

Lupus eritematoso cutáneo subagudo refractario tratado con rituximab

Refractory Subacute Cutaneous Lupus Erythematosus Treated With Rituximab

Sr. Director:

El lupus eritematoso cutáneo subagudo (LECS) es una variante de lupus eritematoso cutáneo fotosensible que con frecuencia se asocia a anticuerpos anti-Ro¹.

Presentamos 3 casos de LECS refractarios a tratamientos habituales tratados satisfactoriamente con rituximab.

Caso clínico 1: mujer de 54 años, fumadora, diagnosticada de LECS, con lesiones anulares en la espalda (fig. 1 A), el escote y los miembros superiores, ANA de 1/640 patrón homogéneo y el resto de anticuerpos negativos.

La paciente fue tratada con prednisona a dosis altas (50 mg/d), antimaláricos (cloroquina 250 mg/d, hidroxicloroquina 400 mg/d) durante 3 años, talidomida 50-150 mg/d durante 16 meses, ciclofosfamida 100 mg/d, micofenolato 500 mg/d, etanercept (50 mg, 2 dosis semanales) e inmunoglobulinas i.v. (2 g/kg), con mejoría parcial o aparición de efectos adversos (visión borrosa por antimaláricos, polineuropatía axonal sensitiva por talidomida y leucopenia por ciclofosfamida).

Ante la falta de respuesta se decidió realizar tratamiento con rituximab 375 mg/m² semanales, 4 dosis, asociado a prednisona 5-10 mg/d, con remisión completa de las lesiones a los 2 meses. Se repitió el mismo tratamiento con una periodicidad anual (1 g cada 15 días, 2 dosis) durante 4 años por aparición de nuevos brotes, con excelente control de las lesiones cutáneas (fig. 1 B).

Caso clínico 2: mujer de 37 años, fumadora, con epilepsia, en tratamiento con carbamazepina que posteriormente se cambió a ácido valproico. La paciente había sido diagnosticada de LECS a los 34 años de edad, con lesiones anulares en el escote, la espalda y los miembros superiores, ANA 1/640 patrón homogéneo, anti-La positivo y resto de anticuerpos, incluidos anti-histonas, negativos.

Había realizado tratamiento previo con prednisona 50 mg/d, hidroxicloroquina 400 mg/d durante 18 meses y azatioprina 100 mg/d con buena respuesta, pero se suspendió por presencia de leucopenia asociada al fármaco. Al suspender la azatioprina presentó un empeoramiento importante de las lesiones cutáneas (fig. 2 A), por lo que se decidió iniciar tratamiento con rituximab 375 mg/m² semanales, 4 dosis, asociado a prednisona a dosis bajas (10 mg/d) y antimaláricos. La paciente evolucionó favorablemente, de forma que a los 3 meses no tenía ninguna lesión activa. Se repitió este tratamiento al año (1 g cada 15 días, 2 dosis), sin aparecer ninguna lesión activa en los 8 meses que siguieron a la última infusión de rituximab (fig. 2 B), manteniendo su enfermedad controlada con hidroxicloroquina 200-400 mg/d.

Caso clínico 3: mujer de 28 años que consultó por presentar lesiones anulares en el escote, la espalda y los miembros superiores, un rash malar, astenia, artritis y febrícula. La biopsia cutánea fue compatible con el diagnóstico clínico de LECS. En la analítica sanguínea destacó un complemento C3 y C4 disminuido, ANA 1/320 con un patrón homo-

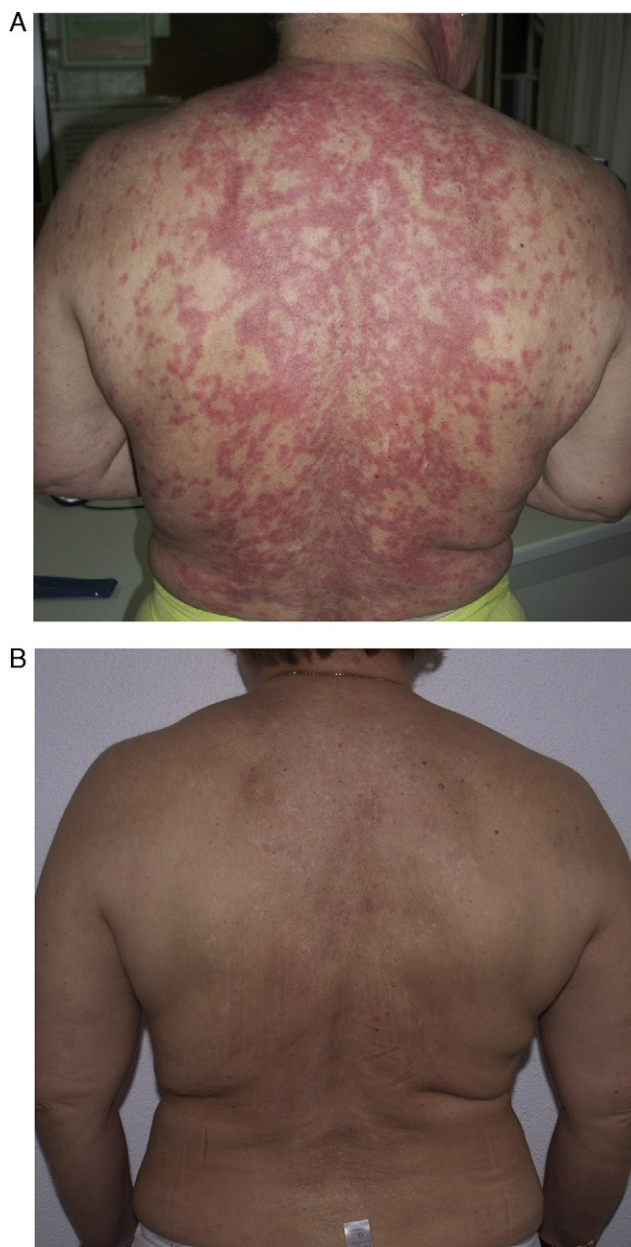


Figura 1 A. Paciente con lesiones extensas de LECS previo al inicio de rituximab. B. Paciente sin lesiones, 8 meses después del cuarto ciclo de rituximab.

géneo, anticuerpos anti-ADN de doble cadena, anti-Ro, anti-RNP y anti-Sm positivos. Con el diagnóstico de lupus eritematoso sistémico (LES) la paciente inició tratamiento con prednisona 40 mg/d asociada a hidroxicloroquina 400 mg/d durante 6 meses, con buena respuesta, pero con empeoramiento al descender los corticoides. Debido a nuestra experiencia previa con rituximab se decidió iniciar tratamiento con este fármaco a dosis de 375 mg/m² semanales, 4 dosis. Dos meses después se evidenció una notable mejoría cutánea y sistémica con persistencia, sin embargo, del eritema malar centofacial. Los ANA, anticuerpos anti-ADN y anti-Ro permanecieron positivos, pero el resto de anticuerpos se habían negativizado. Actualmente continúa en



Figura 2 A. Paciente con lesiones extensas y costrosas de LECS previo al inicio de rituximab. B. Paciente sin lesiones, 8 meses después del segundo ciclo de rituximab.

tratamiento con prednisona a dosis de 10-20 mg/d asociada a antipalúdicos orales.

El tratamiento del LECS se basa en la fotoprotección estricta y el uso de antimaláricos como primera línea de tratamiento sistémico. Estos fármacos pueden permitir controlar la enfermedad hasta en un 75% de los pacientes^{1,2}. Sin embargo, el 25% restante requerirá otro tipo de terapia sistémica inmunomoduladora o inmunosupresora con eficacia variable, y ninguna de ellas exenta de efectos adversos^{1,2}.

Rituximab es un anticuerpo monoclonal quimérico dirigido contra el antígeno CD20, expresado desde las células pre-B hasta las células B maduras y de memoria, produciendo depleción de los linfocitos B³. Su principal indicación

son los síndromes linfoproliferativos B con expresión de CD20 (leucemia linfática crónica y linfomas no Hodgkin)⁴, así como la artritis reumatoide⁵. Existen series de casos que demuestran su eficacia en el pénfigo vulgar y paraneoplásico, en los linfomas B cutáneos, en la enfermedad injerto contra huésped crónica y en la dermatomiositis⁶.

En el LES la depleción de células B produciría una disminución en la producción y expansión de células auto-reactivas productoras de anticuerpos, así como una pérdida de la coestimulación de células B a células T (CD40/CD40L), bloqueando de esta manera el daño tisular dependiente e independiente de anticuerpos que existe en el lupus³. Además, la eficacia clínica y seguridad del rituximab ha sido documentada mediante series de casos y ensayos abiertos en pacientes con LES. La duración de la eficacia es variable y suele ser de al menos 5 a 14 meses aproximadamente^{3,7}. Sin embargo, existen pocos casos descritos de manejo exitoso del lupus cutáneo refractario con rituximab.

Risselada AP et al. describieron los dos primeros casos de tratamiento del lupus cutáneo refractario con rituximab en pacientes con LES ($2 \times 1.000 \text{ mg/m}^2$), con mejoría notable y persistente de las manifestaciones cutáneas⁸. Uthman I et al. describieron el caso de un paciente con LES con lesiones de LECS extensas y recalcitrantes que había sido tratado con rituximab (1 g cada semana, 2 dosis) con notable mejoría⁹. Kieu V et al. aportaron el primer caso de LECS sin criterios LES, refractario a antimaláricos e inmunosupresores, tratado con rituximab a dosis de 375 mg/m^2 semanal, durante 4 dosis. Se repitió la misma dosis al año por aparición de nuevas lesiones y posteriormente permaneció sin lesiones durante 2 años de seguimiento con una terapia de mantenimiento de 375 mg/m^2 cada 8 semanas¹⁰.

Nosotros presentamos 3 casos de lupus cutáneo subagudo refractario tratados de forma exitosa con rituximab, el cual fue bien tolerado por nuestras pacientes. Tanto la incipiente experiencia publicada, como la propia presentada en este manuscrito, permiten proponer rituximab como una alternativa para aquellos pacientes con LECS refractario a los tratamientos habituales. Deberá establecerse, sin embargo, mediante estudios de mayor calado, los límites de esta indicación y su perfil de seguridad en estos pacientes.

Bibliografía

1. Sontheimer RD. Subacute cutaneous lupus erythematosus: 25-year evolution of a prototypic subset (subphenotype) of lupus erythematosus defined by characteristic cutaneous, pathological, immunological and genetic findings. *Autoimmun Rev*. 2005;4:253-63.
2. Kuhn A, Ochsendorf F, Bonsmann G. Treatment of cutaneous lupus erythematosus. *Lupus*. 2010;19:1125-36.
3. Thatayatikom A, White AJ. Rituximab: A promising therapy in systemic lupus erythematosus. *Autoimmun Rev*. 2006;5:18-24.
4. Boye J, Elter T, Engert A. An overview of the current clinical use of the anti-CD20 monoclonal antibody rituximab. *Ann Oncol*. 2003;14:520-35.
5. Cohen SB. Targeting the B cell in rheumatoid arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2010;24:553-63.
6. Fatourehchi MM, el-Azhary RA, Gibson LE. Rituximab: applications in dermatology. *Int J Dermatol*. 2006;45:1143-55.
7. Terrier B, Amoura Z, Ravaud P, Hachulla E, Jouenne R, Combe B, et al. Safety and Efficacy of Rituximab in Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2010;62:2458-66.

8. Risselada AP, Kallenberg CGM. Therapy-resistant lupus skin disease successfully treated with rituximab. *Rheumatology* (Oxford). 2006;45:915-6.
9. Uthman I, Taher A, Abbas O, Menassa J, Ghosn S. Successful treatment of refractory skin manifestation of systemic lupus erythematosus with rituximab: Report of a case. *Dermatology*. 2008;216:257-9.
10. Kieu V, O'Brien T, Yap LM, Baker C, Foley P, Mason G, et al. Refractory subacute cutaneous lupus erythematosus successfully treated with rituximab. *Australas J Dermatol*. 2009;50:202-6.

D.E. Cieza-Díaz*, J.A. Avilés-Izquierdo,
C. Ceballos-Rodríguez y R. Suárez-Fernández

Servicio de Dermatología, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: deysycieza@gmail.com
(D.E. Cieza-Díaz).

doi:10.1016/j.ad.2011.10.013

Angiosarcoma cutáneo tras radioterapia por cáncer de mama

Angiosarcoma of the Skin After Breast Cancer Radiotherapy

Sr. Director:

Desde hace unos años existe la tendencia a intervenir los carcinomas mamarios de forma conservadora, lo cual implica el uso de radioterapia adyuvante. Ello supone un riesgo de aparición de malignidad secundaria radioinducida.

Presentamos el caso de una mujer de 70 años intervenida mediante cuadrantectomía de un carcinoma ductal infiltrante de mama derecha en el año 2007, con radioterapia adyuvante. Tres años después nos fue remitida por la aparición de unas lesiones cutáneas de un mes de evolución. A la exploración presentaba varias pápulas y nódulos rojo-violáceos, con afectación multifocal de la mama intervenida (fig. 1).

El estudio histológico de uno de los nódulos reveló una neoplasia dérmica mal delimitada, que infiltraba el tejido celular subcutáneo, constituida por una proliferación de estructuras vasculares que alternaba con áreas sólidas indiferenciadas (fig. 2). Las estructuras vasculares estaban tapizadas por células endoteliales con atipia, mientras que las áreas sólidas contenían células pleomórficas epitelioides con alta actividad proliferativa (6 mitosis por 10 campos de gran aumento) y existía hemorragia intersticial. Las células neoplásicas fueron inmunorreactivas con marcadores vasculares (CD31 y CD34) y negativas con marcadores epiteliales (AME y pancitoqueratinas). La inmunotinción para demostrar el VHH-8 fue negativa.

Con estos datos se estableció el diagnóstico de angiosarcoma y la paciente fue sometida a mastectomía simple. El estudio patológico de la pieza mostró la existencia de varios nódulos dérmicos (el mayor de 4 x 3 cm) y focos en parénquima mamario entre 2-5 mm. Histológicamente se confirmó el diagnóstico de angiosarcoma de alto grado, con bordes de resección libres de afectación. El estudio de extensión (tomografía computarizada toracoabdominopélvica y tomografía por emisión de positrones) fue negativo. Actualmente la paciente se halla libre de enfermedad tras 9 meses de seguimiento.

El angiosarcoma es un tumor maligno muy infrecuente derivado de las células endoteliales¹. Supone menos del 1%

de los sarcomas y su localización más frecuente es la piel^{2,3}. Dentro de los angiosarcomas cutáneos existen 3 variantes principales: la clásica idiopática, la asociada a linfedema crónico y la radioinducida. Los clásicos afectan a la piel de la cabeza y el cuello de pacientes de edad avanzada^{3,4}, constituyendo la variante más frecuente (50-60%)⁵. Los asociados a linfedema crónico aparecen tras un periodo muy variable de entre 4 a 27 años⁴ y casi siempre (>90%) en un miembro con linfedema crónico secundario a mastectomía radical con linfadenectomía axilar (síndrome de Stewart-Treves). Finalmente, los radioinducidos son aquellos que aparecen en un campo irradiado tras un periodo de latencia². En décadas anteriores predominaban a nivel abdominal tras radioterapia de neoplasias abdominopélvicas^{2,3}. Sin embargo, en la actualidad aparecen fundamentalmente en la piel de la mama de mujeres mayores de 60 años que han sido sometidas a radioterapia adyuvante tras cirugía conservadora del cáncer de mama, con una latencia de 3-5 años en la mayoría de los casos². De todos modos sigue siendo una complicación muy infrecuente (0,05 a 0,16% de las pacientes^{2,3,6}).

Clínicamente se caracteriza por la aparición de placas o nódulos eritematovioláceos, más típicamente multifocales, cuyos hallazgos histológicos se corresponden con los descritos en nuestro caso. El crecimiento es explosivo en los de alto grado y más insidioso en los de bajo grado^{1,2}. Su aspecto puede ser similar al de las cutánides y al carcinoma erisipelatoide (metástasis cutánea cuya clínica recuerda la



Figura 1 Múltiples pápulas y nódulos eritematovioláceos en la mama irradiada.