

LINFOMA KI-1 CUTÁNEO EN PACIENTE CON ENFERMEDAD DE CROHN EN TRATAMIENTO CON AZATIOPRINA

Sr. Director: La utilización de fármacos inmunosupresores en la prevención y tratamiento de los episodios de rechazo agudo en los pacientes trasplantados condiciona la aparición de una serie de neoplasias, entre ellas las alteraciones linfoproliferativas. Este riesgo, en otras afecciones, como la enfermedad inflamatoria intestinal (EII), en la que cada vez se utilizan más los inmunosupresores, es más controvertido.

Presentamos un paciente de 29 años de edad, con nefrectomía izquierda en la infancia por ureterohidronefrosis congénita, déficit de mieloperoxidasa leucocitaria, diagnosticado de enfermedad de Crohn (EC) fistulizante en 1995 y desde entonces en tratamiento con corticoides a dosis bajas y azatioprina por corticodependencia.

En noviembre de 1999 consultó por molestias en la axila derecha de varios meses de evolución, que en la última semana se irradiaba hacia la mama homolateral, fiebre de 38 °C y sudación profusa. En la exploración física destacaba palidez cutaneomucosa, auscultación cardiorrespiratoria (ACR) normal, tumefacción violácea que ocupaba el hemitórax, la axila y la mama derechas (fig. 1), pérdida de la fosa supraclavicular derecha por conglomerado adenopático que producía edematización del brazo e impotencia funcional. Los datos de la analítica fueron: Hb de 13 g/dl, leucocitos 5.740 (PMN 87%, linfocitos 10%), plaquetas: 267.000, act. de protombina del 84%, fibrinógeno 560 mg/dl; Fe 200, triglicéridos 444 mg/dl.

En la TAC y la ecografía torácicas se apreció un aumento de la densidad de la grasa subcutánea y engrosamiento de la piel, así como derrame pleural derecho.

El estudio de la médula ósea puso de manifiesto un inmunofenotipo de la misma y poblaciones linfocitarias dentro de la normalidad.

La PAAF de una de las adenopatías fue compatible con tumor maligno indiferenciado. La biopsia cutánea reveló un linfoma anaplásico Ki-1 cutáneo.

Se retiraron los inmunosupresores y se instauró tratamiento quimioterápico ASHOP/MINE al que respondió de manera favorable en los tres primeros ciclos. Actualmente se encuentra hospitalizado por candidiasis hepatoesplénica, con un pronóstico sombrío.

La incidencia media de neoplasias en pacientes trasplantados con tratamiento inmunosupresor es del 4%, unas 100 veces mayor que la esperada en el resto de la población con edad similar, excepto en el cáncer de piel.

Los linfomas representan el 1,7% de los casos, con una incidencia 35 veces superior a la población general y en el 12% se asocian a la utilización de azatioprina. El tipo más frecuente es el linfoma de células grandes descrito como sarcoma inmunoblástico (tipo B) de la clasificación de Lukes y Collins, relacionado con la infección por virus de Epstein-Barr. Generalmente es extranodal y suele afectar a un único órgano, con predilección por el SNC, y se ha observado en pacientes que han recibido azatioprina o ciclofosfamida por otros motivos^{1,2}. La eficacia de

Fig. 1. Pieza quirúrgica en la que se aprecia el segmento de asa extirpado y abierto, y en cuyo interior descansan los cálculos.

na evolución postoperatoria, el paciente fue dado de alta, no objetivándose sintomatología en la actualidad.

El síndrome de asa aferente es un cuadro poco habitual que suele presentarse en pacientes que han sufrido una resección parcial de estómago con anastomosis gastroenteral, especialmente la gastroyeyunal tipo Billroth II. Se debe a una dificultad en el drenaje de las secreciones biliopancreáticas del asa aferente, y la clínica puede asemejarse a la de la pancreatitis aguda, surgiendo un dolor epigástrico después de las comidas, y posteriormente se produce vómito de manera violenta que resuelve las molestias^{1,2}. No obstante, según la revisión bibliográfica llevada a cabo pocos son los casos en los que un síndrome de asa aferente origine una pancreatitis aguda³. A este respecto, no existen criterios fijados en cuanto a su manejo⁴. Pero debido a que la terapéutica del síndrome de asa aferente es quirúrgica, en estos casos la cirugía no sólo servirá para resolver aquél, sino para evitar la recurrencia de los episodios de pancreatitis aguda, puesto que la causa primera de ésta es el mencionado síndrome. En nuestro caso, los cálculos se formaron posiblemente por estasis de las secreciones biliopancreáticas en el asa. El tratamiento consiste en derivar el contenido biliar y pancreático a través de una anastomosis de Braun o, de forma más adecuada, con una derivación en Y de Roux⁵. El manejo quirúrgico puede, como sucedió en nuestro caso, servir a su vez de herramienta diagnóstica, pues muchas veces la dificultad de caracterización hace que sea en la intervención donde se identifique el cuadro en su globalidad.

J. PEREA GARCÍA, J.R. OTS GUTIÉRREZ, J. ROBLES*
y A. MUÑOZ-CALERO PEREGRÍN
Servicios de Cirugía General y del Aparato Digestivo I
y Medicina del Aparato Digestivo. Hospital General
Universitario Gregorio Marañón. Madrid.

BIBLIOGRAFÍA

- McGuigan JE. Úlcera péptica y gastritis. En: Isselbacher KJ, Wilson JD, Martin JB, Fauci AS, Kasper DL, editores. Harrison. Principios de Medicina Interna. Madrid: McGraw-Hill Inc.; 1994; 1565-1588.
- Hoffman WA, Spiro HM. Afferent loop problems. Gastroenterology 1961; 40: 201-209.
- Beveridge CJ, Zammit-Maempel I. Afferent loop obstruction: CT appearances of an unusual cause of acute pancreatitis. Clin Radiol 1999; 54: 188-189.
- Woodward ER, Hoeking MP. Postgastrectomy syndromes. Surg Clin North Am 1987; 67: 509-520.
- Carbonell C. Patología del estómago operado. En: Balibrea JL, editores. Tratado de cirugía. Madrid: Neografis SL; 1994; 2076-2095.

Fig. 1. Infiltración en coraza por linfoma.

la azatioprina y su metabolito, 6-mercaptopurina en el tratamiento de la EII y muy especialmente en la EC ha quedado demostrada. La toxicidad se manifiesta sobre todo en las primeras 4 semanas de administración (exantema cutáneo, pancreatitis, leucopenia, etc.) y se ha demostrado una notable ausencia de toxicidad a largo plazo en lo que se refiere a complicaciones infecciosas y aparición de neoplasias².

Se han descrito en la bibliografía algunos casos de linfoma en pacientes afectados de enfermedad de Crohn en tratamiento con inmunomoduladores. En un estudio realizado por Present et al², observaron en un total de 396 pacientes con EII tratados con 6-mercaptopurina (100 mg/día), un caso de linfoma histiocítico difuso cerebral en un paciente de 53 años de edad con historia de EC de 16 años de evolución en tratamiento durante los 9 meses previos al diagnóstico². También se ha descrito un linfoma de células B asociado al virus de Epstein-Barr en un joven de 33 años con EC de 13 años de evolución, corticodependiente, en tratamiento con 100 mg/día de azatioprina, que remitió a las 4 semanas de suspenderla³.

Connell et al⁴ estudiaron, en los últimos 30 años, el riesgo de cáncer en 755 pacientes tratados con azatioprina a dosis de 2 mg/kg/día. De éstos, 31 desarrollaron una neoplasia (24,3 casos esperados; relación observados/esperados = 1,27; $p = 0,186$), sin que se observaran casos de linfoma no hodgkiniano. La única neoplasia cuya proporción estaba elevada era el cáncer colorrectal, con un riesgo de 6,6⁵. Por otro lado, estudios no controlados han sugerido que la enfermedad inflamatoria intestinal *per se* está asociada a un aumento de la incidencia de linfoma⁶.

Concluimos, por tanto, que con los datos que actualmente tenemos es difícil establecer una relación causa-efecto entre la EII y los procesos

linfoproliferativos, y menos aún el papel potenciador que los inmunosupresores puedan tener a las dosis utilizadas.

P. MARTÍNEZ TIRADO, E. REDONDO CEREZO,
Y. GÓNZALEZ ARANDA, M. J. CABELLO TAPIA,
F. NOGUERAS LÓPEZ y M.R. GÓMEZ GARCÍA
Servicio de Aparato Digestivo. Hospital Universitario
Virgen de las Nieves. Granada.

BIBLIOGRAFÍA

1. Herreros J, Florez S, Echevarria JR, Fernández AL, Pardo-Midan FJ. Enfermedad linfoproliferativa y cáncer en el enfermo trasplantado. *Rev Esp Cardiol* 1995; 48 (Supl 7): 129-134.
2. Present DH, Meltzer SJ, Krumholz MP, Wolke A, Korelitz BL. 6-Mercaptopurine in the management of inflammatory bowel disease: short-and long-term toxicity. *Ann Intern Med* 1989; 111: 641-649.
3. Larvol L, Soule J-C, Le Tourneau A. Reversible lymphoma in the setting of azathioprine therapy for Crohn's disease [carta]. *N Engl J Med* 1994; 331: 883-884.
4. Connell WR, Kamm MA, Dickson M, Balkwill AM, Ritchie JK, Lennard-Jones JE. Long-term neoplasia risk after azathioprine treatment in inflammatory bowel disease. *Lancet* 1994; 43: 1249-1251.
5. Sandborn-WJ. Azathioprine: state of art in inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol* 1998; 33 (Supl 225): 92-99.
6. Greenstein AJ, Mullin GE, Strauchen JA, Heimann T, Janowitz HD, Aufses AH Jr et al. Lymphoma in inflammatory bowel disease. *Cancer* 1985; 56: 2914-2921.