



ELSEVIER

Revista Clínica Española

www.elsevier.es/rce



CONFERENCIA CLÍNICO-PATOLÓGICA

Mujer de 82 años con dolor abdominal, fiebre y lesiones cutáneas de larga evolución

G. Muñiz Nicolás^{a,*}, S. Zafar Iqbal-Mirza^a, J.A. González Carhuancho^a
y M. Mollejo Villanueva^b

^a Servicio de Medicina Interna, Hospital Virgen de la Salud, Toledo, España

^b Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Virgen de la Salud, Toledo, España

Recibido el 1 de abril de 2014; aceptado el 29 de junio de 2014

Disponible en Internet el 7 de septiembre de 2014

PALABRAS CLAVE

Paniculitis;
Linfoma cutáneo;
Paniculitis-like
linfoma T;
Linfoma T periférico

Resumen Presentamos el caso de una mujer mayor, que consulta por cuadro de fiebre, dolor abdominal y síndrome constitucional de un año de evolución. El diagnóstico diferencial se realiza entre patología infecciosa, tumoral, o inflamatoria, que pudieran localizarse a nivel abdominal, realizándose exploraciones complementarias que descartaron proceso abdominal. La existencia de dolor en las piernas y la exploración a nivel de muslo izquierdo de una masa de consistencia dura, nos hace plantear otro diagnóstico. Finalmente se demuestran en la ecografía de partes blandas cambios inflamatorios en relación con paniculitis. A partir de este hallazgo se revisan las etiologías de la paniculitis. Se realiza la biopsia cutánea que nos demuestra el diagnóstico final.

© 2014 Elsevier España, S.L.U. y Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI). Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

Paniculitis;
Cutaneous
lymphoma;
Paniculitis-like T
cell lymphoma;
Pheripheral T
lymphoma

Eighty-two year old female with long term abdominal pain, fever and skin lesions

Abstract We report the case of an old woman, consulting for fever, abdominal pain and constitutional symptoms one year of evolution. The differential diagnosis is between infectious, tumoral, or inflammatory disease, which may be located at the abdominal level, performing additional tests to rule out abdominal process. The existence of pain in the legs and level scan left thigh of a mass of hard consistency, makes us raise another diagnosis. Finally show on ultrasound soft tissue inflammatory changes regarding panniculitis. From this finding aetiologies of panniculitis are reviewed. Skin biopsy that shows the final diagnosis is made.

© 2014 Elsevier España, S.L.U. and Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI). All rights reserved.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: gmunizn@sescam.jccm.es (G. Muñiz Nicolás).

Caso clínico

Mujer de 82 años que es ingresada por fiebre vespertina y dolor abdominal en la fosa ilíaca izquierda. Entre sus antecedentes personales destacaba hipertensión arterial, dislipidemia, diabetes tipo 2 con mal control metabólico, déficit de vitamina D, colelitiasis y un carcinoma basocelular intervenido varios años antes en la espalda. En noviembre de 2010 presentó celulitis bilateral de los miembros inferiores que requirió ingreso en geriatría. Había sido intervenida de herniorrafia umbilical en 2007 y faquectomía bilateral. Como antecedentes familiares 2 hermanos habían presentado cáncer de colon.

El tratamiento habitual era pantoprazol, losartán, asociación de ezetimiba y simvastatina, furosemida, diltiazem, clopidogrel, hidroferol, linagliptina, cinitaprida, pentoxifilina, insulina detemir y metamizol ocasional.

Una semana antes del ingreso comienza con fiebre de 39°C, tiritona, artralgia, mialgias y dolor en la fosa ilíaca izquierda. No mencionaba náuseas o vómitos, clínica respiratoria ni urinaria. Refería en el último año pérdida de peso, astenia e hiporexia.

En la exploración física la paciente estaba consciente, orientada, poco colaboradora, con palidez cutánea y eupneica. Su tensión arterial era de 130/70 mmHg, su frecuencia cardíaca de 87 latidos por minuto, la temperatura 37,9°C y su saturación de oxígeno basal del 88%. En la exploración no presentaba alteraciones en la cabeza ni en el cuello y la auscultación cardiopulmonar era normal. El abdomen era blando, doloroso en la fosa ilíaca izquierda, sin que se palparan masas ni organomegalías. No presentaba signos de irritación peritoneal, los ruidos hidroaéreos estaban presentes y no eran patológicos. En los miembros inferiores se palpaba una masa de consistencia dura, irregular, de 4 × 8 cm, eritematosa, dolorosa a la palpación en la cara interna del muslo izquierdo. Tenía otros nódulos de características similares, aunque de menor tamaño, en la región inguinal izquierda y en la cara anterior del muslo derecho.

En las exploraciones complementarias destacaba: hemograma con una hemoglobina de 11 g/dl, hematocrito 33,3%, plaquetas 274 × 10⁹/l, leucocitos 4,3 × 10⁹/l (neutrófilos 3.478, linfocitos 559, monocitos 215, eosinófilos 30,1, basófilos 17,2). Bioquímica con glucosa 108 mg/dl, urea 67 mg/dl, creatinina 1,11 mg/dl, ácido úrico 4,4 mg/dl, sodio 133 mEq/l, potasio 4,21 mEq/l, cloro 94,2 mEq/l, calcio 8 mg/dl, proteínas totales 5,35 g/dl, albúmina 2,4 g/dl, prealbúmina < 7 mg/dl, colesterol total 98 mg/dl, colesterol HDL 31 mg/dl, colesterol LDL 43 mg/dl, triglicéridos 119 mg/dl, transaminasa glutámico oxalacética (GOT) 57 mU/ml, transaminasa glutámico pirúvica (GPT) 24 mU/ml, gammaglutamil transpeptidasa (GGT) 36 mU/ml, bilirrubina total 0,43 mg/dl, fosfatasa alcalina 46 mU/ml, amilasa 36 mU/ml, lipasa 117 mU/ml, lactato deshidrogenasa (LDH) 1.015 mU/ml, creatinín-cinasa (CK) 54 mU/ml, velocidad de sedimentación globular (VSG) 46 mm, proteína C reactiva (PCR) 228 mg/l. La coagulación era normal. Los cultivos de sangre y orina resultaron negativos.

La radiografía de tórax mostraba cardiomegalia sin condensaciones ni infiltrados. No había derrames. En la radiografía de abdomen se visualizaba un luminograma aéreo normal sin signos de obstrucción.

En la ecografía abdominal se identificó colelitiasis sin colecistitis. En la tomografía computarizada (TC) abdominopélvica no había hallazgos patológicos a destacar. Se realizó una ileo-colonoscopia en la que se encontró una diverticulosis colónica y hemorroides internas grado I.

El ecocardiograma transtorácico mostró un ventrículo izquierdo con función sistólica conservada. No había alteraciones de la contracción segmentaria ni afectación valvular. No se objetivaron signos compatibles con endocarditis.

Se realizó una ecografía de partes blandas de la cara interna del muslo izquierdo, donde se identificó un marcado engrosamiento del tejido celular subcutáneo, con aumento de su ecogenicidad y acumulación de fluido entre los lobulillos grases, compatible con cambios inflamatorios sugerentes de paniculitis.

Discusión clínica (Dra. Sadaf Zafar)

Se trata de una paciente de 82 años que consulta por un cuadro de fiebre elevada, dolor abdominal en la fosa ilíaca izquierda y síndrome general de un año de evolución.

El síntoma guía de la paciente en el momento del ingreso era el dolor abdominal, por lo que se planteó como diagnóstico diferencial inicialmente una etiología infecciosa, tumoral o inflamatoria. En este sentido se realizaron una serie de exploraciones complementarias como la analítica general. En el hemograma destacaba una hemoglobina 11 g/dl, los leucocitos levemente disminuidos con una fórmula que podemos considerar dentro de la normalidad. En la bioquímica una creatinina de 1,11 mg/dl, albúmina 2,4 g/dl, prealbumina < 7 mg/dl, LDH 1.015 mU/ml, con el resto de parámetros normales. Los reactantes de fase aguda estaban elevados, y así la VSG era de 46 mm y la PCR de 228 mg/l. La coagulación era normal y los hemocultivos y urocultivos resultaron negativos.

Las pruebas de imagen solicitadas, orientadas sobre todo al estudio de la focalidad abdominal, consistieron en una radiografía simple de abdomen (con luminograma normal, sin signos de obstrucción) y una ecografía que como únicos hallazgos presentaba datos de colelitiasis que ya eran conocidos. La TC abdominopélvica tampoco mostró hallazgos patológicos reseñables. Se solicitó una colonoscopia dado que la sospecha de una neoplasia digestiva era alta por los antecedentes familiares, el cuadro general y la presencia de anemia, que fue normal. Puesto que presentaba fiebre elevada, y ante la sospecha de endocarditis, se solicitó ecocardiograma transtorácico que descartó esta entidad.

La evolución de la paciente durante el ingreso fue mala. Se inició tratamiento antibiótico empírico que se suspendió más tarde al no objetivar mejoría y al constatar que los hemocultivos fueron repetidamente negativos.

A pesar de los resultados negativos de las pruebas solicitadas, la sintomatología persistía. A lo largo del ingreso la paciente fue mejorando de sus síntomas abdominales y se quejaba sobre todo de dolor en los miembros inferiores, junto con mucha astenia. La exploración en los miembros inferiores mostraba una masa de consistencia dura, irregular de 4 × 8 cm, eritematosa, dolorosa, en la cara interna del muslo izquierdo, además de otros nódulos de menor tamaño, por lo que se solicitó una ecografía de partes blandas. En

ella se objetivaron cambios inflamatorios en relación con la pancitulitis.

Ante estos hallazgos se valoró el papel etiológico de la pancitulitis. Es una enfermedad relativamente poco común, que se suele presentar como nódulos inflamatorios o placas, que afecta a la grasa subcutánea inflamándola. Su clasificación, teniendo en cuenta las características histológicas, se divide en septales y lobulillares, según sea la localización del infiltrado inflamatorio¹. La existencia o no de la inflamación de los vasos en la grasa subcutánea determina una subdivisión dentro de la anterior, diferenciando entre aquellas que cursan con o sin vasculitis. Aunque para el diagnóstico la clínica es importante, la mayoría se presentan con características clínicas similares, por lo tanto se considera necesario hacer una biopsia. El tratamiento es el de la enfermedad causante de la pancitulitis, pero los AINE son efectivos.

Entre el diagnóstico diferencial de las probables etiologías de la pancitulitis, que son muy numerosas, hay que considerar causas inflamatorias, infecciosas, traumatismos previos, enfermedades por depósito, destrucción enzimática y etiologías malignas. Entre las causas inflamatorias hay que mencionar el eritema nudoso que se suele presentar con mayor frecuencia en mujeres jóvenes; son lesiones tipo nódulos dolorosos en la cara anterior de las piernas que duran un par de semanas y se resuelven espontáneamente, pero pueden reaparecer; la biopsia demuestra una pancitulitis septal. Otra causa importante es la pancitulitis lúpica; a nuestra paciente se le realizó un estudio inmunológico con ANA y ANCAS que resultaron negativos.

Entre las causas infecciosas se recomienda descartar sobre todo tuberculosis. En nuestro caso se realizó una prueba de Mantoux, quantiferón y cultivo de micobacterias en esputo y en orina que fueron negativos.

En cuanto a las enfermedades por depósito se deben destacar 2 enfermedades, una de ellas es la calcifilaxia, que en nuestro caso no la consideramos dada la normalidad de la función renal, y otra la gota. Sin embargo, el ácido úrico era normal en nuestra paciente. No había antecedentes de traumatismos previos. En cuanto a las enfermedades por destrucción enzimática se debe hacer mención a la enfermedad pancreática y al déficit de alfa-1-antitripsina. En nuestro caso no había enfermedad pulmonar ni pancreática como demostraron las pruebas de imagen.

Entre las causas malignas hay que considerar el linfoma. Algunos pueden estar asociados con un fenotipo de células T citotóxicas que afecta a la grasa subcutánea. La clínica con presencia de síntomas B y síndrome general que tenía la paciente se podrían explicar con esta entidad.

A pesar de que la mayoría de las enfermedades que consideramos para el diagnóstico diferencial se descartarían por la clínica o la baja frecuencia, es necesaria la realización de biopsia para llegar al diagnóstico definitivo.

Diagnóstico clínico

Pancitulitis, probable linfoma.

Discusión patológica (Dra. Manuela Mollejo)

Se recibió una biopsia de piel de la cara interna del muslo izquierdo, de $0,5 \times 0,5$ cm. La mayor parte de la muestra correspondía a epidermis y dermis con escaso tejido celular

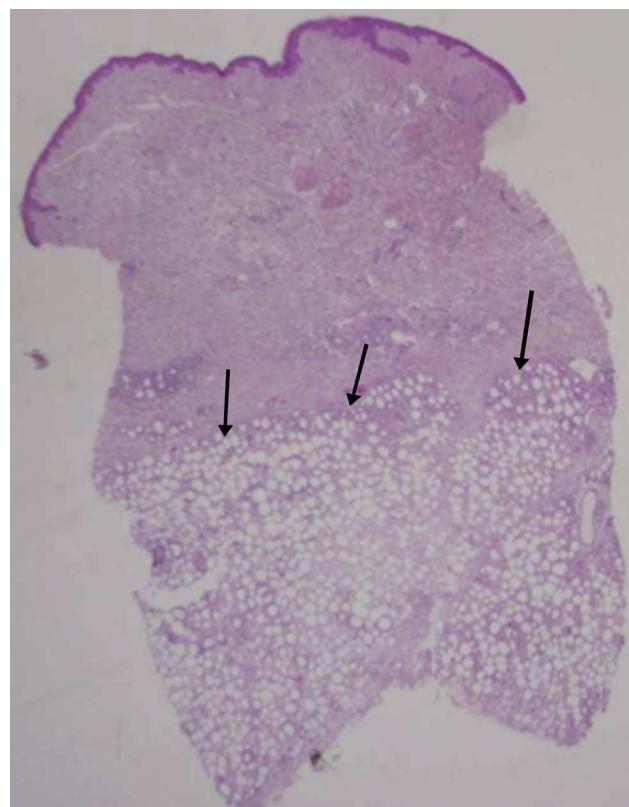


Figura 1 Biopsia cutánea que muestra un infiltrado linfoide (flechas) en el panículo adiposo, respetando la epidermis y la dermis superficial, HE, 40X.

subcutáneo. La epidermis no mostraba cambios relevantes y en la dermis se observaba un infiltrado linfoide perivascular. En el tejido celular subcutáneo había un infiltrado linfoide atípico, con una disposición de los linfocitos rodeando los adipocitos y necrosis focal. Se realizó estudio inmunohistoquímico, que mostró que las células linfoides eran CD3+, CD4-, CD8+, CD56-. También se realizó Ziehl e inmunofluorescencia directa, ambos negativos. Tanto la morfología como el fenotipo eran muy sospechosos de linfoma T subcutáneo, por lo que se solicitó una biopsia más amplia para confirmar el diagnóstico.

Se recibió una segunda biopsia cutánea de la misma zona de $1 \times 1 \times 0,5$ cm (fig. 1). En esta muestra se observaba una mayor representación del tejido celular subcutáneo, donde era evidente un infiltrado linfoide lobulillar, respetando los septos. Las células linfoides, de tamaño pequeño-mediano, con núcleo irregular y un ribete de citoplasma amplio, tendían a disponerse rodeando los adipocitos, con presencia de histiocitos y cariorrexis (fig. 2). La epidermis y dermis no mostraban cambios significativos. Se realizó estudio inmunohistoquímico adicional y estudio molecular por PCR. El infiltrado linfoide era CD3+ (fig. 3), EBER-, granzima+, TIA1+, TCRδ-, βF1+. El estudio molecular por PCR demostró un reordenamiento monoclonal del gen TCR gamma. Con la integración de los datos clínicos, morfológicos, fenotípicos y moleculares el diagnóstico establecido fue de linfoma de células T subcutáneo, pancitulítico-like.

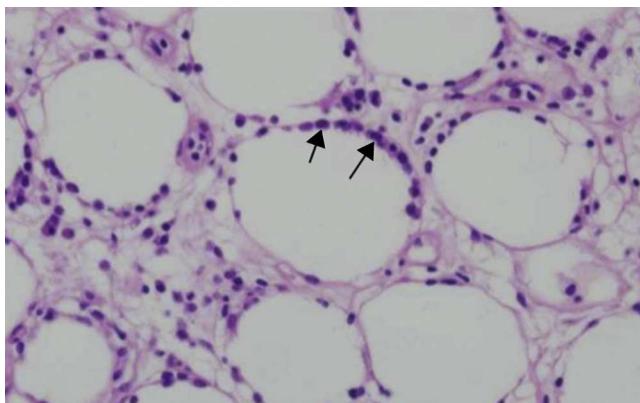


Figura 2 Linfocitos atípicos (flechas) rodeando las vacuolas de los adipocitos, HE, 400X.

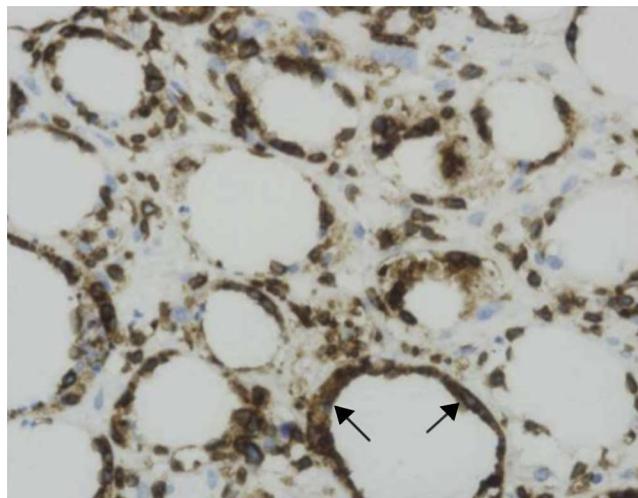


Figura 3 La tinción para CD3 destaca los linfocitos atípicos CD3 positivos (flechas) en un patrón típico bordeando las vacuolas de los adipocitos, CD3, 400X.

El diagnóstico diferencial fundamental que se planteó fue, por un lado, con los linfomas T cutáneos primarios que morfológicamente pueden ser semejantes, aunque clínicamente son más agresivos, que son el linfoma T/NK y el linfoma primario cutáneo gamma delta. El primer diagnóstico fue descartado por la ausencia de virus de Epstein Barr (EBER negativo) y ausencia de expresión de CD56-. El linfoma T cutáneo primario gamma-delta fue excluido porque el fenotipo del caso era TCR δ -, β F1+, CD56-. Por otro lado, el diagnóstico diferencial se realizó con condiciones reactivas causantes de paniculitis lobulillar, que fueron descartadas por los datos clínicos, la atipia citológica, el fenotipo y el reordenamiento monoclonal del gen TCR gamma.

Diagnóstico anatomopatológico

Linfoma de células T subcutáneo, paniculítico-like.

Discusión (Dr. J. Abel González)

El linfoma subcutáneo paniculítico de células T (SPTCL) es un linfoma de células T citotóxicas, que infiltra

preferentemente el tejido celular subcutáneo. Se compone de células linfoides atípicas de tamaño variable, típicamente con cariorrexis de las células tumorales y necrosis grasa asociada².

Representa menos del 1% de todos los linfomas no Hodgkin y hasta en un 20% de pacientes puede estar asociado a enfermedades autoinmunes. El promedio de edad de presentación es de 35 años (rango de 9-79 años) y es más frecuente en mujeres (2:1)³.

Se presenta como nódulos o placas, únicos o múltiples, usualmente no ulcerados, cuyo tamaño oscila entre 0,5 cm y varios centímetros de diámetro. Se localiza principalmente en los miembros inferiores y con menor frecuencia en el tronco, las extremidades superiores y la cara. Clínicamente puede simular un eritema nudoso o una paniculitis crónica inespecífica, celulitis e incluso puede manifestarse como una placa de alopecia en el cuero cabelludo. Las lesiones pueden regresar de forma espontánea, sobre todo en las fases iniciales de la enfermedad, o persistir. En menos de la mitad de los casos se asocia a síntomas B (fiebre, sudoración nocturna y pérdida de peso). Las adenopatías y/o hepatosplenomegalia son raras y suelen aparecer en estadios finales. La médula ósea raramente se afecta, pero si lo hace es generalmente por hemofagocitosis e implica mal pronóstico, con curso mortal. Se detectan citopenias hasta en el 50% y aumento de transaminasas en el 10%, pero generalmente no son graves. Se ha descrito transformación leucémica en un caso⁴. El diagnóstico se basa en la combinación de la presentación clínica, el examen histopatológico del tejido subcutáneo y el análisis inmunohistoquímico. El tratamiento es controvertido. Se sugieren regímenes inmunosupresores conservadores (prednisona, ciclosporina, clorambucilo)². También se puede tratar con quimioterapia tópica (mostaza nitrogenada), corticoides tópicos, fototerapia y en algunos casos con metotrexato a dosis bajas, similar al tratamiento de la micosis fungoide en fase inicial, IA-IIA⁵.

La extensión metastásica del linfoma es bastante improbable. La supervivencia a los 5 años es del 82%; sin embargo, si se asocia a síndrome hemofagocítico como ocurre en el 17% de casos, el pronóstico es malo³.

Tras consultar con el servicio de oncología se inició tratamiento con corticoides debido a la edad de la paciente, con una escala de calidad de vida del *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) de 4 y LDH 1.015. Se inició tratamiento con prednisona 50 mg/día (0,6 mg/kg/d), con buena evolución, desaparición de la fiebre, del dolor y mejoría de su ECOG, llegando a 2 al alta con corticoides en pauta descendente.

Acudió a la consulta 3 semanas después, con prednisona 30 mg/d. Se encontraba bien, en su estado basal (deambulando con andador), afebril, sin dolor de las lesiones subcutáneas, algunas de ellas con costras superficiales sin ulceración. A la palpación dichas lesiones eran de consistencia blanda e indoloras.

En las siguientes revisiones se mantuvo una pauta descendente de corticoides y se añadió clorambucilo. Con ello, se mantuvo asintomática, con práctica remisión de las lesiones nodulares cutáneas que presentaban aspecto atrófico a los 4 meses de iniciado el corticoide y al mes y medio del inicio del clorambucilo.

Dra. Muñiz (medicina interna): alguna aportación o comentario al caso.

Dr. Cruz (oncología): Estos casos son raros e infrecuentes, como confirman las escasas series y publicaciones. En mi experiencia clínica de más de 30 años es el segundo caso que veo. Hay muy poco publicado respecto a la experiencia de estos tipos de linfomas. Además en esta paciente en particular la edad avanzada y la existencia de comorbilidades limitan más la decisión terapéutica. Incluso se describe la posibilidad de tratamiento corticoideo tópico. Optamos por tratamiento oral con corticoides y ver la evolución antes de plantearse otras opciones o el uso de tratamiento quimioterápico.

Dr. González Moraleja (medicina interna): lo primero en lo que pensaríamos sería en otros procesos cutáneos, e incluso en otros tipos de linfomas con afectación cutánea más frecuentes, dentro de su infrecuencia. Es importante cuando no se sabe qué tiene un paciente revisar y no pasar nada de la historia clínica o de la exploración del paciente.

Dra. Muñiz (medicina interna): en su historia clínica ya se reflejaban las lesiones años antes, pero no se le había dado la debida importancia, quizás por la ausencia de síntomas sistémicos hasta más avanzada la evolución. Parece importante destacar la piel como órgano relacionado con los procesos sistémicos, y la importancia de la biopsia cutánea como técnica accesible para las lesiones que ofrecen dudas diagnósticas.

Agradecimientos

Al Dr. Miguel Ángel Cruz Mora, Jefe del Servicio de Oncología médica del Hospital Virgen de la Salud de Toledo, por sus aportaciones, experiencia y ayuda en el diagnóstico del caso y en el tratamiento de la paciente.

Bibliografía

1. Lee L. Panniculitis. En: Callen J, Ofori AO, editores. Recognition and diagnosis. [actualizado Jul 2004; revisado ene 2014]. Disponible en: www.uptodate.com; 2013.
2. Jaffe E, Gaulard P, Ralfkiaer E, Cerroni L, Meijer C, et al. En: Swerdlow S, Campo E, Harris N, Jaffe E, Pileri S, Stein H, editores. Subcutaneos panniculitis-like T-cell lymphoma. 4.ª ed Lyon (Francia): IARC WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues; 2008. p. 294–5.
3. Willenze R, Jansen P, Cerroni L, Berti E, Santucci M, Assaf C, et al. Subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma: Definition, classification, and prognostic factors: An EORTC cutaneous lymphoma Group study of 83 cases. *Blood*. 2008;111:838–45.
4. Parveen Z, Thompson K. Subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma redefinition of diagnostic criteria in the recent World Health Organization-European Organization for Research and Treatment of Cancer classification for cutaneous lymphomas. *Arch Pathol Lab Med*. 2009;133:303–8.
5. Jacobson E, Freedman A. En: Lister A, Connor R, editores. Initial treatment of peripheral T cell lymphoma. [actualizado Sep 2013; revisado Dic 2013]. Disponible en: www.uptodate.com; 2013.