

Desarrollo de porokeratosis de Mibelli y múltiples carcinomas espinocelulares en paciente trasplantada hepática

Development of porokeratosis of Mibelli and multiple squamous cell carcinomas after liver transplantation

Ricardo Galimberti¹, Gerardo Garaguso², Gastón Galimberti³, Alicia Kowalczuk⁴, Mariana Caviedes⁵

Resumen

Se presenta una paciente trasplantada hepática que desarrolla múltiples carcinomas espinocelulares sobre placas de porokeratosis (PQ) de Mibelli.

El interés del caso clínico reside en que describe una PQ de carácter familiar con numerosos factores agravantes de la afección, tales como la inmunosupresión asociada a trasplante hepático, la hepatopatía y la infección por virus de la hepatitis C (HCV).

A pesar de conocerse que en individuos inmunosuprimidos debido a trasplante de órganos la prevalencia de cáncer de piel es mucho más elevada que en la población general, éste es el tercer caso publicado de un paciente trasplantado que desarrolla cáncer de piel sobre PQ (Dermatol Argent 2010;16 Supl 2:61-63).

Palabras clave: porokeratosis, trasplante, inmunosupresión, carcinoma espinocelular.

Abstract

We present a liver transplantation recipient who developed multiple squamous cell carcinomas on porokeratosis (PC) of Mibelli.

The interest of this clinical case lies on describing a familial PQ with many aggravating factors such as immunosuppression associated with liver transplantation, liver disease and hepatitis C virus (HCV) infection.

Despite of the fact that the prevalence of skin cancer is much higher in immunosuppressed individuals due to organ transplantation than in the general population, this is the third reported case of a transplant patient who developed skin cancer on PQ (Dermatol Argent 2010;16 Supl 2:61-63).

Key words: porokeratosis, organ transplantation, immunosuppression, squamous carcinoma.

Fecha de recepción: 17/5/2010 | **Fecha de aprobación:** 15/7/2010

1. Jefe de Servicio.
2. Médico Asociado.
3. Médico de planta.
4. Subjefe de Servicio.
5. Médico residente.

Servicio de Dermatología, Hospital Italiano de Buenos Aires. CABA, Rep. Argentina.

Correspondencia

Dr. Ricardo Galimberti. Servicio de Dermatología, Hospital Italiano de Buenos Aires. Gascón 450, CABA, Rep. Argentina | e-mail: ricardo.galimberti@hospitalitaliano.org.ar

Caso clínico

Se presenta una paciente de sexo femenino de 63 años, con antecedentes familiares de porokeratosis (PQ) de Mibelli (3 hermanas con la misma enfermedad), trasplantada hepática en 1996 por cirrosis y hepatocarcinoma con serología positiva para virus de hepatitis C (HCV), medicada con tacrolimus, ácido micofenólico y meprednisona.

Fue derivada en interconsulta a nuestro Servicio 10 meses luego del trasplante por presentar placas anulares eritematosas de 1 a 2 cm de diámetro, con bordes netos, sobreelevados y centro atrófico, localizadas en miembros inferiores y en menor cantidad en miembros superiores, de más de 25 años de evolución. El estudio histopatológico mostró en la zona central una columna de hiperqueratosis compacta con paraqueratosis que se introduce en el epitelio (que corresponde a la laminilla corneida), áreas de atrofia epidérmica e infiltrado inflamatorio dérmico. Los hallazgos son

compatibles con PQ de Mibelli. Se inició tratamiento con tretinoína en crema al 0,05%, sin obtener la repuesta esperada.

Tres años más tarde consultó por la aparición de una erosión sobre una de las placas. En el examen físico se constató aumento del número y tamaño de las lesiones. Por las características clínicas de la lesión, en el contexto inmunosupresión, se realizó PCR que descarta la presencia de HPV. Se efectúa nuevamente un estudio histopatológico que informa PQ de Mibelli con áreas de ulceración.

En junio de 2002 consultó nuevamente. Presentaba al examen dermatológico progresión de las lesiones hacia placas infiltradas, verrugosas, de hasta 6 cm de diámetro, que conformaban la variedad hiperqueratósica de la PQ de Mibelli. Se comenzó tratamiento con imiquimod al 5% y en lesiones puntuales de los miembros superiores aplicaciones de láser CO₂ ultrapulsado de 10.600 nm (Deka Italia); scanline 5; 4,5 W con remisión parcial de las lesiones. Se planificó el inicio de retinoides orales (acitretín) que fueron contraindicados por ingresar a plan de trasplante hepático por reactivación de HCV y cirrosis en órgano injertado. En junio de 2003 se realizó el segundo trasplante hepático.

Cuatro meses después concurrió a la consulta por agravamiento de la PQ, con placas aún más infiltradas e hiperqueratósicas, y se detectó una lesión erosiva de 3 × 4 cm de diámetro, de fondo granulomatoso, borde violáceo e indurado ubicada en cara posterior de pierna derecha sobre placa previa con diagnóstico histológico de PQ de Mibelli. Se realizó biopsia quirúrgica de la lesión, que evidencia carcinoma espinocelular ulcerado, semidiferenciado, que infiltra dermis media. Dadas las características clínico-patológicas del tumor y de la paciente, se decide la intervención quirúrgica mediante la técnica micrográfica de Mohs. Debido a la progresión del cuadro cutáneo, en mayo de 2004 se inició tratamiento con acitretín 25 mg/día, que se suspende a los 2 meses por elevación de enzimas hepáticas.

Evoluciona con la aparición de 3 carcinomas espinocelulares en piernas por lo que se realiza cirugía micrográfica de Mohs con buena respuesta. Se indica 5-fluorouracilo tópico en el resto de las lesiones de PQ, con franca mejoría. Asimismo se decide iniciar tratamiento sistémico con sirolimus como medida preventiva para evitar la aparición de nuevas lesiones tumorales.

Actualmente la paciente se encuentra libre de lesiones cutáneas malignas, bajo tratamiento inmunosupresor, en control y seguimiento por Servicio de Hepatología por nueva reactivación de HCV.



Foto 1. A. Lesión inicial. **B.** Defecto postcirugía de Mohs. **C.** Etapa de cicatrización con ácido hialurónico. **D.** Cicatriz, por segunda intención, con reepitelización completa.

Comentario

La etiopatogenia de la PQ no ha sido aún establecida. Se cree que existen fallas de queratinización en determinadas áreas de la epidermis que serían provocadas por la proliferación de un clon mutante de células epidérmicas. El caso clínico que hemos comunicado describe una PQ de carácter familiar que tiene la particularidad de presentar múltiples factores que seguramente influyeron en su agravamiento. Entre éstos se encuentran la inmunosupresión (IS)^{1,2} y los agentes infecciosos.

En cuanto a la PQ asociada a estados de IS, se han descrito casos relacionados con enfermedades hematológicas, enfermedades hepáticas, terapia inmune debido a trasplante de órganos,¹⁻⁶ infección por HIV y enfermedades autoinmunes. De todos, el tipo más común de IS asociado a PQ es el trasplante de órganos. La incidencia de PQ luego de trasplante varía entre 0,34% y 3,4% en las diferentes series, según una revisión realizada por Kanitakis et al.²⁻⁴ El intervalo entre el comienzo de la IS y la aparición de las lesiones o su empeoramiento es de una media de 26 meses según un estudio publicado por Bencini et al.³

Aún no se conoce el mecanismo de acción por el cual la IS predispone a la inducción o diseminación de las lesiones de PQ. Se postula que causaría fallas en la inmunovigilancia a cargo de las células de Langerhans con la consecuente proliferación de clones anormales de queratinocitos.⁷ Existen 2 casos descritos en donde claramente las lesiones de PQ desaparecen luego de discontinuar el tratamiento inmunosupresor, lo que avalaría el rol de la IS como factor desencadenante.⁸

Otros de los factores desencadenantes de PQ son la enfermedad hepática y la infección por HCV. En 1991, Hunt et al. informaron el caso de una paciente que presentó una erupción de lesiones de PQ asociada a deterioro significativo de su enfermedad hepática previa. Luego de efectuarse el trasplante de hígado, tanto la función hepática como la dermatosis mejoraron rápidamente.⁵

Una revisión llevada a cabo de casos de PQ en relación a la IS encontró que el 69% de los pacientes tenían factores de riesgo para HCV, por lo que

se considera que el HCV es un desencadenante de gran importancia para el desarrollo de PQ en pacientes con IS instalada.⁶ Por último, en el año 2000 se comunicaron 3 casos más de PQ en donde el inductor de las lesiones cutáneas es otra vez la enfermedad hepática, ya que los pacientes padecían hepatocarcinoma e infección por HCV.⁹ Por todo esto creemos que existe asociación directa entre la aparición o agravamiento de las lesiones de PQ, la enfermedad hepática y la infección por HVC, como ha ocurrido en el caso clínico presentado.

La PQ es una dermatosis premaligna sobre la que puede asentar el carcinoma espinocelular, la enfermedad de Bowen y el carcinoma basocelular. Por otro lado, se sabe que en individuos inmunosuprimidos debido a trasplante de órganos la prevalencia de cáncer de piel es mucho más elevada que en la población general. Sin embargo, llamativamente, éste es uno de los primeros casos publicados en la literatura que presenta el desarrollo de cáncer de piel sobre PQ en pacientes inmunosuprimidos.¹⁰

Muchos tratamientos se han ensayado en la PQ con resultados poco favorables. Sobre las lesiones de PQ se han ensayado múltiples tratamientos locales durante el período de seguimiento de la paciente, a saber, 5-fluorouracilo al 5%, tretinoína al 0,05%, imiquimod al 5% y láser CO₂. Los mejores resultados se obtuvieron con 5-fluorouracilo y láser CO₂. En cuanto al tratamiento sistémico, se pueden utilizar retinoides en pacientes con PQ difusa. La respuesta suele ser buena, pero la recidiva es la regla al suspender la medicación. También se sugiere su uso como medida profiláctica en receptores de órganos que presentan más de 5 neoplasias cutáneas.¹¹ Dado el grave daño hepático que presentaba la paciente, solo se utilizó acitretín por vía sistémica una vez realizado el segundo trasplante. El tiempo de tratamiento fue de 60 días, lo cual resulta insuficiente para evaluar la respuesta a esta medicación.

En el caso de presentarse cáncer de piel sobre una lesión de PQ, es de elección el tratamiento quirúrgico. Se decidió

implementar la técnica micrográfica de Mohs por considerar a ambas lesiones como de alto riesgo (mayores de 2 cm y por el estado inmune de la paciente).

Por último, se logró evitar la aparición de nuevas neoplasias malignas cutáneas mediante el tratamiento con sirolimus apoyándonos en su poder antiproliferativo.^{12,13}

Referencias

- Herranz P, Pizarro A, De Lucas R, Robayna MG, et al. High incidence of porokeratosis in renal transplant recipients. *Br J Dermatol* 1997;136:176-179.
- Kanitakis J, Euvrard S, Faure M, Claudy A. Porokeratosis and immunosuppression. *Eur J Dermatol* 1998;8:459-465.
- Bencini PL, Tarantino A, Grimalt R, Ponticelli C, et al. Porokeratosis and immunosuppression. *Br J Dermatol* 1995;132:74-78.
- Kanitakis J, Euvrard S, Claudy A. Porokeratosis in organ transplant recipients. *J Am Acad Dermatol* 2001;44:144-146.
- Hunt SJ, Sharra WG, Abell E. Linear and punctate porokeratosis associated with end-stage liver disease. *J Am Acad Dermatol* 1991;25:937-939.
- Kono T, Kobayashi H, Ishii M, Nishiguchi S, et al. Synchronous development of disseminated superficial porokeratosis and hepatitis C virus-related hepatocellular carcinoma. *J Am Acad Dermatol* 2000;43:966-968.
- Gilead L, Guberman D, Zlotogorski A, Vardy DA, et al. Immunosuppression-induced porokeratosis of Mibelli: complete regression of lesions upon cessation of immunosuppressive therapy. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 1995;5:170-172.
- Tsambaos D, Spiliopoulos T. Disseminated superficial porokeratosis: complete remission subsequent to discontinuation of immunosuppression. *J Am Acad Dermatol* 1993;28:651-652.
- Park BS, Moon SE, Kim JA. Disseminated superficial porokeratosis in a patient with chronic liver disease. *J Dermatol* 1997;24:485-487.
- Silver SG, Crawford RI. Fatal squamous cell carcinoma arising from transplant associated porokeratosis. *J Am Acad Dermatol* 2003;49:931-933.
- Traywick C, O'Reilly F. Management of skin cancer in solid organ transplant recipients. *Dermatol Ther* 2005;18:12-18.
- Euvrard S. Skin cancers after organ transplants. *Presse Med* 2008;37:1475-1479.
- Campistol JM. Minimizing the risk of posttransplant malignancy. *Transplant Proc* 2008;40:S40-S43.



Nefritis lúpica

En nefritis lúpica resistente al tratamiento, el uso de anti TNF alfa produce mejoría en los niveles de proteinuria y en la actividad del lupus eritematoso sistémico. Los efectos adversos deben ser cuidadosamente monitoreados para poder usar este tratamiento de tercera línea en casos seleccionados.

Matsumura R, et al.
Clin Exp Rheumatol 2009;27:416-421.

LMdeF



Combinación de biológicos en psoriasis.

Hay escasas publicaciones sobre psoriasis respecto de la combinación de tratamientos biológicos con tratamientos sistémicos. El autor realiza una revisión de la combinación con fototerapia, retinoides sistémicos, ciclosporina y metotrexato. De todos ellos la mayor eficacia se obtuvo combinando biológicos con metotrexato o retinoides.

Hefferman MP.
Semin Cutan Med Surg 2010;29:67-69.

AW