad linfoproliferativa.¹¹⁻¹³

Debido a lo anterior, los autores proponemos que en este caso nos encontramos ante la manifestación inusual de necrólisis epidérmica tóxica y síndrome de Stevens-Johnson como síndrome paraneoplásico asociado con linfoma de Hodgkin. Aunque no existe definido como tal en la bibliografía, consideramos que es posible

que ocurra por un mecanismo fisiopatogénico similar al descrito para fármacos, teniendo en cuenta que el linfoma de Hodgkin se acompaña de una fuerte reacción inmunológica específica que podría detonar, por interacción celular y de citocinas, la sobreexpresión del ligando Fas y, por tanto, apoptosis de queratinocitos. Asimismo, la evolución sin recurrencias durante un periodo de seguimiento de 22 meses, coincidente con el control de la enfermedad linfoproliferativa, apoya el origen paraneoplásico de las manifestaciones mucocutáneas en este paciente.

CONCLUSIONES

Se trata de un caso clínico notable debido a que el linfoma de Hodgkin condicionó manifestaciones cutáneas poco frecuentes por medio de mecanismos fisiopatológicos distintos. Por un lado, la necrólisis epidérmica tóxica-síndrome de Stevens-Johnson con evolución atípica recurrente resultado de un síndrome paraneoplásico sustentado ante la ausencia de recaída una vez controlada la neoplasia y, por otra parte, el linfoma de Hodgkin cutáneo originado por infiltración directa por células malignas.

En este caso se demuestra la importancia de las manifestaciones cutáneas como signo de enfermedades sistémicas y resulta trascendente porque constituye el quinto reporte en la bibliografía de necrólisis epidérmica tóxica desencadenada directamente por enfermedad de Hodgkin, sin asociación con un medicamento.

REFERENCIAS

1. Matsuki E, Younes A. Lymphomagenesis in Hodgkin lymphoma. *Semin Cancer Biol* 2015, [Epub ahead of print], <http://dx.doi.org/10.1016/j.semcancer.2015.02.002>.
2. Rubenstein M, Duvic M. Cutaneous manifestations of Hodgkin's disease. *Int J Dermatol* 2006;45:251-256.
3. Garg S, Mishra S, Tondon R, Tripathi K. Hodgkin's lymphoma presenting as alopecia. *Int J Trichology* 2012;4:169-171.

4. Hayes TG, Rabin VR, Rosen T, Zubler MA. Hodgkin's disease presenting in the skin: case report and review of the literature. *J Am Acad Dermatol* 1990;22:944-997.
5. Patel N, Spencer LA, English JC 3rd, Zirwas MJ. Acquired ichthyosis. *J Am Acad Dermatol* 2006;55:647-656.
6. Chung VQ, Moschella SL, Zembowicz A, Liu V. Clinical and pathologic findings of paraneoplastic dermatoses. *J Am Acad Dermatol* 2006;54:745-762.
7. Introcaso CE, Kantor J, Porter DL, Junkins-Hopkins JM. Cutaneous Hodgkin's disease. *J Am Acad Dermatol* 2008;58:295-298.
8. Cerroni L, Beham-Schmid C, Kerl H. Cutaneous Hodgkin's disease: an immunohistochemical analysis. *J Cutan Pathol* 1995;22:229-235.
9. Schwartz RA, McDonough PH, Lee BW. Toxic epidermal necrolysis: part I. Introduction, history, classification, clinical features, systemic manifestations, etiology, and immunopathogenesis. *J Am Acad Dermatol* 2013;69:173.e1-13.
10. Downey A, Jackson C, Harun N, Cooper A. Toxic epidermal necrolysis: review of pathogenesis and management. *J Am Acad Dermatol* 2012;66:995-1003.
11. Schoeffler A, Levy E, Weinborn M, et al. Stevens-Johnson syndrome and Hodgkin's disease: A fortuitous association or paraneoplastic syndrome? *Ann Dermatol Venereol* 2014;141:134-140.
12. Marque M, Girard C, Bessis D, Guillot B. Acute onset Hodgkin's disease following Lyell's syndrome. *Ann Dermatol Venereol* 2007;134:767-770.
13. Bianchi L, Gatti S, Carrozzo AM, Marinaro C. Lyell's syndrome and lymphoma. *G Ital Dermatol Venereol* 1990;125:255-258.