



## CASO CLÍNICO

### Linfoma cutáneo asociado a metotrexato en un paciente con artritis reumatoide

### Cutaneous lymphoma associated with methotrexate in a patient with rheumatoid arthritis

Vanesa Antón Vázquez<sup>1</sup>, Héctor Corominas<sup>2</sup>, Nadia García Muñoz<sup>3</sup>, Gisela Hebe Petit<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Departamento de Medicina Interna, Hospital Moisès Broggi, Sant Joan Despí, Barcelona. <sup>2</sup>Departamento de Reumatología, Hospital Moisès Broggi, Sant Joan Despí, Barcelona. <sup>3</sup>Departamento de Hematología, Hospital Moisès Broggi, Sant Joan Despí, Barcelona. <sup>4</sup>Departamento de Dermatología, Hospital Moisès Broggi, Sant Joan Despí, Barcelona. España.

#### Autor para correspondencia

Vanesa Antón Vázquez  
Carretera Collblanc, 101, 2º 5º 08904.  
Hospitalet de Llobregat, Barcelona.  
España.

Correo electrónico:  
vanesa.anton.v@gmail.com

Recibido el 19 de septiembre de 2017;  
aceptado el 13 de octubre de 2017.

DOI: 10.7399/fh.10898

## Introducción

La artritis reumatoide (AR) se asocia a un mayor riesgo del desarrollo de linfomas, de 1,9-6,7 veces mayor que la población general<sup>1</sup>. El metotrexato (MTX), es un fármaco antirreumático modificador de la enfermedad, usado en el tratamiento de la AR y de otras patologías reumáticas. Los efectos adversos graves poco frecuentes asociados al tratamiento con MTX, son la neumonitis intersticial, aplasia medular severa, y la enfermedad linfoproliferativa. Se han descrito varios casos de linfoma no hodgkiniano de células B asociado a tratamiento con MTX en pacientes con AR<sup>2,3</sup>.

## Descripción del caso

Presentamos el caso de un paciente con artritis reumatoide, que desarrolla un linfoma cutáneo asociado al uso de MTX.

Varón de 68 años, con antecedentes de AR seropositiva de 10 años de evolución, en tratamiento con MTX 10 mg/semanal y ácido fólico durante 5 años, que abandonó por decisión propia dado buen control de la enfermedad. En 2009 requirió reintroducción de MTX 10 mg/semanal, por nuevo brote de artritis.

Tras dos años de tratamiento, el paciente consultó por lesiones cutáneas maculares en extremidades superiores, tórax anterior y extremidades inferiores proximales, no dolorosas ni pruriginosas. La biopsia cutánea fue compatible con linfoma cutáneo secundario a MTX. El estudio inmunohistoquímico evidenció infiltrado linfocítico tipo B con positividad para CD792, CD20, bcl2, IgM y cadenas ligeras Kappa. Banda monoclonal en serum IgM Kappa de 14,3 g/l y b2-microglobulina 3,7 µg/ml. Mediante hibridación *in situ*, se detectó RNA para virus de Epstein Barr (VEB). El estudio de

médula ósea, presentó infiltración por proceso linfoproliferativo cutáneo. El TAC toraco-abdominal, mostró discreta esplenomegalia y pequeñas adenopatías periféricas de tamaño inferior a 15 mm.

Establecido el diagnóstico de linfoma cutáneo asociado a MTX y VEB, se suspendió el fármaco y se inició tratamiento con fototerapia cutánea UVB, durante nueve meses. Sin desaparición de las lesiones cutáneas, aunque si estabilidad de éstas sin evidencia de progresión clínica, radiológica ni analítica, decidiéndose actitud expectante.

Al año de seguimiento, se reevaluó el caso ante anemia progresiva y aumento del componente IgM kappa y se decidió iniciar tratamiento con rituximab. El paciente recibió un total de cuatro infusiones de rituximab a dosis de 375 mg/m<sup>2</sup> semanal. Se objetivó disminución del componente monoclonal hasta 4,3 g/l, remisión de la anemia, sin nueva afectación cutánea. El score de actividad de AR (DAS28-ESR) se mantuvo inferior a 2,6, indicativo de remisión de la enfermedad.

## Discusión

Los síndromes linfoproliferativos son las neoplasias de mayor incidencia en pacientes con AR tratados con MTX. El linfoma no-Hodgkin de células B constituye el tipo histopatológico más frecuente, siendo la forma más común el linfoma difuso de células B grandes. Varios casos han descrito una regresión espontánea del linfoma tras la retirada del tratamiento<sup>8,9</sup>, este hecho apoya la posible relación directa entre el fármaco y la enfermedad hematológica.

No obstante, según casos recientes descritos, la infección por VEB podría estar en relación con el desarrollo de enfermedad linfoproliferativa asociada al tratamiento con MTX<sup>4,5</sup>. Es posible que el desarrollo de linfomas por MTX en pacientes con AR, tenga lugar por defecto de las células T supresoras,

## PALABRAS CLAVE

Linfoma; Metotrexato; Cutáneo.

## KEYWORDS

Lymphoma; Methotrexate; Cutaneous.



mecanismo similar al del virus<sup>6</sup>. En estos pacientes se ha detectado un mayor número de células B infectadas por VEB y los casos de regresión de la enfermedad hematológica tras la retirada de MTX, se ha observado en particular en linfomas positivos para VEB<sup>7</sup>.

No se ha establecido un tratamiento específico efectivo para la enfermedad linfoproliferativa secundaria a metotrexato en pacientes con AR. Un estudio retrospectivo, en el que se analizaron 40 casos de MTX asociado a linfoma, observó que tanto la retirada del fármaco como el empleo de rituximab fueron altamente efectivos en estos pacientes<sup>10</sup>.

Este caso muestra la infrecuente asociación de MTX y linfoma cutáneo, sin respuesta ni regresión de las lesiones cutáneas tras la suspensión de MTX, a diferencia de otros casos, que obligó a iniciar tratamiento con rituximab con buena respuesta al tratamiento y control de la enfermedad.

### Protección de personas y animales

Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

### Bibliografía

1. Ekstorn K, Hjalgrim H, Brandt L, Baecklund E, Klareskog L, Ekblom A. Risk of malignant lymphomas in patients with rheumatoid arthritis and in their first degree relatives. *Arthritis Rheum.* 2003;48:963-70.
2. Georgescu L, Quinn GC, Schwartzman S, Paget SA. Lymphoma in patients with rheumatoid arthritis: association with the disease state or methotrexate treatment. *Semin Arthritis Rheum.* 1997;26:794-804.
3. Mariette X, Cazals-Hatem D, Warszawski J, Liote F, Balandraud N, Sibilia J. Lymphomas in rheumatoid arthritis patients treated with methotrexate: a 3-year prospective study in France. *Blood.* 2002;99:3909-15.
4. Feng W-H, Cohen JI, Fischer S, Li L, Sneller M, Goldbach-Mansky R, *et al.* Re-activation of latent Epstein-Barr virus by methotrexate: a potential contributor to methotrexate-associated lymphomas. *J Natl Cancer Inst.* 2004;96:1691-702.
5. Tournadre A, D'Incan M, Dubost JJ, Franck F, Dechelotte P, Souteyrand P, *et al.* Cutaneous lymphoma associated with Epstein-Barr virus infection in 2 patients treated with methotrexate. *Mayo Clin Proc.* 2001;76:845-8.
6. Tosato G, Steinberg AD, Blaese RM. Defective EBV-specific suppressor T-cell function in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med.* 1981;305:1238-43.
7. Maruani A, Wierzbicka E, Machet MC. Reversal of multifocal cutaneous lymphoproliferative disease associated with Epstein-Barr virus after withdrawal of methotrexate therapy for rheumatoid arthritis. *J Am Acad Dermatol.* 2007;57:69-71.
8. Viraben R, Brousse P, Lamant L. Reversible cutaneous lymphoma occurring during methotrexate therapy. *Br J Dermatol.* 1996;135:116-8.
9. Baird RD, van Zyl-Smit RN, Dilke T, Scott SE, Rassam SMB. Spontaneous remission of low-grade B-cell non-Hodgkin's lymphoma following withdrawal of methotrexate in a patient with rheumatoid arthritis: case report and review of the literature. *Br J Haematol.* 2002;118:567-8.
10. Yamada K, Oshiro Y, Okamura S, Fujisaki T. Clinicopathological characteristics and rituximab addition to cytotoxic therapies in patients with rheumatoid arthritis and methotrexate-associated large B lymphoproliferative disorders. *Histopathology.* 2015. 67(1):70-80. DOI: 10.1111/his.12627

### Confidencialidad de los datos

Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

### Derecho a la privacidad y consentimiento informado

Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

### Financiación

Sin financiación.

### Conflicto de intereses

Sin conflictos de interés.