

Evaluación comparativa de la incidencia de lesiones microvasculares cutáneas en dos grupos de linfomas con y sin tratamiento oncoespecífico

EDUARDO F. VALDES, Prof. Auxiliar de Medicina.
M. V. HARRERO y IGNASIO CALB

Unidad Docente «Y». Facultad de Medicina. Universidad de Buenos Aires. (Argentina).

En una publicación anterior comunicamos el hallazgo de lesiones microvasculares cutáneas en un grupo de 10 pacientes con linfomas en tratamiento oncoespecífico, estudiados con biopsia cutánea (mano y pierna) evaluada con técnicas histológicas e histoquímicas (1 a 10).

En estos casos, las lesiones microangiopáticas descritas se caracterizaron por comprometer los vasos del plexo papilar y subpapilar, presentando como elementos lesionales importantes el engrosamiento PAS positivo de la membrana basal, tumefacción y proliferación endotelial y disminución de la luz vascular.

Si bien las lesiones microvasculares halladas presentaron similitudes morfológicas con la microangiopatías diabética (11 a 15), no se pudo demostrar en estos pacientes la presencia de anomalías en el metabolismo hidrocarbonado (curva de tolerancia a la glucosa) o en los factores de la coagulación.

Teniendo en cuenta que todos los casos estudiados había recibido tratamiento oncoespecífico (Vincristina Natulan, Ciclofosfamida y dosis elevadas de prednisona) y no pudiendo descartar prima facie una eventual acción patogénica de los corticoides exógenos (efecto diabetógeno), nos pareció de interés evaluar la eventual presencia de lesiones microvasculares cutáneas en linfomas diagnosticados recientemente y vírgenes de tratamiento oncoespecífico.

Material y método

Se valora mediante biopsia cutánea realizada en el dorso de la mano, método de Punch, dos grupos seleccionados al azar de linfomas (10 casos de cada grupo) con tratamiento oncoespecífico (Grupo A) y vírgenes de tratamiento (Grupo B).

El Grupo A de pacientes tratados incluyó una casuística de 10 casos de ambos sexos, con edades comprendidas entre los 26 y 75 años y los siguientes diagnósticos etiológicos: 6 Hodgkin, 2 linfosarcomas, una linfadenosis crónica, un reticulosarcoma. El Grupo B de pacientes no tratados incluyó 10 casos de ambos sexos, con edades comprendidas entre los 22 y los 67 años y los siguientes diagnósticos etiológicos: 3 Hodgkin, 4 linfosarcomas, un linfoma linfocítico y 2 reticulosarcomas.

La evaluación clínica de cada caso se hizo mediante: diagnóstico histopatológico del linfoma, estudio del metabolismo hidrocarbonado y estudio de los factores de coagulación.

La biopsia cutánea (Punch) realizada en el tercio externo del dorso de la mano fue evaluada con las técnicas siguientes: hematoxilina Eosina, PAS, orceína y tricrómico de Gomory.

Para cuantificar las lesiones microvasculares halladas se establecieron 4 grados diferentes, adjudicándose un «score» a cada uno de ellos:

Grado I: Engrosamiento mínimo de la membrana basal, PAS positivo. Sin alteraciones endoteliales.

Grado II: Mayor engrosamiento PAS positivo de la membrana basal. Sin alteraciones endoteliales concomitantes.

Grado III: Engrosamiento severo PAS positivo de la membrana basal. Tumefacción endotelial leve. Reduplicación de fibras elásticas en vasos comunicantes y dermoepidérmicos.

Grupo IV: Engrosamiento severo PAS positivo de la membrana basal. Lesiones endoteliales importantes (tumefacción y proliferación). Disminución de la luz vascular. Reduplicación de fibras elásticas. Esclerosis de los vasos de mayor calibre en dermis (reticular inferior).

Al final de este estudio se efectuó un análisis estadístico comparativo de las lesiones microvasculares cutáneas halladas en ambos grupos.

Resultados

Los estudios de las biopsias cutáneas de mano realizados en ambos grupos de linfomas (20 casos) registraron en todos los pacientes la existencia de lesiones microvasculares cutáneas con las características descritas en la microangio-

TABLA I

Intensidad de lesión microvascular Grados	Grupo A Tratado N.º de casos	Grupo B No tratado N.º de casos
I	0	0
II	6	7
III	4	3
IV	0	0

patía paralinfomatosa: engrosamiento PAS positivo de la membrana basal y alteraciones endoteliales con disminución de la luz vascular.

Mediante el análisis estadístico no se pudo objetivar diferencia alguna en lo relativo a las características de las lesiones microvasculares o en su intensidad en los dos grupos estudiados.

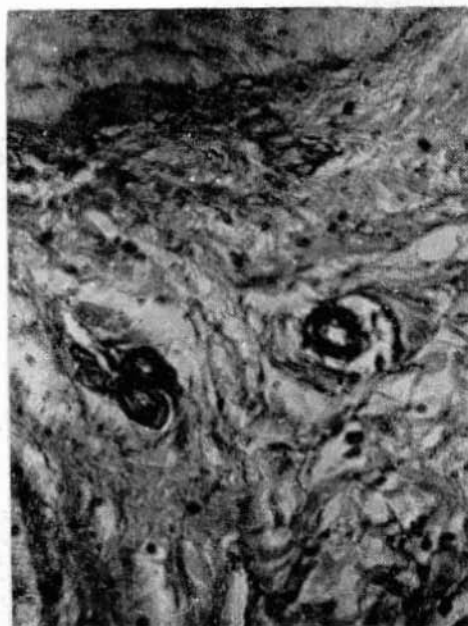
En lo referente a la presencia de microangiopatía cutánea descrita, la mayor incidencia correspondió (Tabla I) en ambos grupos a los II y III, que desde el punto de vista anatómico presentaron un importante engrosamiento PAS positivo de la membrana basal, tumefacción endotelial leve y reduplicación de fi-



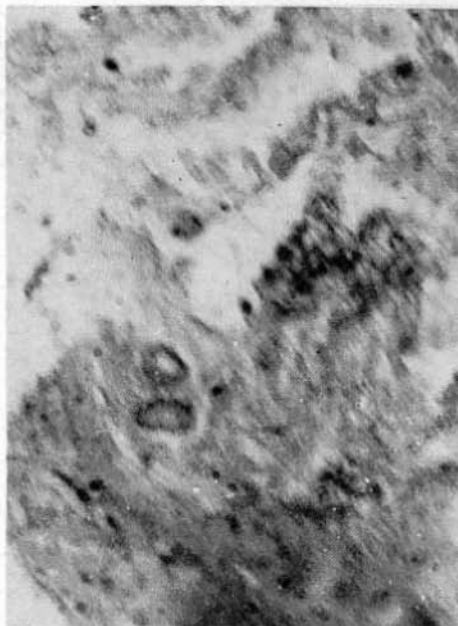
Fig. 1

Fig. 1. Dermis (plexo papilar y sub-papilar). Se observan vasos de pequeño calibre con engrosamiento de la membrana basal PAS positivo y disminución de la luz. Ocular 8, ampliación 80, Objetivo 10.

Fig. 2. Se observan vasos de pequeño calibre con engrosamiento de la membrana basal PAS positivo, tumefacción endotelial y disminución de la luz. Ocular 8, ampliación 344, Objetivo 43.



A



B

Fig. 2

bras elásticas en vasos comunicantes y dermoepidérmicos. Estas alteraciones microvasculares se hallaron en ambos grupos, con mayor intensidad a nivel de los plexos papilar y subpapilar.

Las curvas de tolerancia a la glucosa evidenciaron normalidad en casi la totalidad de pacientes, con excepción de curvas diabetógenas en un caso del Grupo A y en otro del Grupo B.

Por otra parte, los estudios de la coagulación no evidenciaron anomalía destacable alguna en ambos grupos.

DISCUSION

Este análisis estadístico permitió comprobar la presencia, con diferente grado de intensidad, de lesiones microvasculares cutáneas en ambos grupos de linfomas, con y sin tratamiento oncoespecífico. De igual modo no se registró diferencia alguna en las características anátomo-lesionales de la microangiopatía hallada en ambos grupos, ya que se observaron alteraciones similares microvasculares: engrosamiento PAS positivo de la membrana basal, alteraciones endoteliales (tumefacción y proliferación) y disminución de la luz vascular (30 a 32).

Lesiones microvasculares semejantes con características anátomo-histoquímicas diabético-símiles, han sido descritas por diversos autores en la diabetes mellitus y enfermedades no diabéticas (infecciosas, reumáticas, 12, etc.). Por otro lado, **Frizzera** (9) en enfermedades de carácter linfomatoso (linfadenopatía angioinmunoblástica) encuentra lesiones microvasculares ganglionares y cutáneas caracterizadas por hipertrofia e hiperplasia endotelial, aunque sin alteración de la membrana basal.

Los resultados obtenidos en estas experiencias, si bien no permiten aclarar la fisiopatogenia de las lesiones descritas, descartan una eventual acción patogénica de los fármacos utilizados en el control terapéutico oncoespecífico en los pacientes que han recibido tratamiento. La corticoterapia utilizada en estos casos (80 mg diarios de prednisona) lleva implícita la consideración de un posible efecto diabetógeno que plantea la posibilidad de una vinculación patogénica con las lesiones microvasculares descritas.

Basándonos en los hallazgos enumerados, consideramos asimismo que las alteraciones del metabolismo hidrocarbonado, de incidencia frecuente en los linfomas, según **Lisker** (16), o las alteraciones de la coagulación no presentan relación etiopatogénica alguna con la microangiopatía descrita.

Por consiguiente y dada la existencia de lesiones microvasculares cutáneas en los linfomas vírgenes de tratamiento específico, se sugiere la posibilidad de una relación directa entre las lesiones microangiopáticas y la enfermedad linfomatosas, en sí misma o a través de las múltiples modificaciones que determina en la economía (metabólicas, inmunológicas, endocrinas, etc., 17 a 28).

Conclusiones - Resumen

Se describe la presencia de lesiones microvasculares cutáneas caracterizadas por engrosamiento PAS positivo de la membrana basal y lesiones endoteliales (tumefacción y proliferación) con disminución de la luz vascular, en dos

grupos de linfomas (10 pacientes cada uno) con y sin tratamiento oncoespecífico.

En las lesiones microangiopáticas con características lesionales diabético-símiles se descarta una eventual acción patogénica de los corticoides exógenos.

Se plantea una relación patogénica entre la microangiopatía descrita y los linfomas, a través de las alteraciones que éstos determinan en el paciente (metabólicas, inmunológicas, endocrinas, etc.).

SUMMARY

Cutaneous microvascular lesions and their characteristics in two groups of lymphangiomas with and without oncospecific treatment are described. Pathogenic eventualities are commented on.

BIBLIOGRAFIA

1. **Trousseau, A.:** Phlegmatie alba dolens. «Clinique Méd. Hôtel Dieu, Paris 1865». Citado por **Oelbaum, M. H.** «Brit. Med. J.», 907:4842, 1953.
2. **Stratford, E. C. y Tanaka, K. R.:** Microangiopathic haemolytic anemia in metastatic carcinoma. «Arch. Int. Med.», 116:346, 1965.
3. **Propp, R.:** Microangiopathic haemolytic anemia and thrombocytopenias in disseminated breast cancer. «Clin. Res.», 14:324, 1966.
4. **Lynch, E. C. y Bakken, C. L.:** Microangiopathic haemolytic anemia in carcinoma of the stomach. «Gastroenterology», 52:88, 1967.
5. **Brain, M. C.; Azzopard, J. G.; Baker, L. R.; Pineo, G.:** Microangiopathic haemolytic anemia and adenocarcinoma. «Brit. J. Haemat.», 18:183, 1970.
6. **Lieberman, J. S.:** Thrombophlebitis and cancer. «J.A.M.A.», 177:542, 1961.
7. **Friman, A. H.:** Cardiovascular disturbances associated with cancer. «Med. Clin.», 50:733, 1966.
8. **Fisher, M. H.; Hochber, L. A.; Wilensky, N. D.:** Recurrent thrombophlebitis in obscure malignant tumor of lung. «J.A.M.A.», 147:1213, 1951.
9. **Fisher, E. R. y Bayrd, W. F.:** The nature of arteriolar and capillary occlusion in patients with carcinoma. «Am. J. Path.», 32:1185, 1956.
10. **Valdés, E. F.; Romeo, N. S.; Perazzo, D. L.:** Abnormal carbohydrate metabolism in bronchogenic carcinomas. «South. Af. Med. J.», 42:1050, 1969.
11. **Valdés, E. F.:** Microangiopatía diabética de miembros inferiores. «Angiología», 19:286, 1967.
12. **Valdés, E. F.:** Ubicación nosológica de la microangiopatía diabética en las extremidades. «Angiología»: 18:240, 1966.
13. **Valdés, E. F.:** Vasculopatías periféricas y diabetes mellitus. «Rev. Clín. Española», 99:106, 1965.
14. **Valdés, E. F. y Pecorini Gotta, H.:** El clearance de radiosodio en las arteriopatías periféricas. «Prensa Méd. Argentina», 49:615, 1962.
15. **Valdés, E. F. y Gotelli, C.:** Mucoproteine e microangiopatie diabetiche delle membri inferiori. «Giorn. Clin. Med.», Boulogne, 46:643, 1965.
16. **Lisker, S. A.; Brody, J. I.; Belzer, L. H.:** Abnormal carbohydrate metabolism in patients with malignant blood dyscrasias. «Cancer» (Exc. Med. Found.), 15:4331, 1967.
17. **Yumotoidmochowski, P.:** Light and electron microscope studies of organs and tissues of the New Zealand black strain mice with lymphoid leukemia and autoimmune disease. «Cancer Res.», 27: 2083, 1967.
18. **McKay, D. H.; Mansell, H.; Hertig, A. T.:** Carcinoma of the body of the pancreas with fibrin thrombosis and fibrinopenia. «Cancer», 6:862, 1953.
19. **Miller, S.; Sánchez Avalos, J.; Stefanki, T.; Zuckerman, L.:** Coagulation disorders in cancer. Clinical and laboratory studies. «Cancer», 20:1452, 1967.
20. **Joseph, R. R.; Day, H. J.; Sherwin, R. M.; Schwartz, H.:** Microangiopathic haemolytic anemia in a patient with consumption coagulopathy and disseminated carcinoma. «Scand. J. Haemat.», 4:271, 1961.
21. **Selighson, U.; Weber, H.; Yoran, C.; Horowitz, A.; Ramot, B.:** Microangiopathic haemolytic anemia and defibrination syndrome in metastatic carcinoma of the stomach. «Israel J. Med. S.», 4:69, 1968.

22. **Trapp, E. A. y Ralston, A.:** Thrombotic microangiopathy associated with squamous carcinoma. «Brit. Med. J.», 4:209, 1969.
23. **Friedmans, A.; Bienenstock, H.; Richter, I. H.:** Malignancy and arteriopathy. «Angiology», 20:136, 1969.
24. **Hawley, P. R.; Johnston, A. W.; Rankin, J. T.:** Association between digital ischaemia and malignant disease. «Brit. Med. J.», 3:208, 1967.
25. **Valdés, E. F.:** Evaluation of vasoactive drugs by clearance of radiosodium. «Angiology», 15:354, 1964.
26. **Valdés, E. F.; Romeo, N. S.; Perazzo, D. L.:** Paraneoplasias vasculares en el cáncer bronco-génico. «Angiología», 21:107, 1969.
27. **Valdés, E. F.:** Nuevo síndrome paraneoplásico: microangiopatía obliterante periférica asociada a flebotrombosis recurrente y carcinoma diseminado. «Rev. Clín. Española», 113:49, 1969.
28. **Valdés, E. F.:** Generalized microvascular lesions in malignant disease. «South Af. Med. J.», 42:35, 1972.
29. **Frizzera, G.; Moran, E. M.; Rapaport, H.:** Angio-immunoblastic lymphadenopathy with dysproteinaemia. «Lancet», 1:1070, 1974.
30. **Valdés, E. F.; Herrero, M. V.; Calb, I.:** Skin microvascular lesions in lymphomas. «Lancet», (en Prensa).
31. **Valdés, E. F.; Herrero, M. V.; Calb, I.:** Microangiopatía paralinfomatosa. «Prensa Méd. Argentina» (en Prensa).
32. **Valdés, E. F.; Herrero, M. V.; Calb, I.:** Microangiopatía paralinfomatosa. Comunicación a la «Sociedad Argentina de Medicina Interna, Buenos Aires», 26-X-1974.