

Hospital Clínico
Universitario Virgen
de la Arrixaca

Pseudolinfoma T cutáneo y DRESS

REVISIÓN DE 2 CASOS

Albert Caballero Illanes, Alejandro Nicolás Salazar, Alejandro Garzón Arana, Marta Segado Martínez, Juan Fernández Pérez, Javier Simón Lozano, José Antonio Ruiz Maciá.

Presentación del Caso 1

Varón de 69 años que ingresa de urgencia por:

Cuadro urticariforme con exantema pruriginoso coalescente de aproximadamente **5 días** de evolución que **inició en región facial** y se extendió progresivamente hacia cuello, tórax, abdomen y miembros inferiores.

Angioedema con afectación palpebral y dificultad deglutoria con sensación urente desde el día anterior al ingreso.

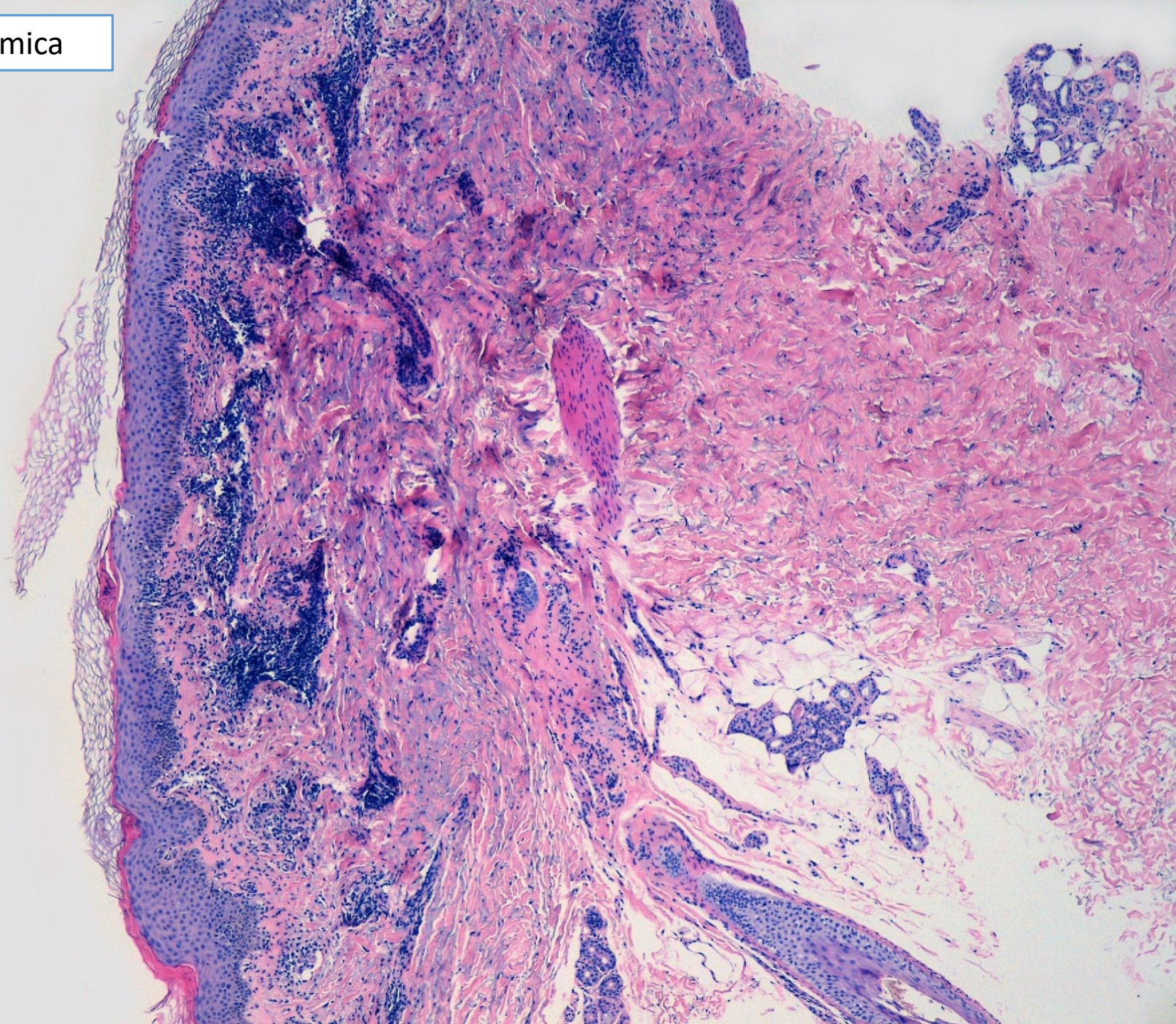
Tº 36'9 TA 106/70 Fc 100

Antecedentes

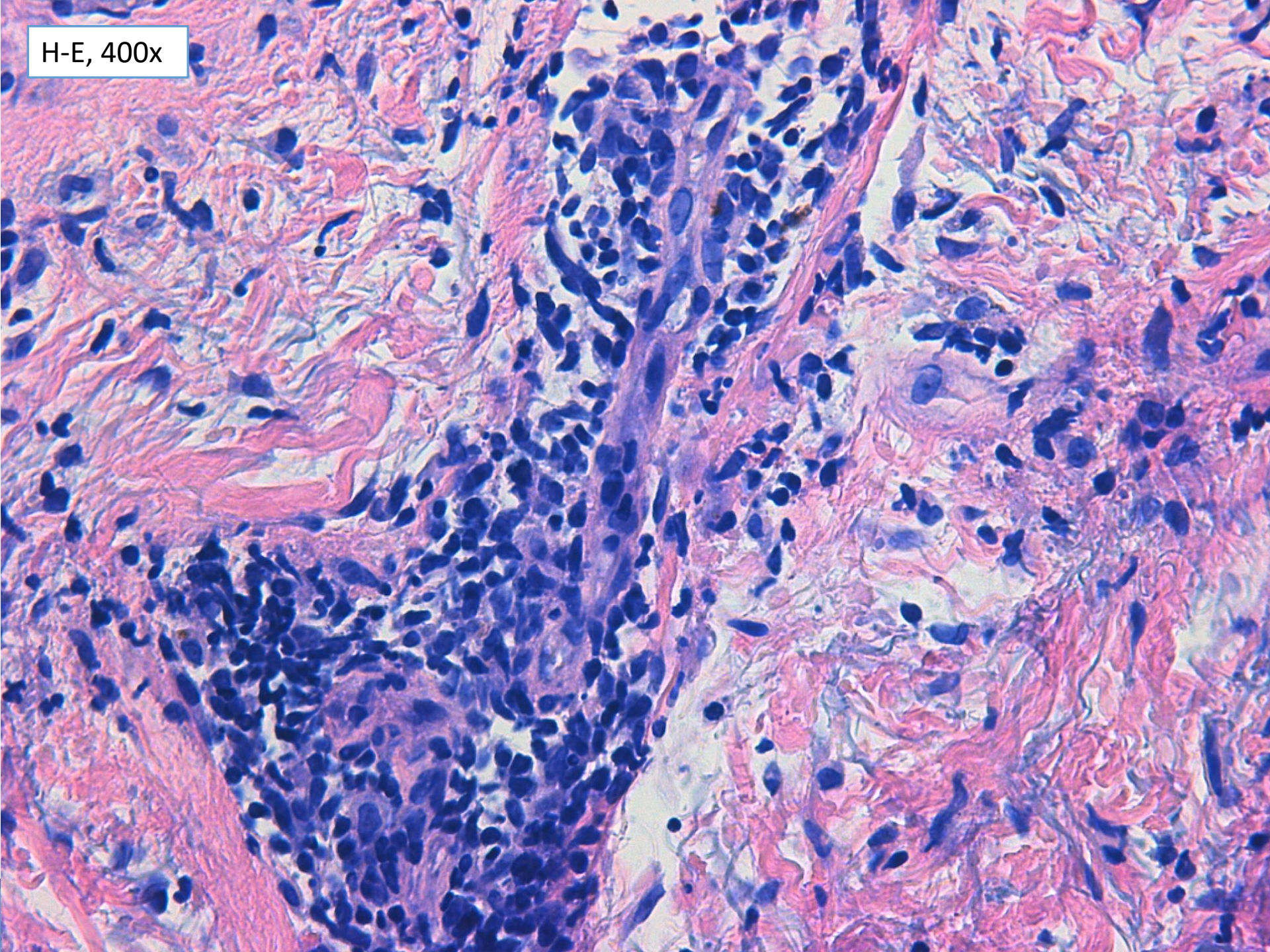
- Hipertenso, dislipémico, DM2
- Miocardiopatía dilatada, enfermedad coronaria, FA, arteriopatía periférica...
- Fumador EPOC
- Enfermedad de Still del adulto diagnosticada a los 18a en tratamiento con tocilizumab semanal y corticoides
- Polimedicado: 26 fármacos

➡ Se toma punch de piel

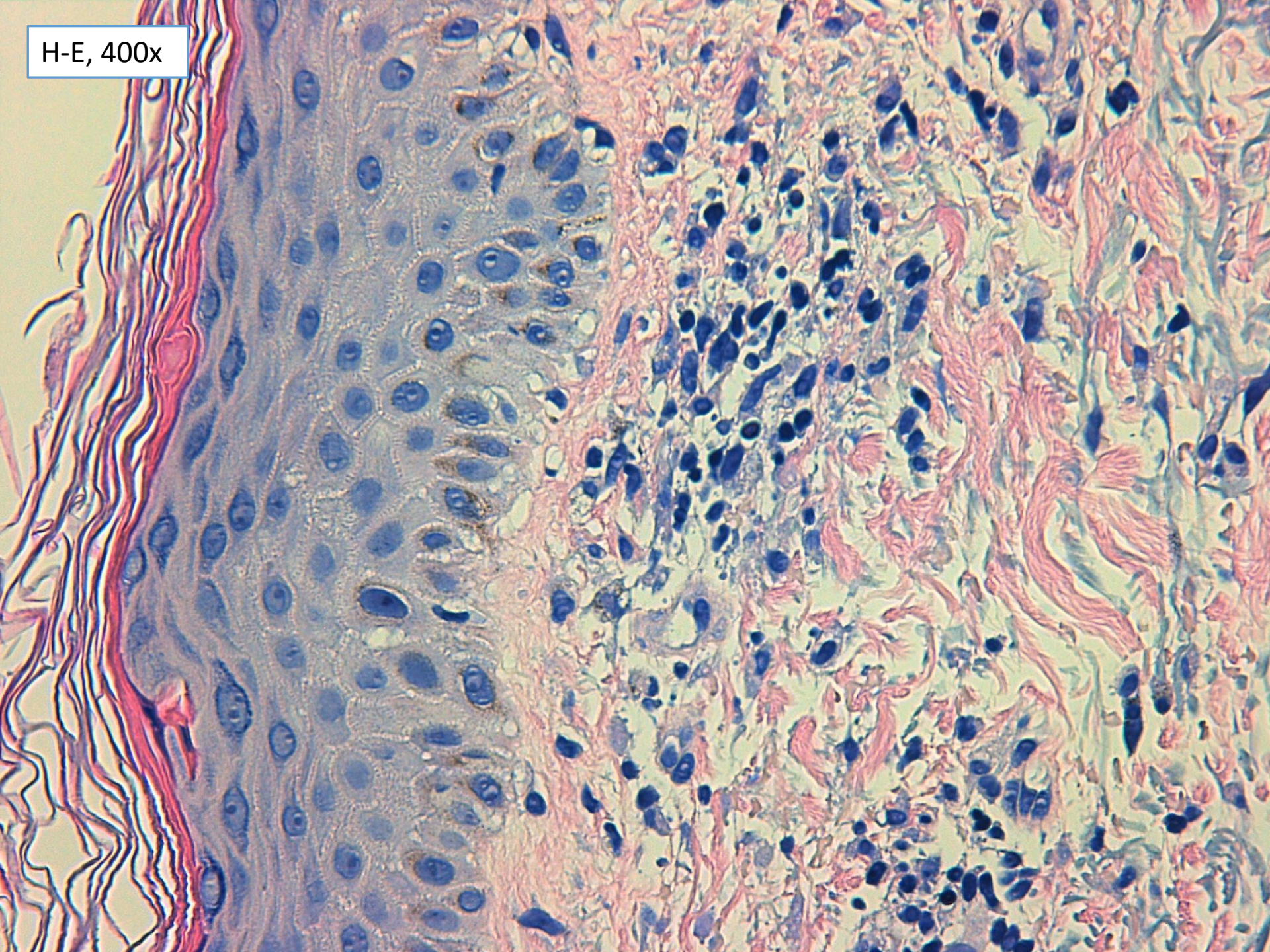
H-E, panorámica

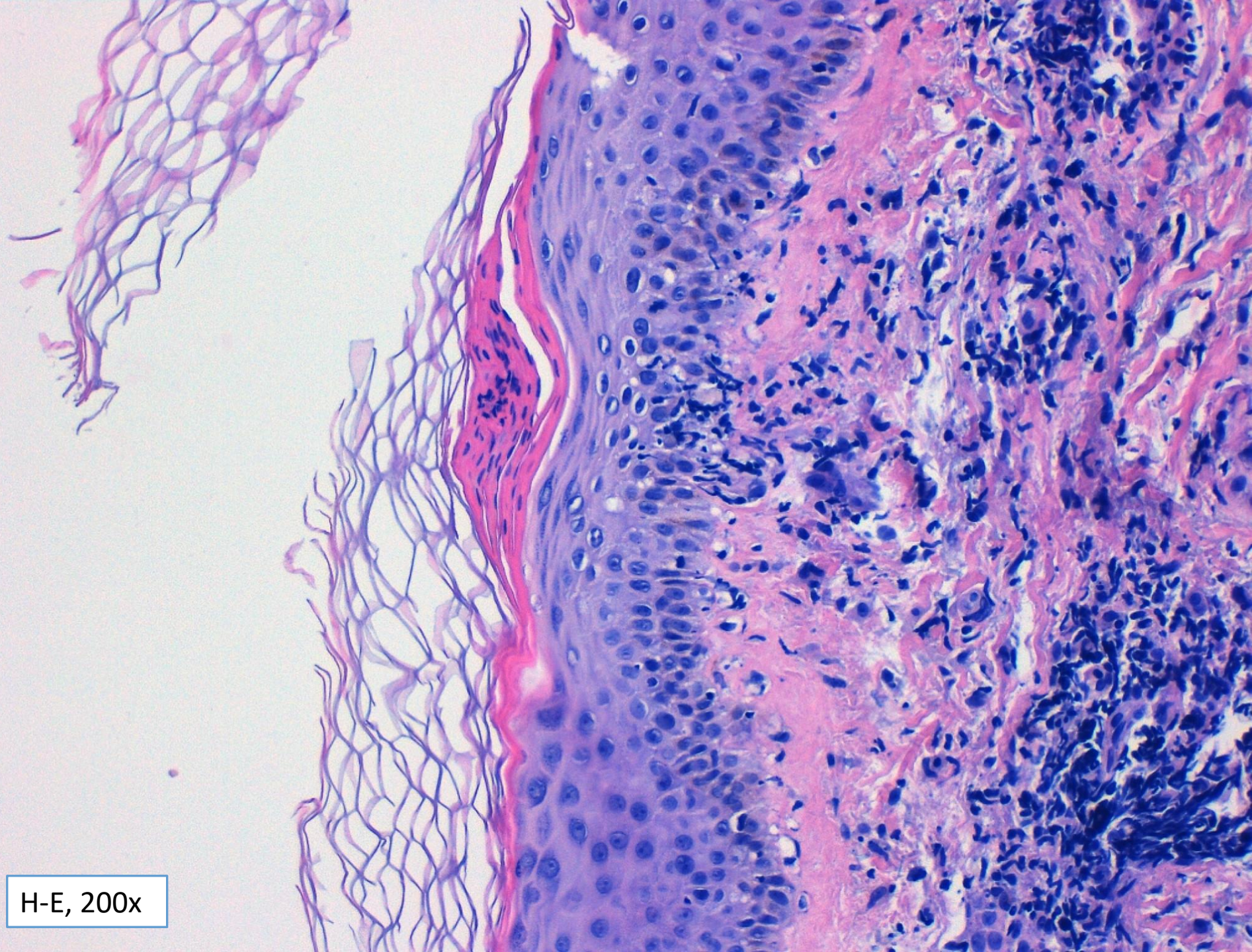


H-E, 400x



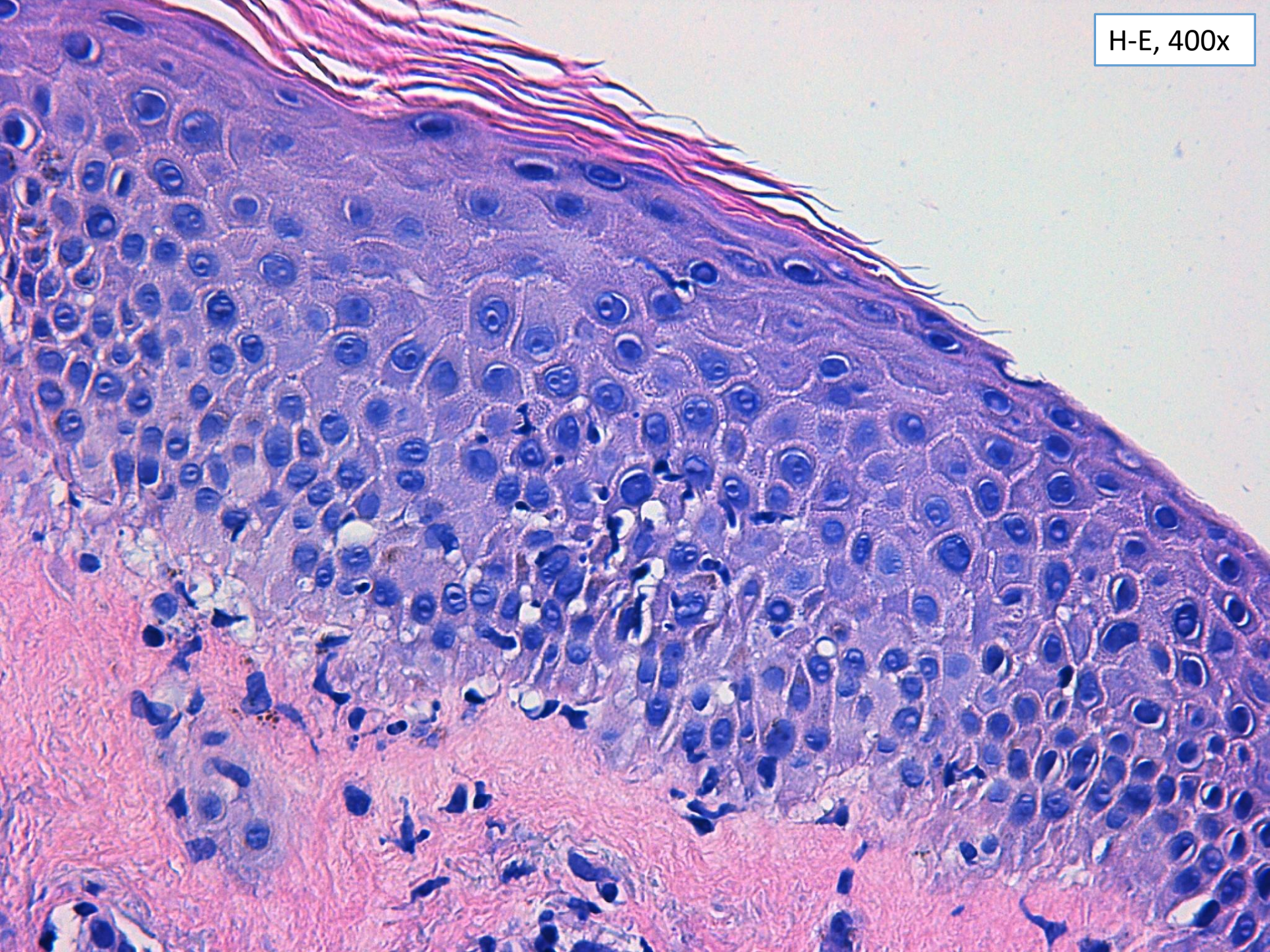
H-E, 400x

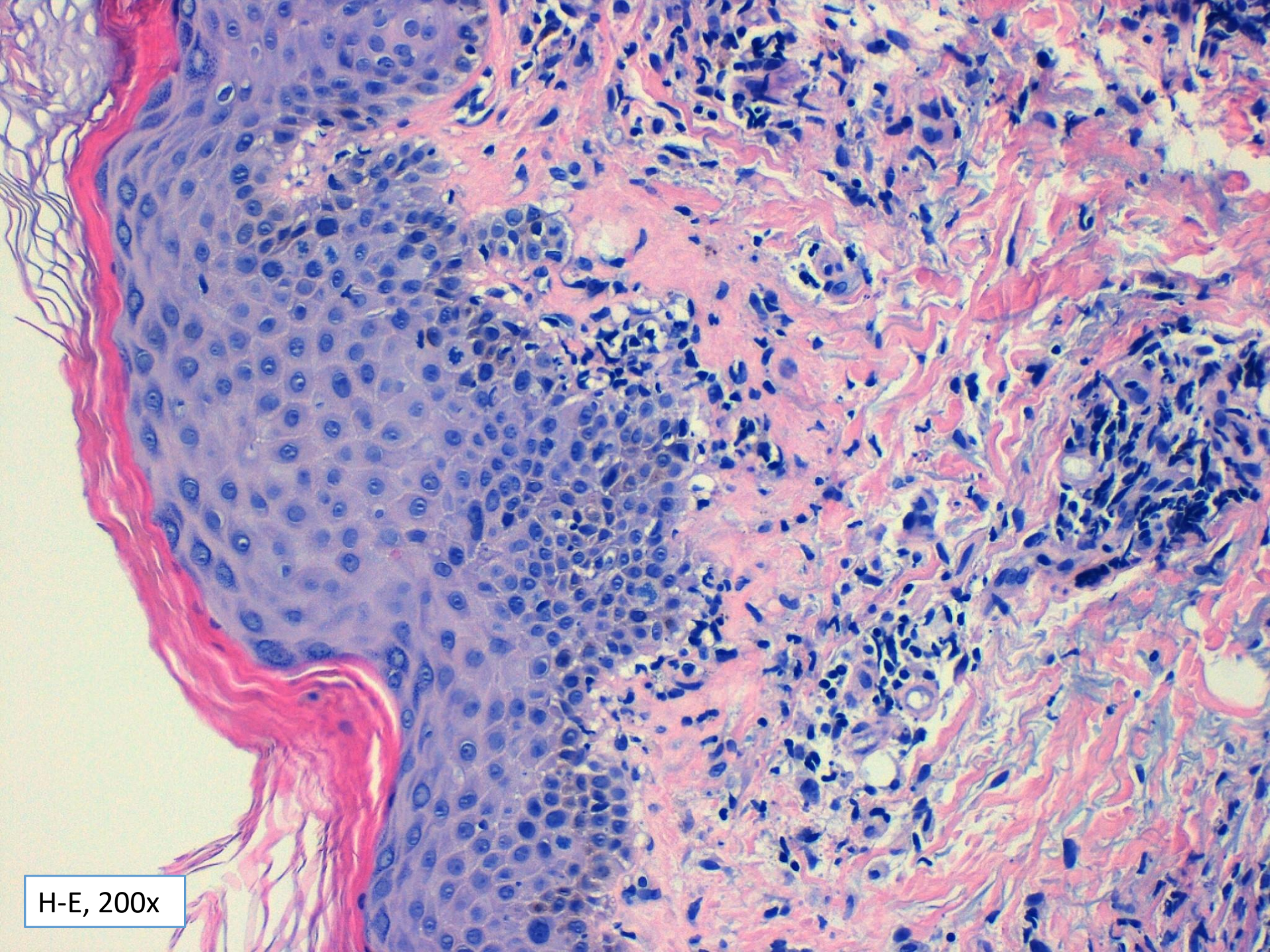




H-E, 200x

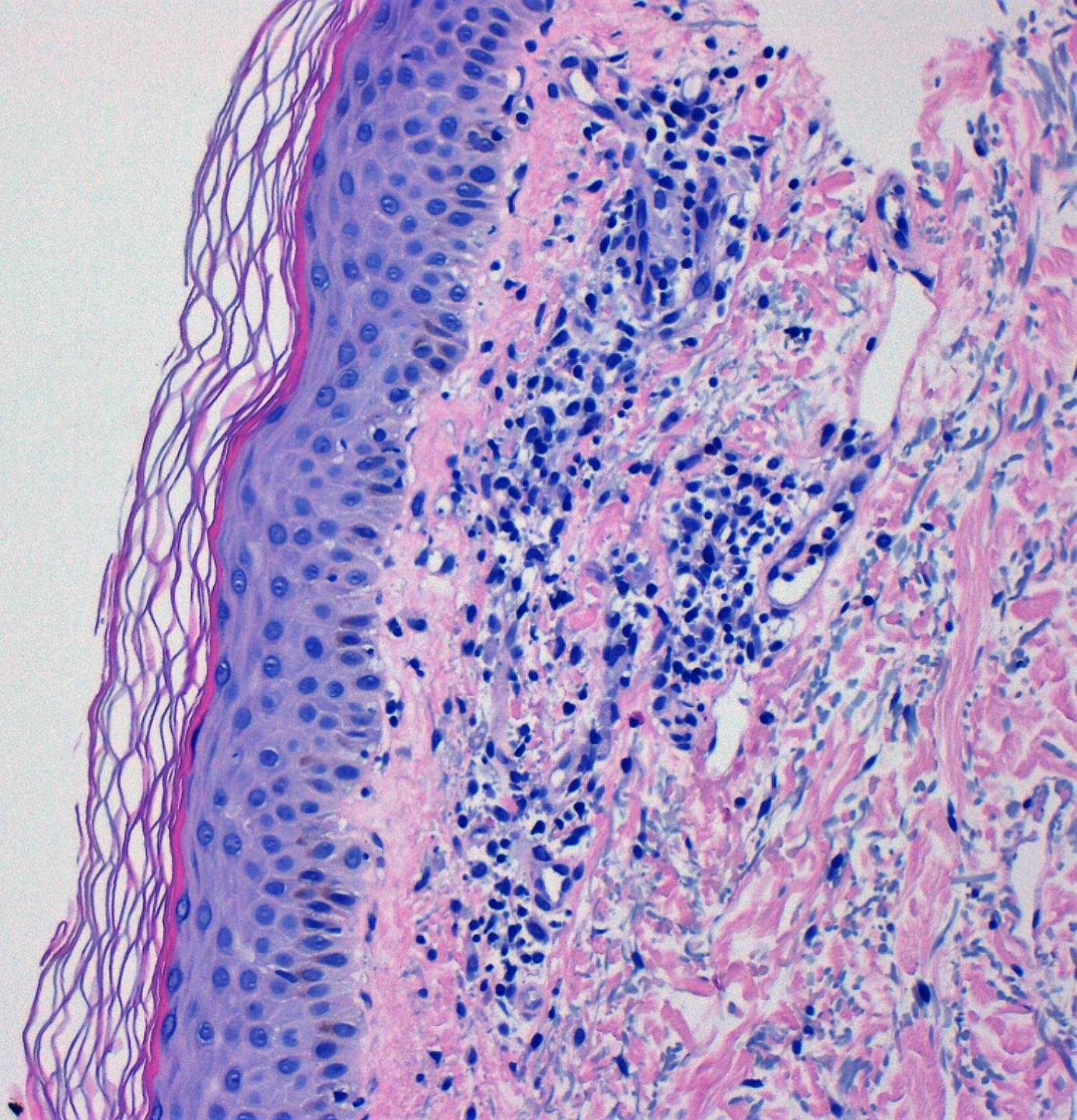
H-E, 400x



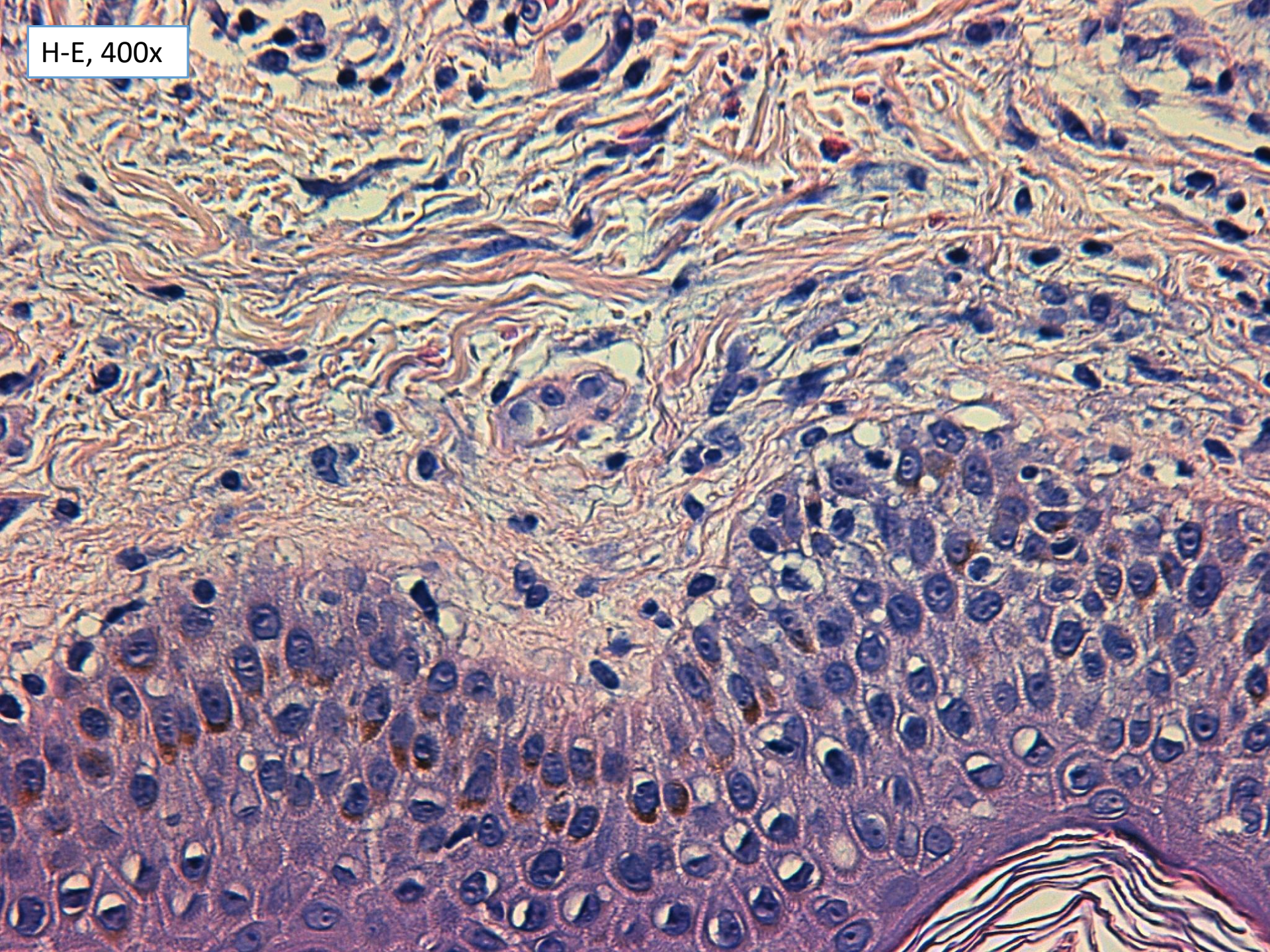


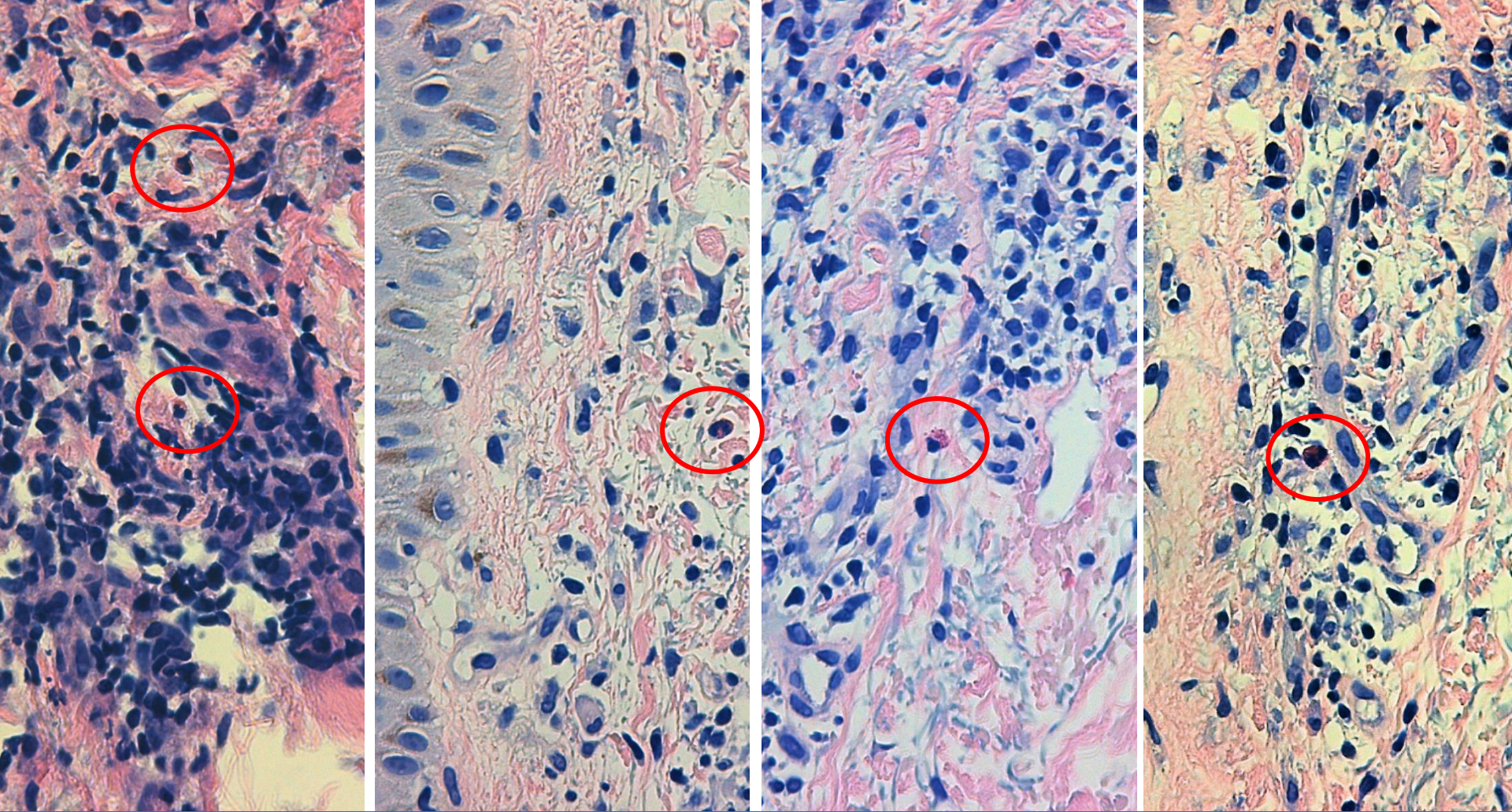
H-E, 200x

H-E, 200x



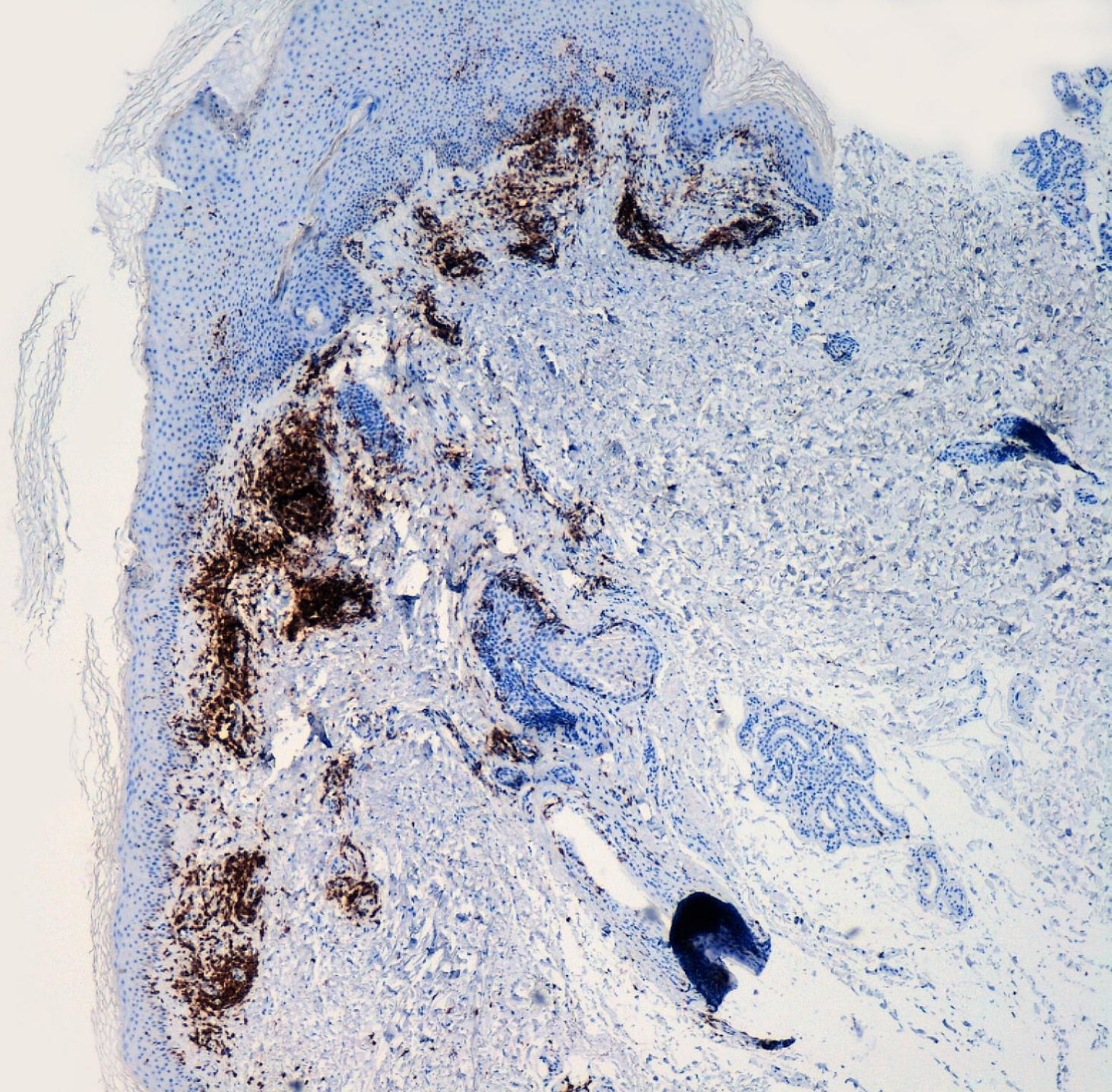
H-E, 400x

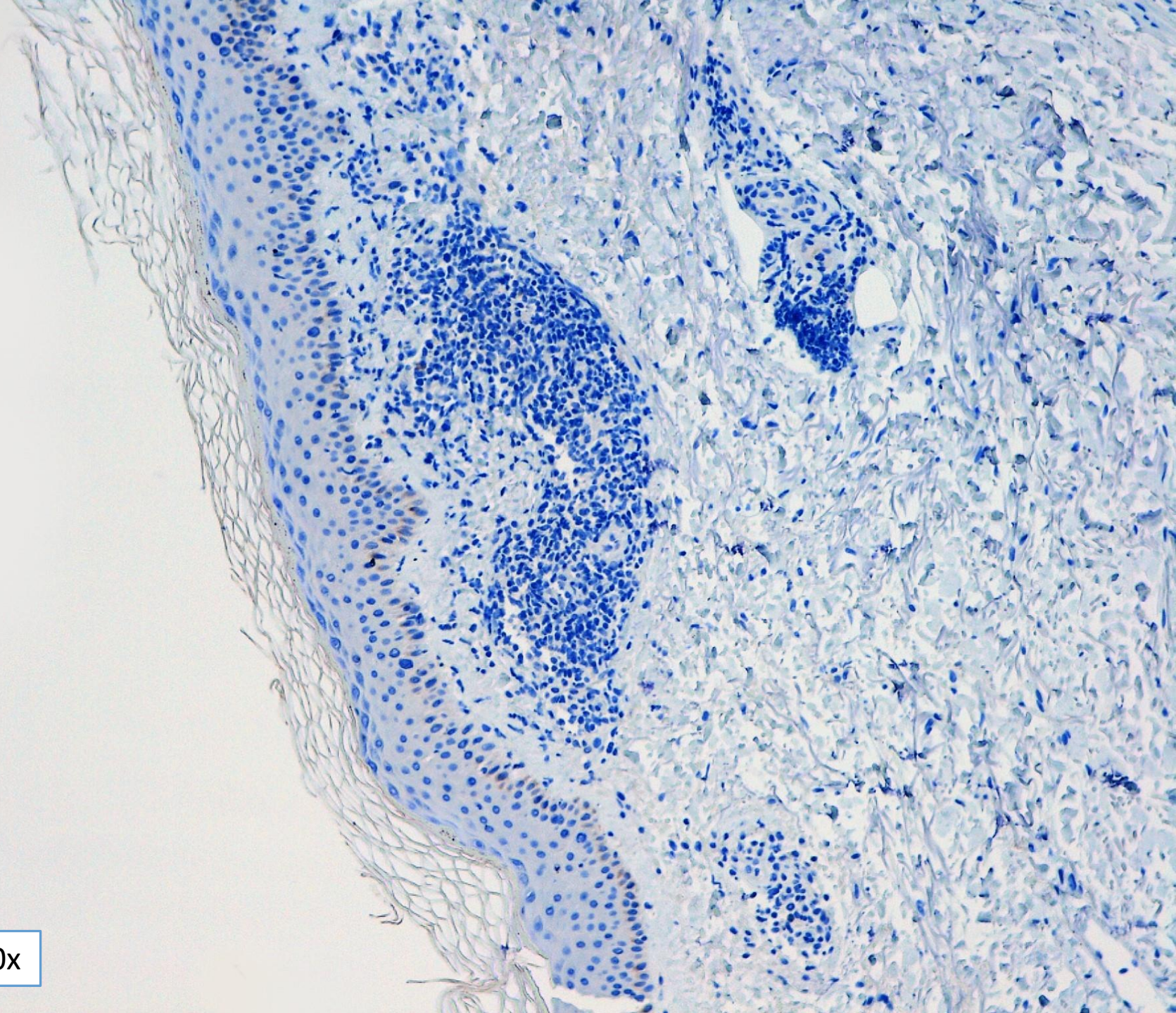




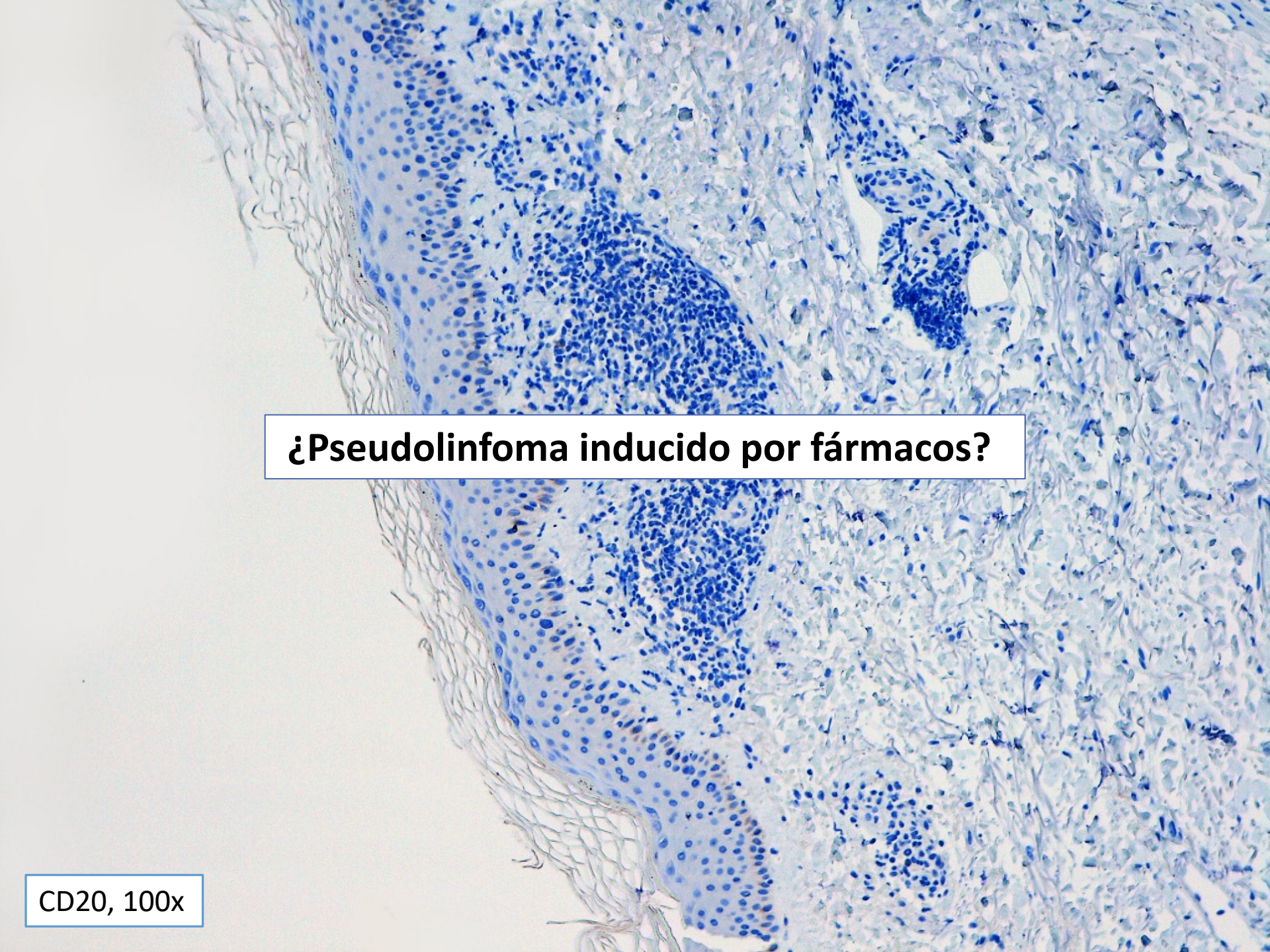
Presencia de eosinófilos en dermis (H-E, 400x)

CD3, 40x





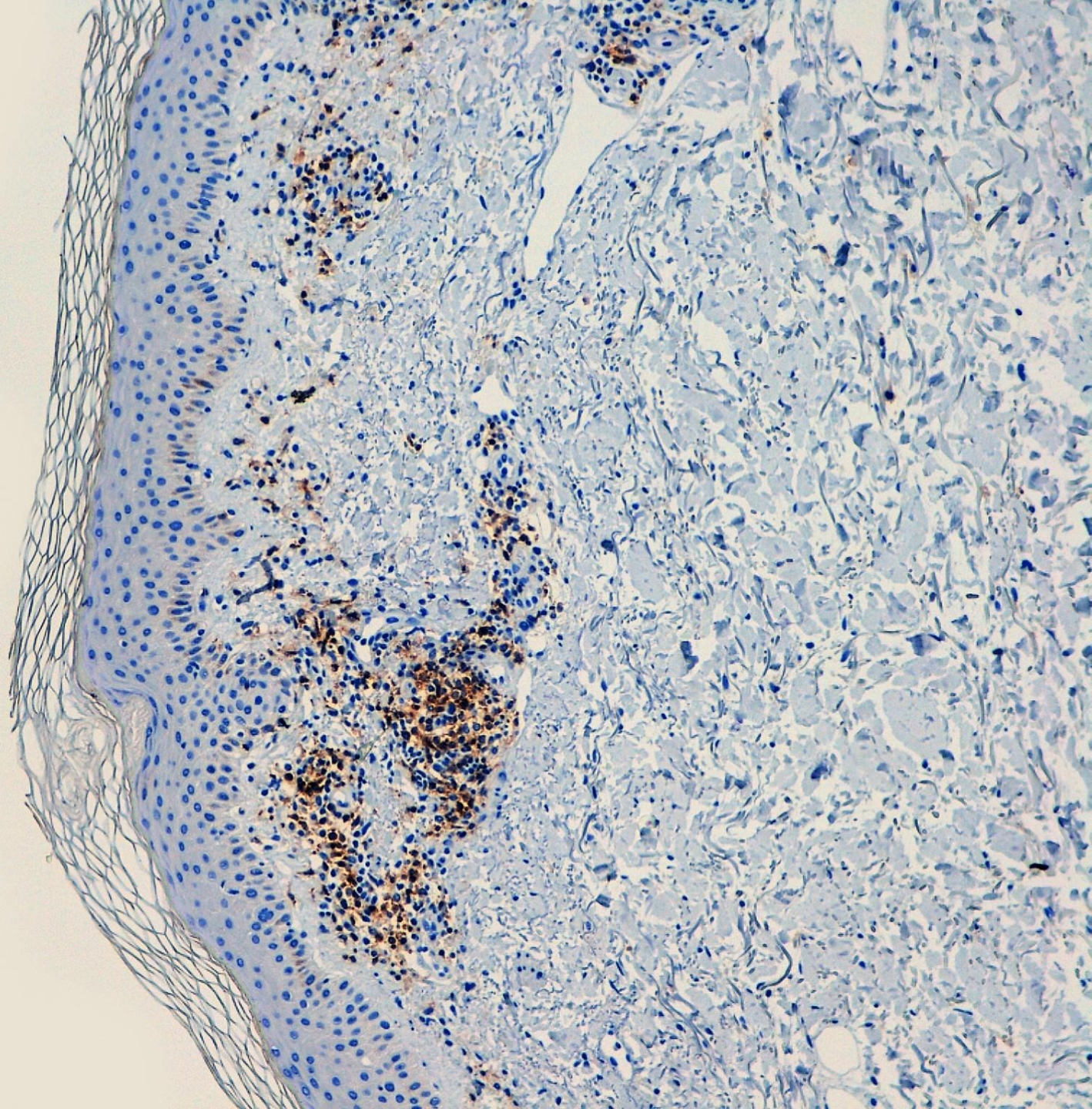
CD20, 100x

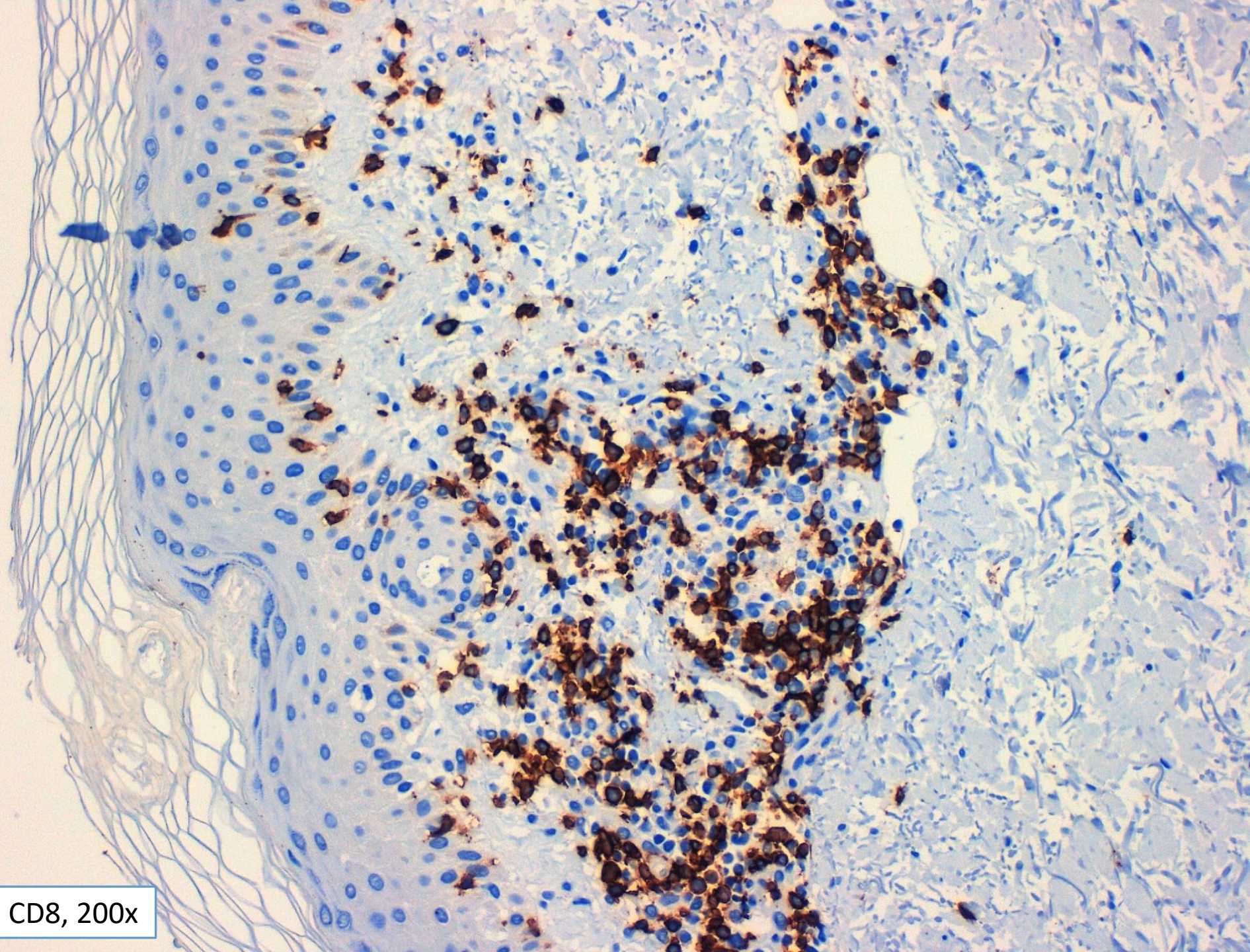


¿Pseudolinfoma inducido por fármacos?

CD20, 100x

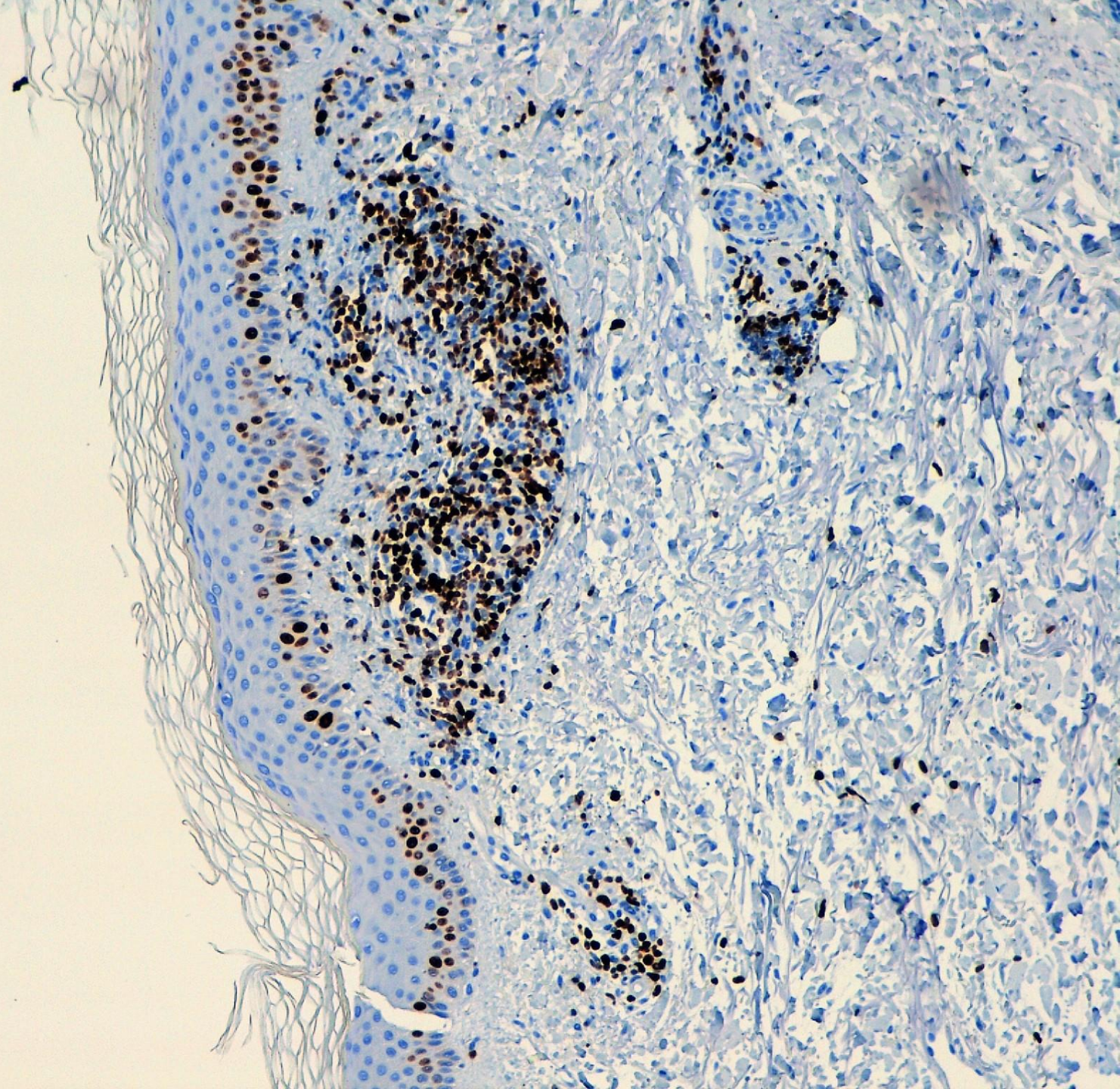
CD4, 100x





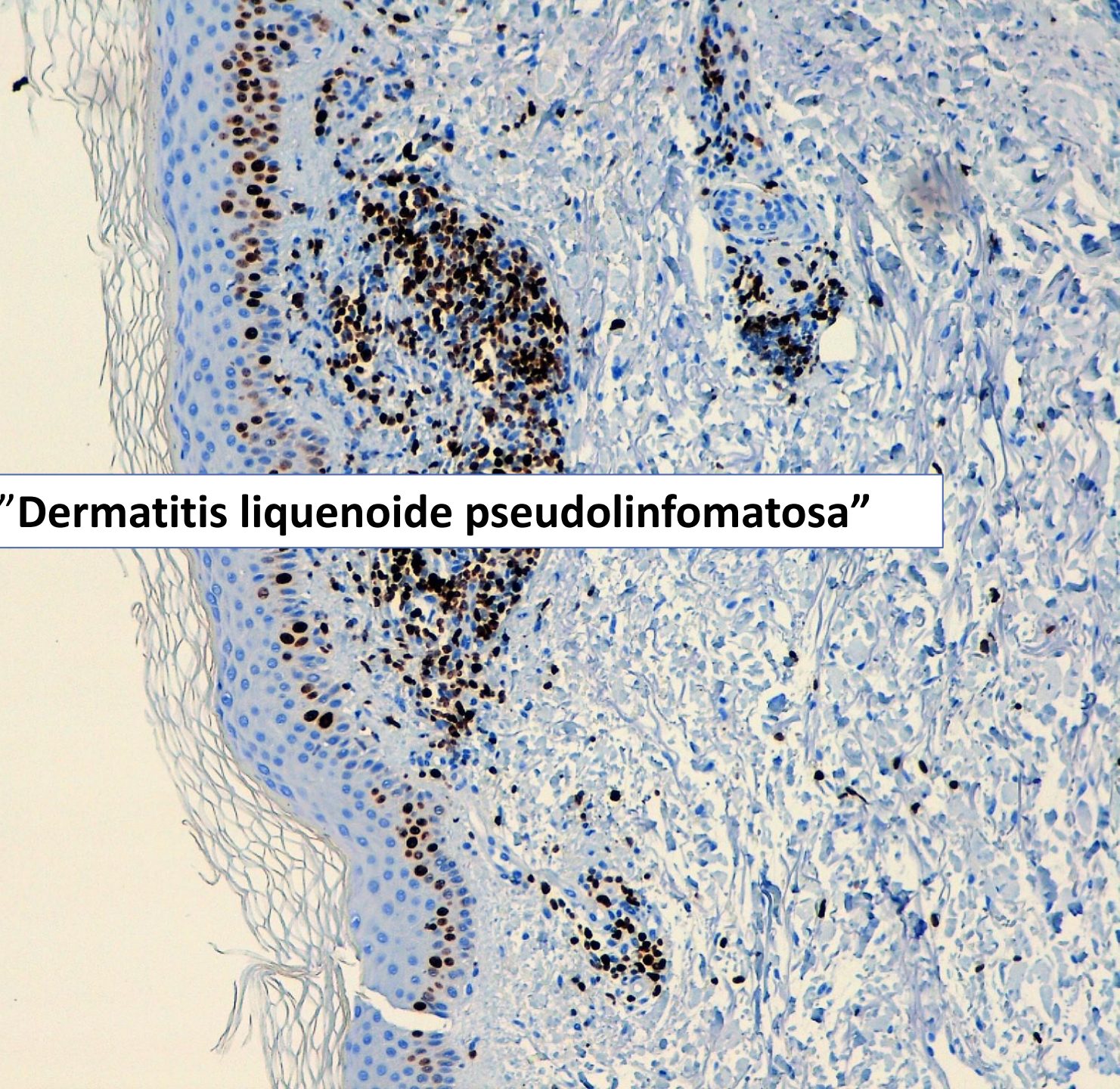
CD8, 200x

Ki 67, 100x



Ki 67, 100x

"Dermatitis liquenoide pseudolinfomatosa"



Alteraciones analíticas

Eosinofilia: 6500 / microL (30%) (n 0-0'5)

Leucocitosis: 20.000 /microL (n 4'5-11)

Trombocitopenia

Na bajo

K alto

GPT 117 (n 5-41) GOT 59 (n 4- 40)

GAMA GT 281 (10- 71)

LDH 466 (135-225)

Fostatasa alcalina 136 (40-130)

Urea y Creatinina altas

Filtrado glomerular 64'89

**Reacción a las
drogas con
eosinofilia y
síntomas
sistémicos
(DRESS)**

Eosinofilia: 6500 / microL (30%) (n 0-0'5)

Leucocitosis: 20.000 /microL (n 4'5-11)

Trombocitopenia

Na bajo

K alto

GPT 117 (n 5-41) GOT 59 (n 4- 40)

GAMA GT 281 (10- 71)

LDH 466 (135-225)

Fostatasa alcalina 136 (40-130)

Urea y Creatinina altas

Filtrado glomerular 64'89

Otros hallazgos

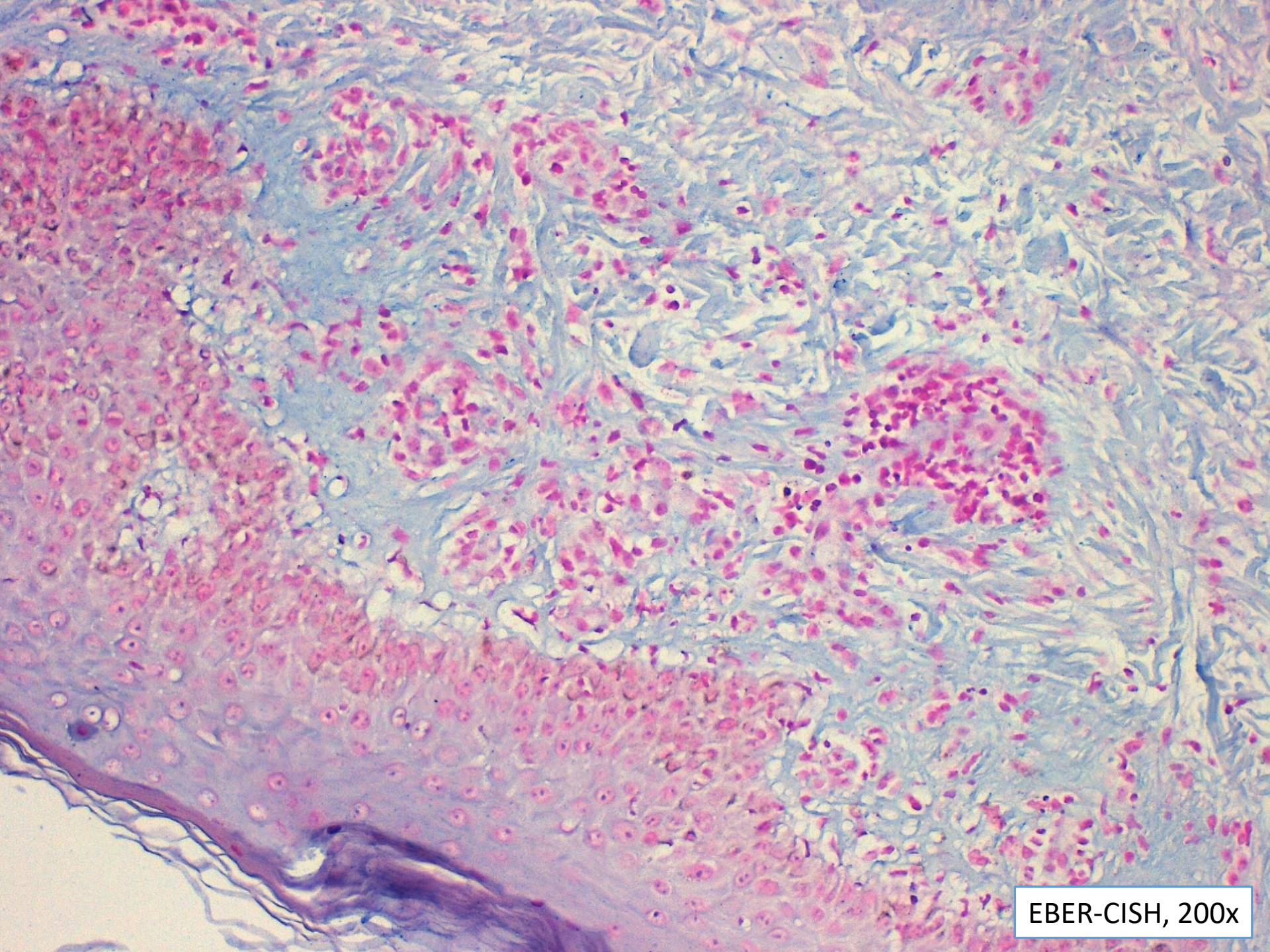
- Sangre periférica: eosinofilia con eosinófilos reactivos y **linfocitos reactivos**. Sin células inmaduras .
- Cultivos (hemo y uro) negativos.
- Ac. Hepatitis negativos, treponema negativo

RegiSCAR Diagnosis Score for DRESS

Features	No	Yes	Unknown
Fever ($\geq 38.5^{\circ}\text{C}$)	-1	0	-1
Enlarged lymph nodes (≥ 2 sites, ≥ 1 cm)	0	1	0
Atypical lymphocytes	0	1	0
Eosinophilia	0		0
700-1499 or 10%-19.9%		1	
≥ 1500 or $\geq 20\%$		2	
Skin rash	0		0
Extent $> 50\%$	0	1	0
At least 2: edema, infiltration, purpura, scaling	-1	1	0
Biopsy suggesting DRESS	-1	0	0
Internal Organ Involvement	0		0
One		1	
Two or more		2	
Resolution in more than 15 days	-1	0	-1
At least 3 biological inv done and negative to exclude alternative diagnosis	0	1	0
Final score: < 2 = no; 2-3 = possible; 4-5 = probable; > 5 = definite			

Bocquet et al	RegiSCAR	J-SCAR
Erupción cutánea relacionada a fármacos*	Erupción cutánea aguda*	Erupción maculopapular desarrollada en más de 3 semanas después de comenzar el tratamiento con algún fármaco
Anormalidades hematológicas*: Eosinófilos $\geq 1,5 \times 10^9/L$; Linfocitos atípicos	Hospitalización*	Síntomas clínicos persistentes después de la discontinuación del fármaco causal
Involucro Sistémico*: Adenopatías ≥ 2 cm de diámetro; Hepatitis con elevación de transaminasas ≥ 2 veces lo normal; Nefritis intersticial; Neumonitis Intersticial; Miocarditis	Sospecha de reacción causada por fármacos* Fiebre $> 38^\circ C^{**}$ Crecimiento de ganglios linfáticos en ≥ 2 sitios** Involucro de ≥ 1 órgano interno** Anormalidades hematológicas**: Linfocitosis o linfopenia; Eosinofilia; Trombocitopenia	Fiebre $> 38^\circ C$ Anormalidades hepáticas (ALT > 100 U/L) o afectación de otros órganos Anormalidades leucocitarias: Leucocitosis ($> 11 \times 10^9/L$); Linfocitos atípicos ($> 5\%$); Eosinofilia ($> 1,5 \times 10^9/L$) Linfadenopatías Reactivación del Herpesvirus-6

Bocquet et al: *Los 3 criterios son necesarios para el diagnóstico. RegiSCAR: *Criterios necesarios para el diagnóstico, **3 de los 4 criterios son necesarios para el diagnóstico. J-SCAR: El Síndrome de DRESS clásico se define por la presencia de los 7 criterios, el Síndrome de DRESS atípico se define por la presencia de los primeros 5 criterios. Basada en Husain Z, Reddy BY, Schwartz RA. DRESS syndrome: Part I. Clinical perspectives. J Am Acad Dermatol 2013; 68: 1-14.



EBER-CISH, 200x

Diagnóstico

Total Score: $-1+1+2+1+2+1= 6$ (definitivo)

“Dermatitis liquenoide y pseudolinfomatosa compatible con DRESS”

Evolución

- Se inició tratamiento con **corticoides** y antihistamínicos desde llegada
- Se nota mejoría clínica tras **retirada de rivaroxabán**. Se retira amitriptilina por prudencia también. **Alta a las 2 semanas**.

Presentación del Caso 2

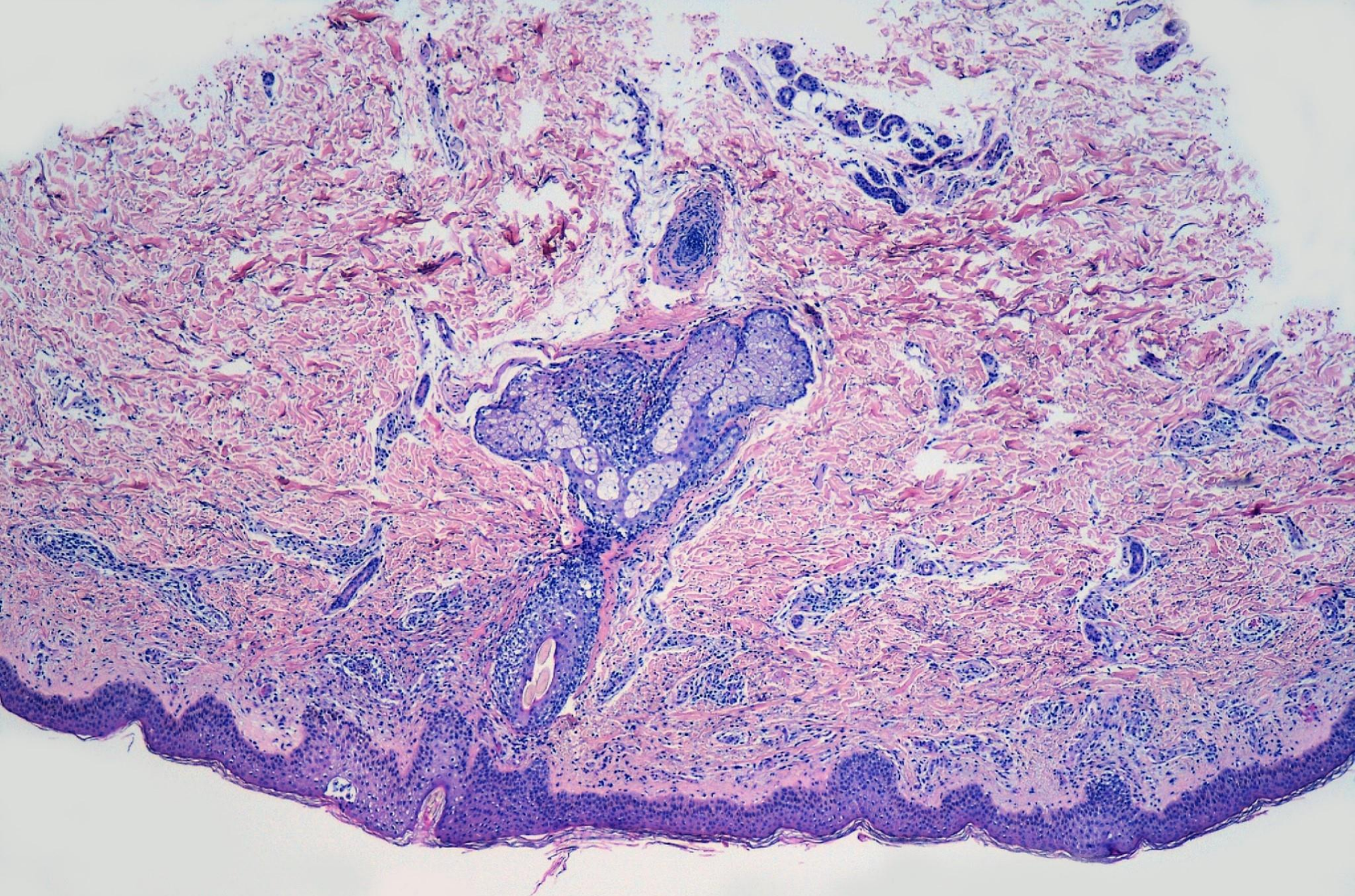
Paciente de 48 años que ingresa de urgencia por:

Cuadro de **exantema pruriginoso generalizado** con micropápulas confluyentes de 3 días de evolución y **fiebre elevada**. Refiere cuadro similar una semana antes de menor intensidad. **Lo relaciona** con toma de **carbamazepina** para neuralgia del trigémino.

Antecedentes

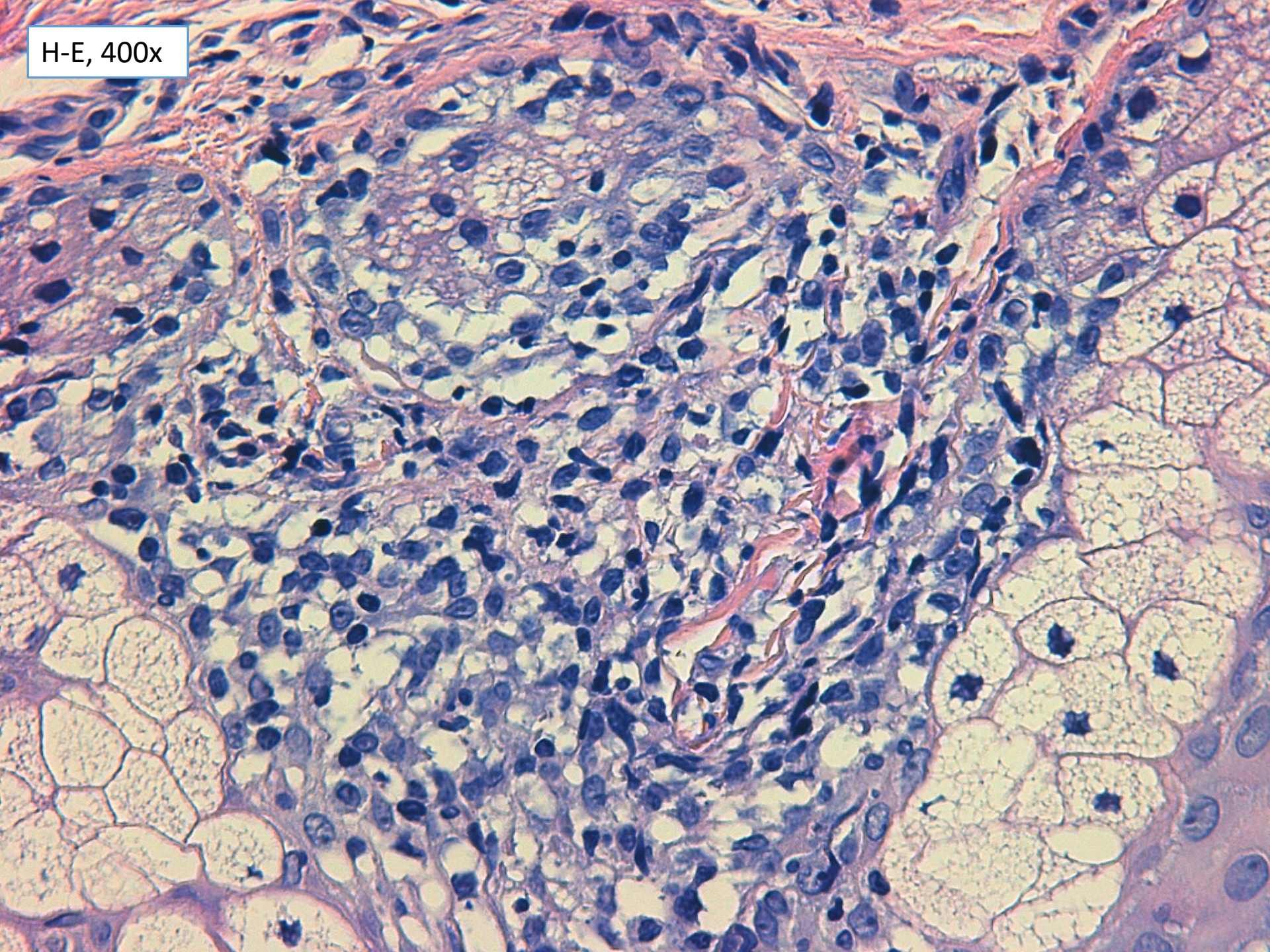
- Sin otros antecedentes de interés. No AMC.
- Otros Fármacos: antihistamínicos

→ Se toma punch de piel

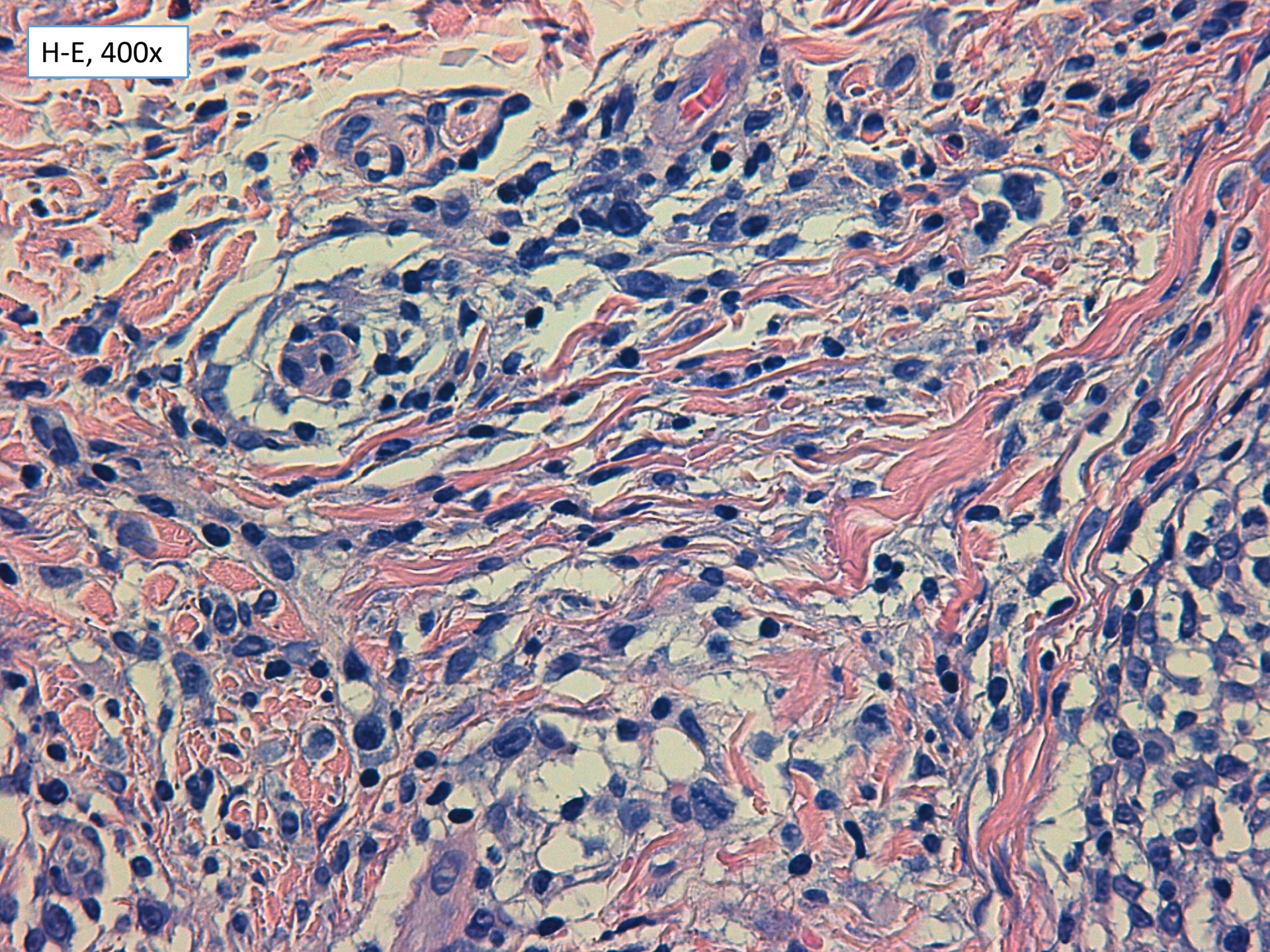


H-E, panorámica

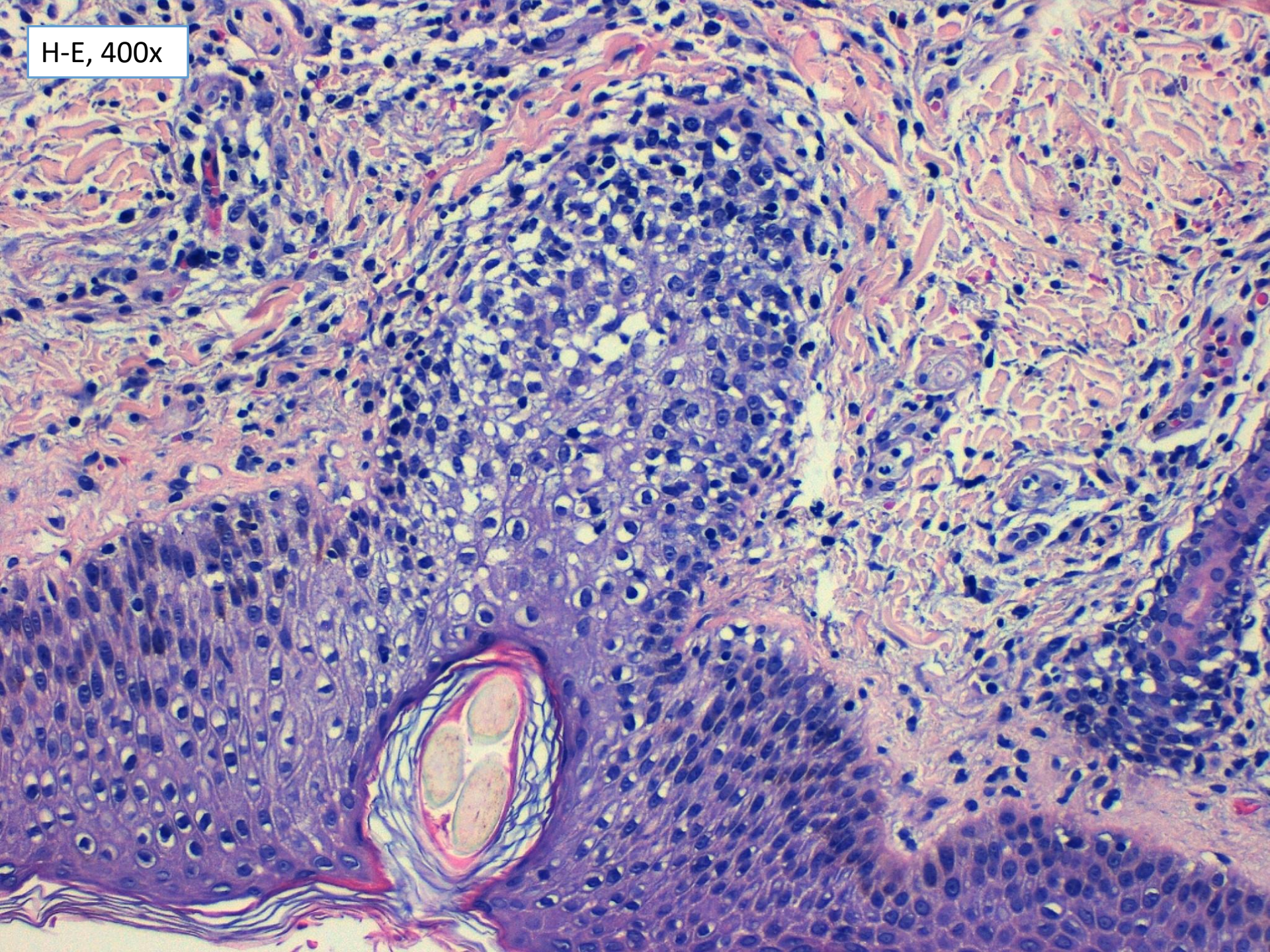
H-E, 400x



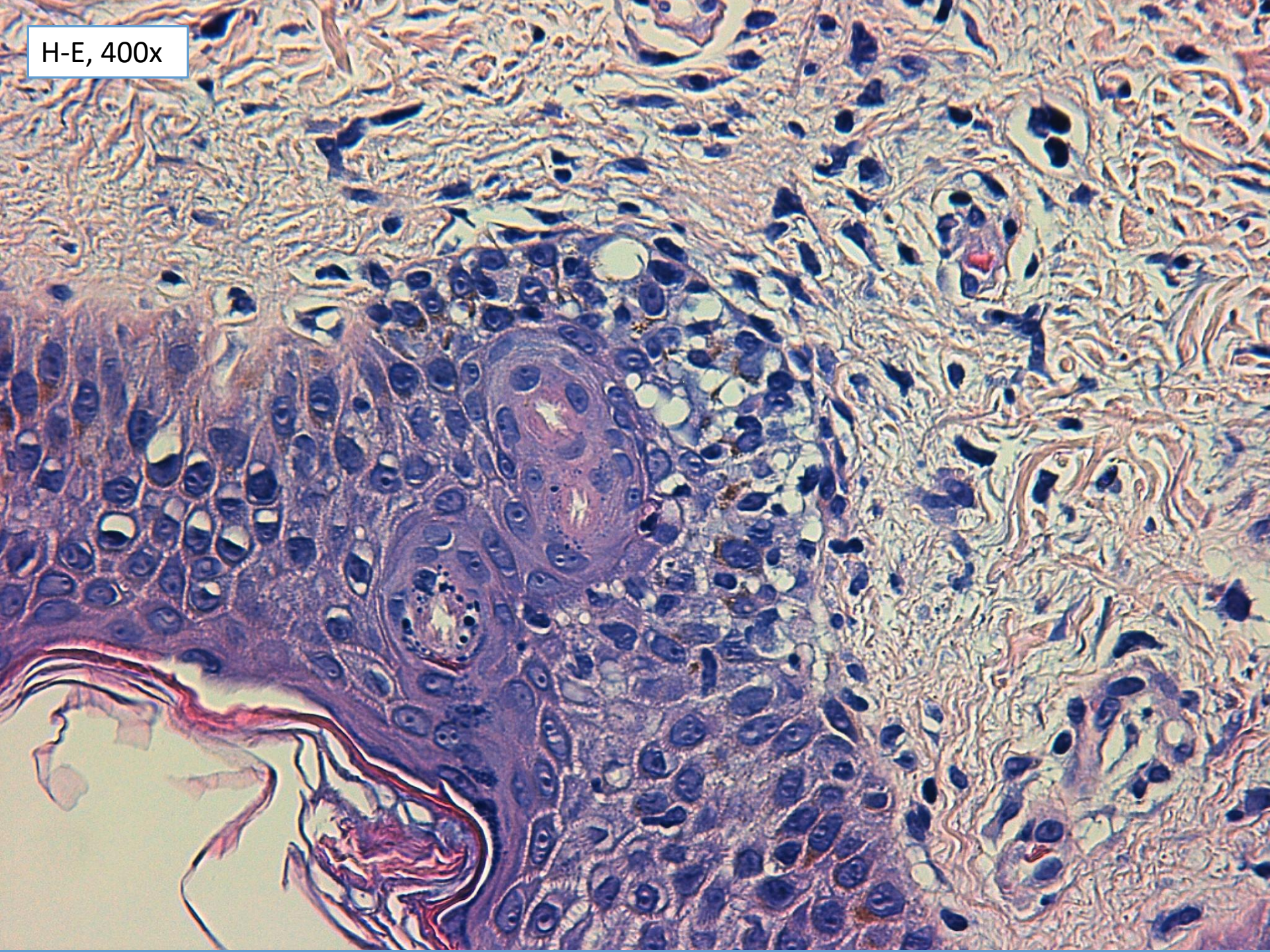
H-E, 400x

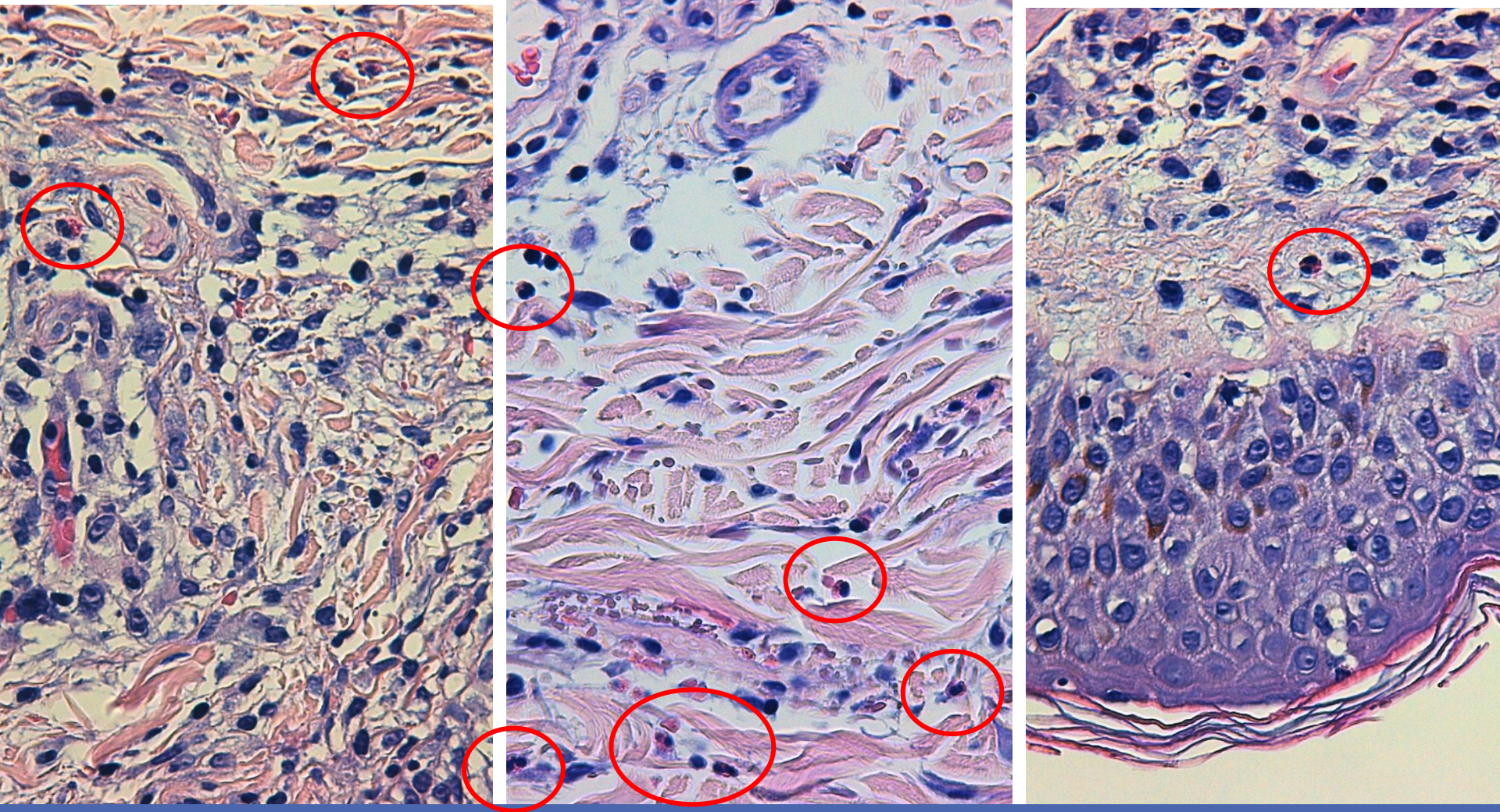


H-E, 400x

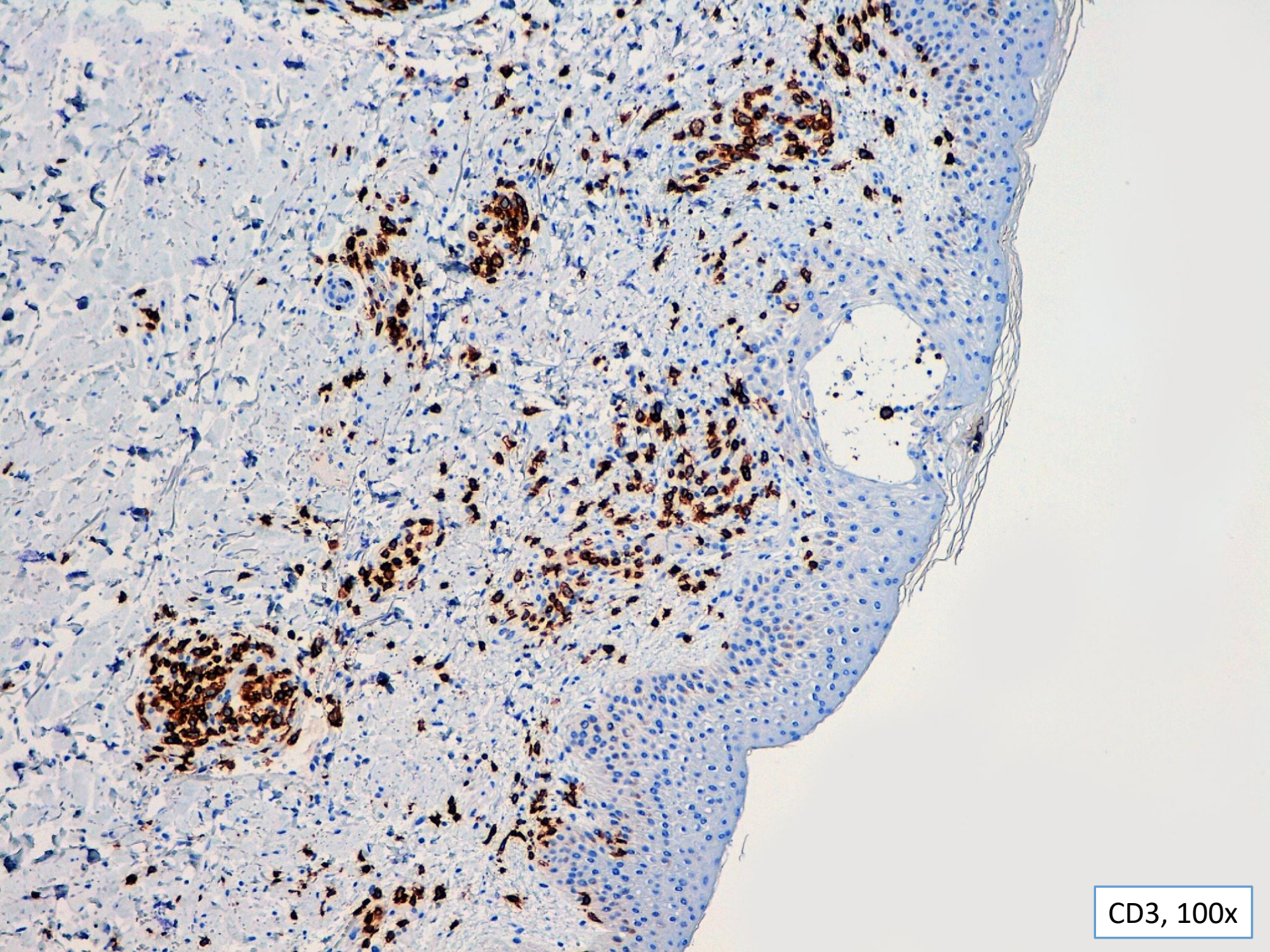


H-E, 400x

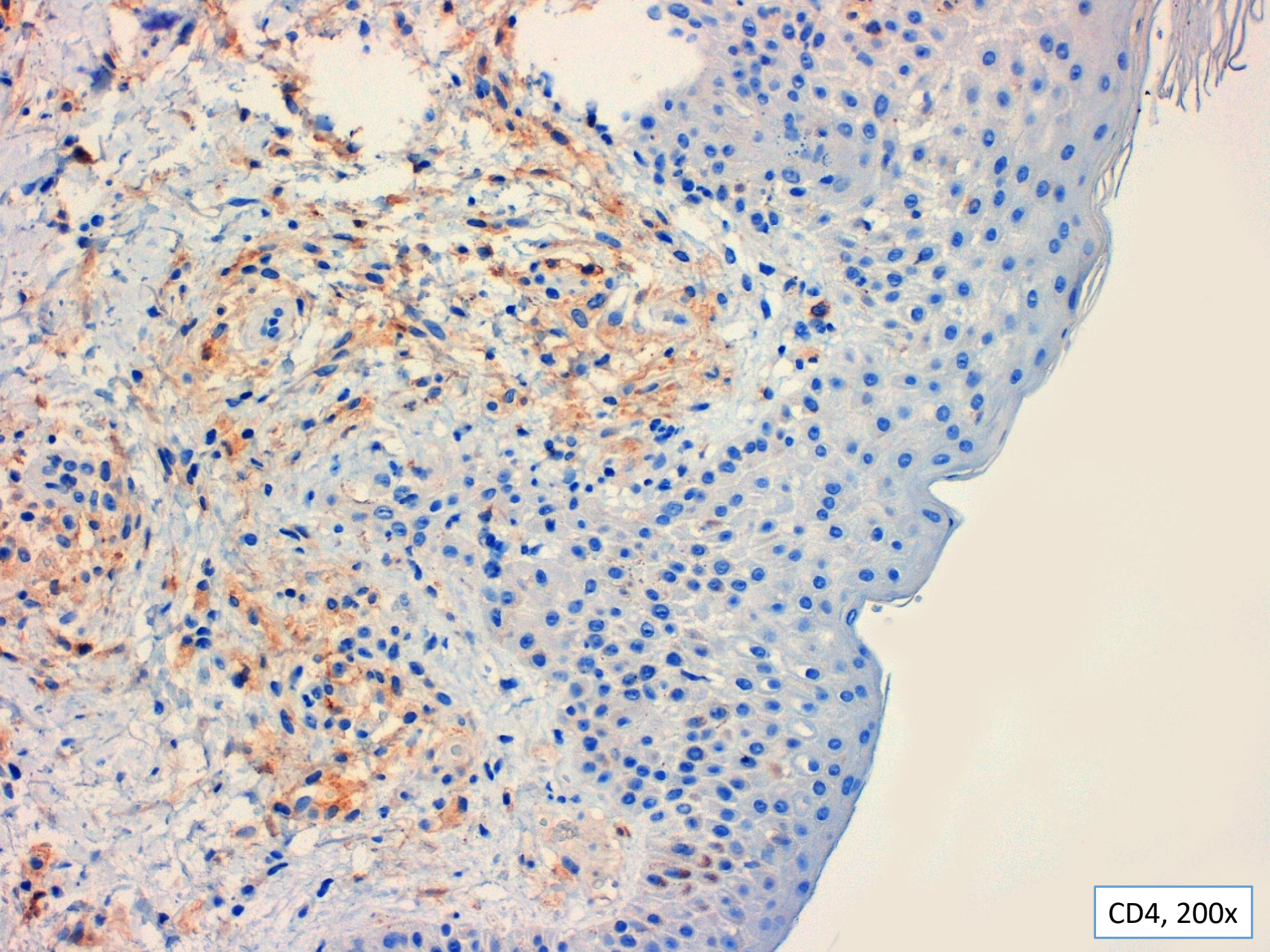




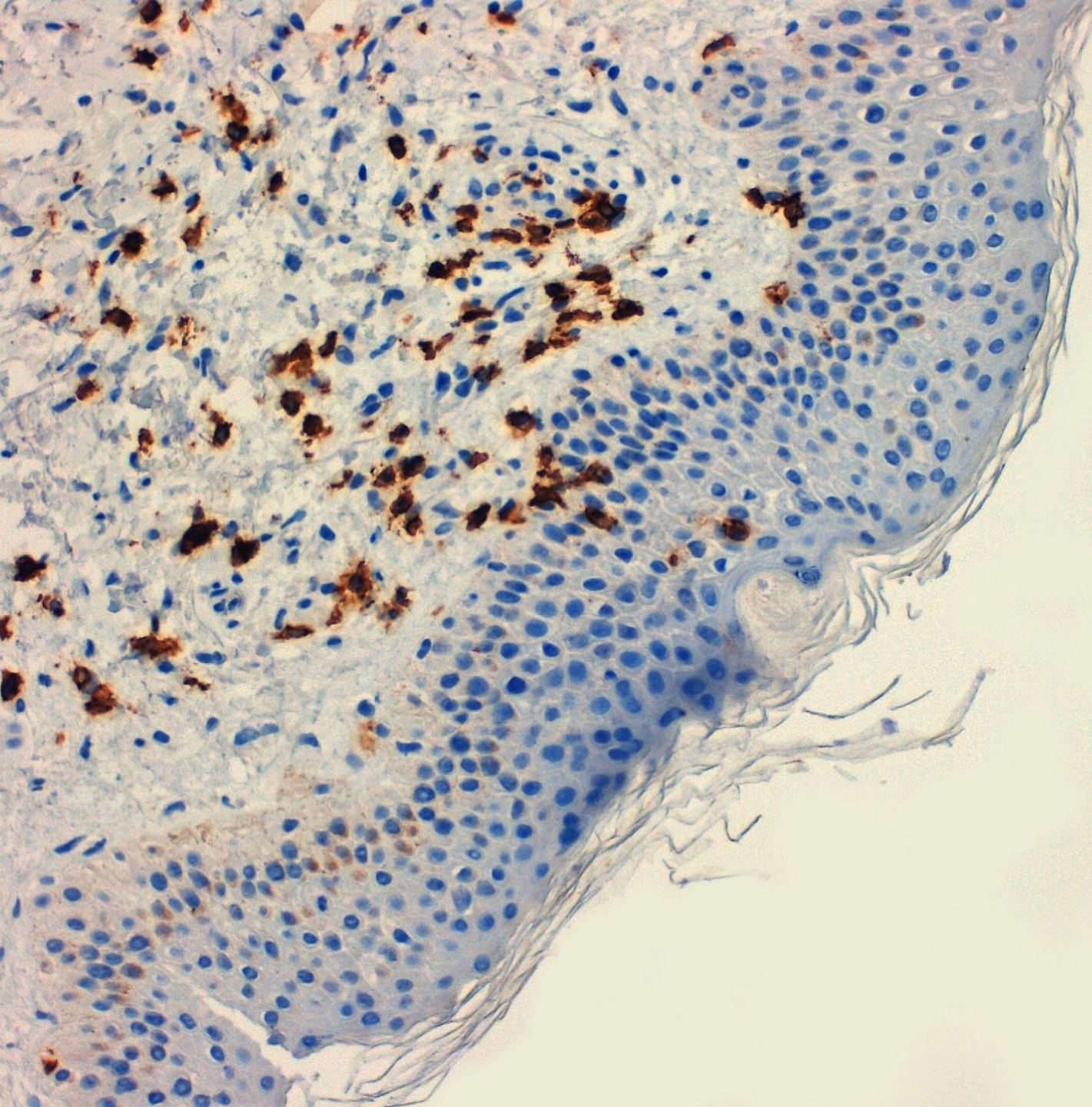
Presencia de eosinófilos en dermis (H-E, 400x)



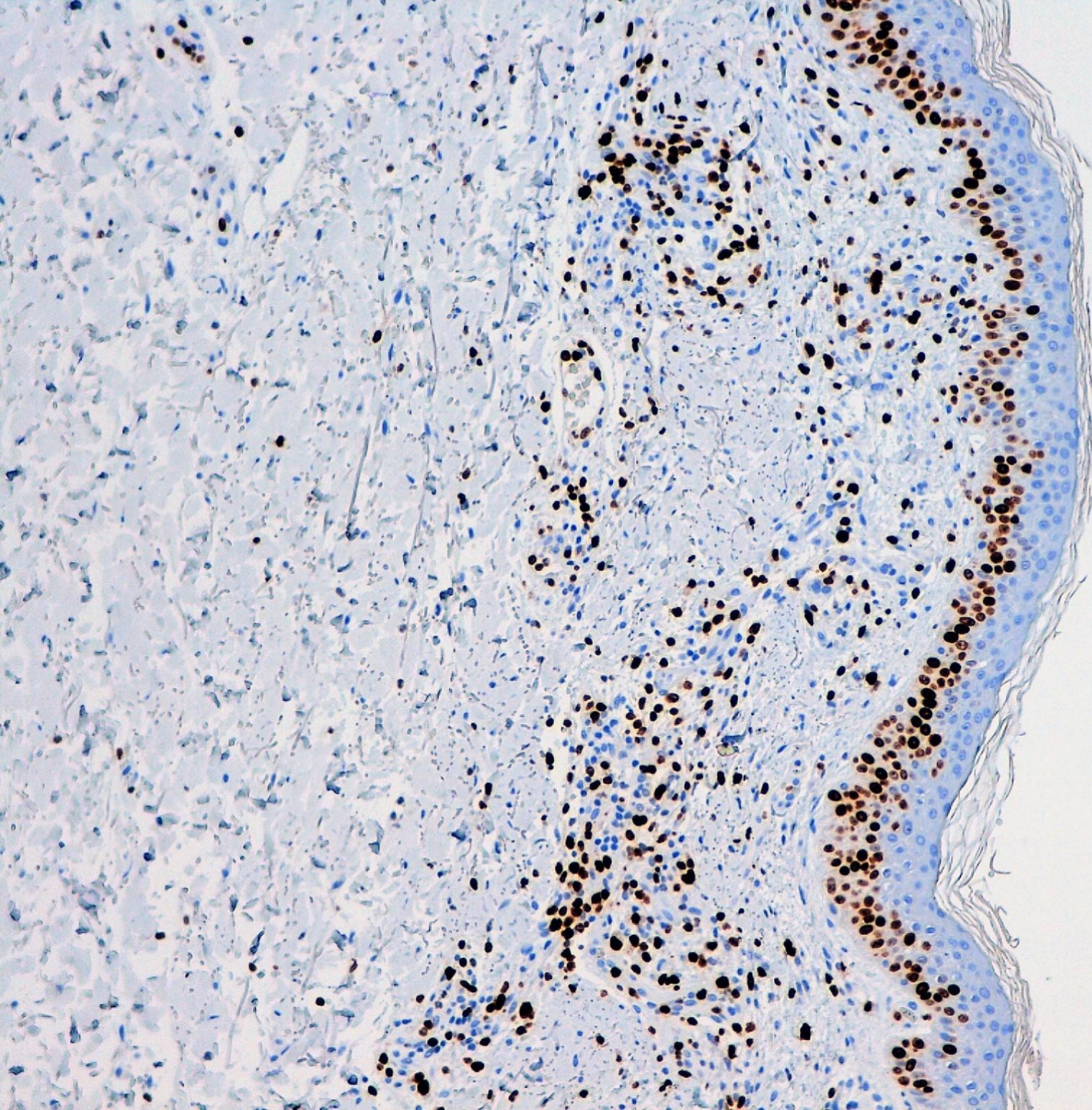
CD3, 100x



CD4, 200x



CD8, 200x



Ki67, 100x

Alteraciones analíticas

Leucocitos y eosinófilos normales

Linfopenia 560 /microL (n 1-4)

Trombocitosis

GPT 236 (n 5-41)

GOT 186 (n 4- 40)

LDH 434 (135-225)

Creatinina normal

Potasio elevado y Sodio bajo

Amilasa normal

Otros hallazgos

- Ac Hepatitis A, B, C, treponemas, autoinmunidad negativos
- Hemocultivo negativo

RegiSCAR Diagnosis Score for DRESS

Features	No	Yes	Unknown
Fever ($\geq 38.5^{\circ}\text{C}$)	-1	0	-1
Enlarged lymph nodes (≥ 2 sites, ≥ 1 cm)	0	1	0
Atypical lymphocytes	0	1	0
Eosinophilia	0		0
700-1499 or 10%-19.9%		1	
≥ 1500 or $\geq 20\%$		2	
Skin rash	0		0
Extent $>50\%$	0	1	0
At least 2: edema, infiltration, purpura, scaling	-1	1	0
Biopsy suggesting DRESS	-1	0	0
Internal Organ Involvement	0		0
One		1	
Two or more		2	
Resolution in more than 15 days	-1	0	-1
At least 3 biological inv done and negative to exclude alternative diagnosis	0	1	0
Final score: <2 = no; $2-3$ = possible; $4-5$ = probable; >5 = definite			

Diagnóstico y Evolución

Score: 3 (posible)

“Pseudolinfoma T secundario a carbamazepina”



Tratamiento con corticoides desde llegada. Se suspende carbamazepina . Alta a los 8 días.

Tabla Resumen hallazgos clínicos	Caso 1	Caso 2	Behera SK. et al. (Revisión)	Ortonne N. et al (50 casos)
Fiebre	No	Sí	90-100%	
Adenopatías	No descritas	No descritas	70-75	
Atipia linfocítica en s.p	Sí	Sí		28%
Eosinofilia	Sí, severa	No	25%	89%
Linfopenia o linfocitosis	No	Sí, linfopenia	(Anomalías hematológicas) 23-50%	
trombocitopenia	Sí	No, trombocitosis		
<i>Rash</i> (maculopapular/eritodermia)	Sí	Sí	87-90%	
Pústulas	No	Sí		39%
Edema facial	Sí	No	25%	
Afectación hepática	Sí	Sí	50-60%	72%
Otros órganos	Sí, riñón	No	11%	44%
Tiempo de resolución	15 días	8 días	>15 días (Walsh S. et al)	
Defunción	No	No	15%	
Score total	6 probable	3 posible		-

Tabla Hallazgos inmunohistoquímicos		Caso 1	Caso 2	Chi MH. Et al (32 casos)	Ortonne N. et al.(50 casos)
Hallazgos histológicos en H-E	Disqueratosis	Sí	Muy focal	97%: Se relaciona con afectación renal	
	Queratinocitos apoptóticos	Sí	No observados		60%
	Vacuolización	Sí	Sí	91%	
	Espongiosis en epidermis	Sí	Leve	78%	
	Infiltrado linfocítico perivascular	Sí	Sí	97%	
	Implicación de anejos	No observada	Sí		Frecuente
	Linfocitos atípicos	Sí	Sí		28%
	Eosinófilos	Sí	Sí	72%	20%
	Pústulas subcórneas		Sí		18%
CD4 intraepidém.		Negativo	Negativo	-	-
CD8 intraepidém.		Positivo	Positivo	-	-
Ki 67		Elevado	Elevado	-	-
Eber CISH		Negativo	Negativo	-	-

Conclusiones

1. DRESS es un síndrome grave **potencialmente fatal**.
2. Histológicamente puede dar lugar a **infiltrados linfoides atípicos con epidermotropismo** que no son un auténtico linfoma T cutáneo primario.
3. **Son claves** diagnósticas la positividad de los linfocitos **intraepidérmicos** para **CD8** con negatividad para **CD4** y el alto índice proliferativo **Ki67**.

Bibliografía

- Chi MH, Hui RC, Yang CH, et al. . Histopathological analysis and clinical correlation of drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS). Br J Dermatol 2014;170:866–73. 10.1111/bjd.12783
 - Bocquet H., Bagot M., Roujeau J.C. Drug-induced pseudolymphoma and drug hypersensitivity syndrome (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms: DRESS) Semin Cutan Med Surg. 1996;15(4):250–257.
 - Behera SK, Das S, Xavier AS, Selvarajan S. DRESS syndrome: a detailed insight. Hosp Pract. (2018) 46:152–62. 10.1080/21548331.2018.1451205
 - El Omairi N, Abourazzak S, Chaouki S, Atmani S, Hida M. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptom (DRESS) induced by carbamazepine: A case report and literature review. Pan Afr Med J. 2014;18(9) doi: 10.11604/pamj.2014.18.9.3799.
- Ganeva M., Gancheva T., Lazarova R., et al. Carbamazepine-induced drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) syndrome: report of four cases and brief review. International Journal of Dermatology. 2008;47(8):853–860. doi: 10.1111/j.1365-4632.2008.03637.x.
- Mizukawa Y, Hirahara K, Kano Y, Shiohara T. Drug-induced hypersensitivity syndrome/drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms severity score: useful tool for assessing disease severity and predicting fatal cytomegalovirus disease. J Am Acad Dermatol. 2019;80(3):670e678.e2. doi: 10.1016/j.jaad.2018.08.052.
 - Ortonne N., Valeyrie-Allanore L., Bastuji-Garin S., et al. Histopathology of drug rash with eosinophilia and systemic symptoms syndrome: a morphological and phenotypical study. British Journal of Dermatology. 2015;173(1):50–58. doi: 10.1111/bjd.13683.

Bibliografía

- *Patterson J.W. Weedon's skin pathology. 4th ed. Churchill Livingstone Elsevier, London 2015.*
- Walsh S. A., Creamer D. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS): a clinical update and review of current thinking. *Clinical and Experimental Dermatology*. 2011;36(1):6–11. doi: 10.1111/j.1365-2230.2010.03967.x.