

## Tricodisplasia espinulosa asociada a leucemia linfoblástica aguda en edad pediátrica: Revisión de la literatura a propósito de un caso

Leonardo Peruilh<sup>1</sup>, Daniel Tobar<sup>2</sup>, Ximena Chaparro<sup>3</sup>, Jimena Esteffan<sup>3</sup>, M<sup>a</sup>Trinidad Hasbún<sup>3</sup>, Amanda Fischer<sup>3</sup>

### RESUMEN

La tricodisplasia espinulosa es una patología viral infrecuente causada por un tipo de poliomavirus, el cual se da siempre en contexto de inmunosupresión. Existen reportes que estiman una seroprevalencia en adultos de 70%, y hasta 90% en inmunocomprometidos. El cuadro clínico se caracteriza por pápulas color piel hiperqueratósicas en zonas centro faciales, orejas y tronco, asintomáticas o con prurito escaso. Existen métodos de confirmación diagnóstica como PCR o test de Elisa, que no se encuentran disponibles en Chile. Por lo tanto, en nuestro contexto el estudio histopatológico es fundamental, dada su accesibilidad y que los hallazgos de la biopsia son característicos. El manejo debe siempre considerar, de ser posible, disminuir la inmunosupresión del paciente. Otras medidas son: extracción manual de las lesiones y aplicación de cidofovir o valganciclovir tópicos.

**Palabras claves:** Tricodisplasia espinulosa; Poliomavirus; Poliomavirus asociado a tricodisplasia espinulosa; inmunosupresión; hiperqueratosis

### SUMMARY

Trichodysplasia spinulosa is an infrequent viral pathology caused by a type of polyomavirus, which always occurs in context of immunosuppression. There are reports that estimate seroprevalence in adults of 70%, and 90% in immunocompromised. Patients have numerous, mildly pruritic, folliculocentric, flesh-colored to pink papules with central keratinaceous spines. There are methods of diagnostic confirmation such as PCR or Elisa test, not available in Chile. Therefore, in our context the histopathological study is fundamental because biopsy findings are characteristic. Management should always consider, if possible, decrease the immunosuppression of the patient. Other measures consist of manual extraction and cidofovir or topical valganciclovir.

**Key words:** Trichodysplasia spinulosa; polyomavirus; trichodysplasia spinulosa associated- Polyomavirus; immunosuppression; hyperkeratosis

<sup>1</sup>Departamento de Dermatología, Facultad de Medicina, Universidad de Chile, Santiago, Chile  
<sup>2</sup>Escuela de Pregrado, Facultad de Medicina, Universidad de Chile, Santiago, Chile  
<sup>3</sup>Servicio de Dermatología, Hospital Exequiel González Cortés, Santiago, Chile.

Trabajo no recibió financiamiento. Los autores declaran no tener conflictos de interés. Recibido el 18 de febrero de 2019, aceptado el 21 de marzo de 2019.

Correspondencia: Leonardo Peruilh Bagolini, Departamento de Dermatología, Hospital Clínico Universidad de Chile, Santos Dumont 999, Independencia, Santiago, Chile. Código postal: 8380456 Email: leoperuilhbagolini@gmail.com

La Tricodisplasia Espinulosa (TS) es una patología viral infrecuente, que se da exclusivamente en pacientes inmunocomprometidos, causada por reactivación o primoinfección del poliovirus asociado a tricodisplasia espinulosa (TSPyV). La TS fue reportada por primera vez en 1995 por Izakovic *et al.* en pacientes transplantados renales, interpretándose inicialmente como una reacción adversa a ciclosporina<sup>1</sup>. En 1999 mediante microscopía electrónica, Haycox *et al* identifica un poliomavirus, asociándolo a tricodisplasia espinulosa<sup>2</sup>, y en 2010 van der Meijden logra aislar y amplificar el ADN del poliomavirus<sup>3</sup>. El cuadro clínico se caracteriza por pápulas foliculares color piel o le-

vemente eritematosas, asintomáticas o escasamente pruriginosas, con espículas centrales hiperqueratósicas, predominantemente en zonas centofaciales, pero también ubicándose en orejas, tronco y extremidades, sobre todo en pacientes inmunosuprimidos de larga data. El cuadro puede ir progresando con pápulas coalescentes hasta formar una fase leonina, con engrosamiento de la piel y alteración de contornos faciales. En esta fase, puede presentar alopecia no cicatricial, predominantemente en cejas<sup>4,5</sup>. Los hallazgos histopatológicos son característicos, donde se puede apreciar dilatación de folículos, ausencia de papilas y gránulos de tricohialina. No existen métodos de confirmación diagnóstica de poliomavirus en

Chile. A continuación, se presentará un caso pediátrico ocurrido en Chile, donde tanto la clínica, como el estudio histopatológico resultaron claves para el diagnóstico y manejo.

## CASO CLÍNICO

Paciente de sexo femenino, de 4 años 6 meses de edad, con antecedentes de leucemia linfoblástica aguda, tratada inicialmente con protocolo de quimioterapia (inducción: citarabina, ciclofosfamida, 6-Tioguanina y metotrexato IT, mantención: metotrexato y 6-mercaptopurina). Consulta por cuadro de 9 meses de evolución caracterizado por pequeñas pápulas de predominio facial, levemente pruriginosas, que empeoran progresivamente, sin respuesta a tratamiento con corticoides tópicos y emolientes. Al examen físico, presenta pápulas rosadas de 1-2 mm de diámetro, induradas, algunas con hiperqueratosis filiforme en el centro, distribuidas en zonas convexas de la cara, con mayor densidad en pabellones auriculares y zona nasal, donde llegan a ser confluentes. Se realiza biopsia que muestra dilatación de folículos pilosos, arquitectura distorsionada a nivel del bulbo piloso, con ausencia de papilas en todos los folículos. Algunos folículos se ven reemplazados por columnas hiperqueratósicas. Además, se observa alteración de las células de la vaina radicular interna, más basófilas de lo normal, con gránulos de tricohialina de gran tamaño, algunos con disqueratinocitos. La biopsia de piel fue compatible con tricodisplasia espinulosa (TS). La paciente es evaluada por equipo de oncología, quienes indican completar quimioterapia de mantención, con posterior mejoría lentamente progresiva de las lesiones, sin terapia adicional.

## DISCUSIÓN

TSPyV es 1 de los 5 tipos de poliomavirus asociado a enfermedades en humanos, particularmente inmunocomprometidos. Es un virus de DNA no encapsulado de 45 kbp, con antígenos tempranos (antígenos T largo y T pequeños), responsables de la replicación y regulación, y antígenos tardíos (VP1, VP2, VP3) que constituyen la cápside viral.<sup>5</sup> Se estima que la seroprevalencia de anticuerpos contra TSPyV en población adulta oscila entre 63,2% y 81%, y se



**Figura 1**

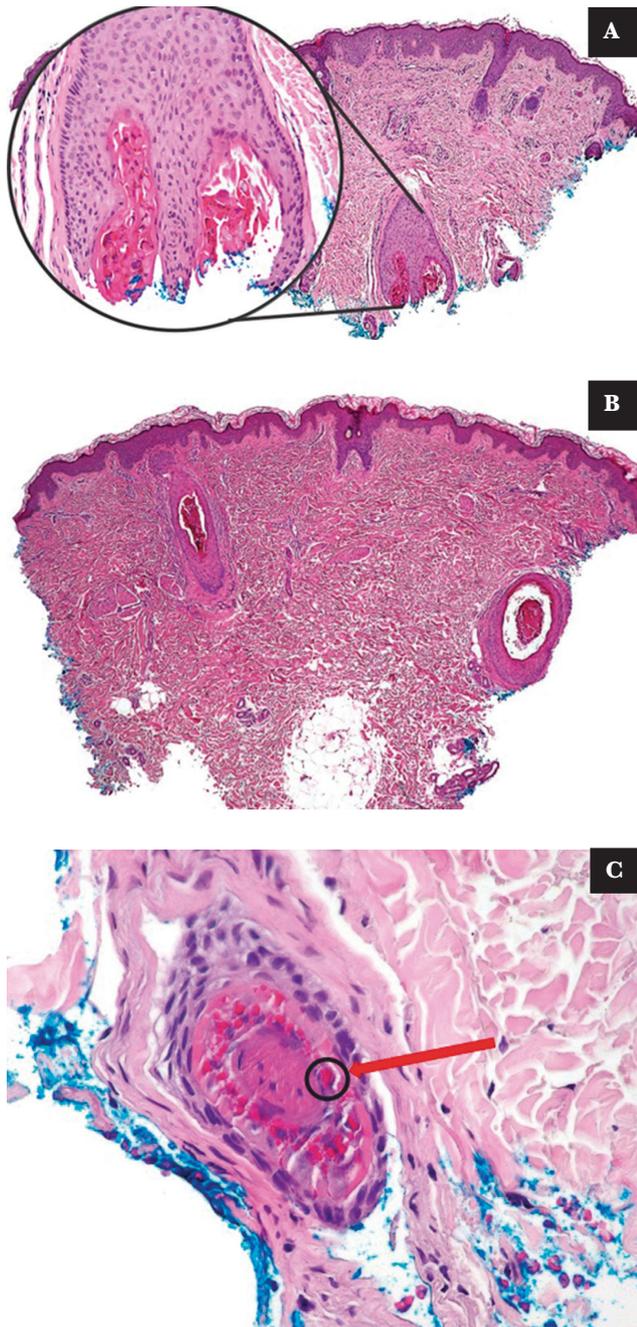
**A:** Pequeñas pápulas hiperqueratósicas de predominio en zonas convexas del rostro.

**B:** Fotografía clínica con mayor aumento, resulta más fácil apreciar pápulas eritematosas coalescentes con espículas centrales hiperqueratósicas.

**C:** Compromiso pabellón auricular

ha propuesto que la vía respiratoria es el principal medio de contagio.<sup>6</sup> La carga viral de TSPyV se ha estimado en 10(6) copias por lesiones en piel, comparado a <10(2) en piel sin lesiones o controles de piel sana.<sup>7</sup>

La exposición primaria al TSPyV ocurre en la niñez temprana, por lo que la mayoría de los adultos son seropositivos para el virus, teniendo relación 1:1 entre hombres y mujeres. La seroprevalencia en niños entre 1 y 2 años alcanza el 10%, 41% en menores de 10 años y 70% en adultos sanos. En inmunocomprometidos alcanza un 90%.<sup>8,9</sup> El virus ha sido aislado en sangre, líquido cefalorraquídeo, vía aérea, nasofaringe, amígdalas, deposiciones, tracto urinario y aloinjertos renales, por lo que se postula que la in-



**Figura 2**

**A:** Dilatación de los folículos pilosos, arquitectura distorsionada en el bulbo, ausencia de papila en todos los folículos.

**B:** Ausencia de papilas en todos los folículos.

**C:** Gránulos de trichohialina.

fección sería sistémica.<sup>10</sup> Sin embargo, generalmente los individuos sanos no desarrollan manifestaciones clínicas.

Al momento de esta revisión, se contabilizan alrededor de 51 casos publicados con diagnóstico de TS, desde la primera descripción del TSPyV en 1999, todos asociados a algún tipo de inmunosupresión. Hay 31 casos en pacientes transplantados de órgano sólido (60%), con una prevalencia dependiente del inmunosupresor, presentando mayor riesgo en orden descendente: mofetil micofenolato, prednisona, metotrexato, rituximab, ciclosporina, ciclofosfamida, vincristina, mercaptopurina, metilprednisolona, y azatriopina. Hay 15 casos publicados de pacientes con leucemias o linfomas (30%), 2 casos asociados a tratamiento con vismodegib (4%), y 1 caso asociado a mieloma, VIH, y LES (2% cada uno). En todos los casos, la enfermedad se presenta unos pocos meses antes o después de iniciar quimioterapia.<sup>9</sup>

Dentro de los hallazgos histopatológicos característicos para TSPyV, se pueden apreciar folículos pilosos distendidos en fase anágena, con dilatación del infundíbulo que se taponan con material refráctil y distrófico. Las papilas pilosas están pobremente formadas o ausentes, y existen gránulos de trichohialina y tapones foliculares.<sup>4,5</sup> Se recomienda confirmar el diagnóstico con exámenes adicionales, como la detección de TSPyV con PCR de piel lesional, así como ELISA para la proteína mayor de la cápside viral del TSPyV (proteína viral 1 o VP1).<sup>4,5</sup> Estos exámenes no están disponibles en Chile.

En cuanto al tratamiento, se debe considerar inicialmente disminuir o ajustar la inmunosupresión del paciente, guiado por el equipo de oncología tratante. Existen reportes de casos con remisión completa del cuadro solo con la disminución o cambio del esquema de quimioterapia.<sup>10</sup> Por otro lado, existe amplia evidencia a favor del cidofovir tópico 1-3% 2 veces al día, asociado o no a extracción manual, con regresión parcial o total de lesiones a los 4 meses de tratamiento.<sup>5</sup> También hay reportes de casos tratados con valganciclovir 900 mg 2 veces al día, con regresión total de lesiones a los 4 meses. Otros tratamientos reportados con resultados menos efectivos son acitrenin y leflunamida.<sup>11</sup> Finalmente, los esteroides

tópicos, tacrolimus, antiinflamatorios, antibióticos, imiquimod, peróxido de benzoilo y antihistamínicos han mostrado efectividad limitada.<sup>12</sup>

## CONCLUSIÓN

La TS es una rara enfermedad ocasionada por TS-PyV, con pocos casos reportados en la literatura mundial. Se debe tener una alta sospecha clínica en pacientes inmunosuprimidos que presenten una erupción papular folicular facial crónica, eventualmente asociada a alopecia de la zona de las cejas, y que tiene mala respuesta a los tratamientos convencionales. Pese a que en Chile no se cuenta con laboratorio confirmatorio, sí es posible realizar el diagnóstico basándose en el contexto clínico más los hallazgos histopatológicos característicos.

## REFERENCIAS

- Izakovic J, Buchner BS, Düggelin M et al. Hair-like hyperkeratoses in patients with kidney transplants A new cyclosporin side-effect. *Hautarzt* 1995; 46:841-6
- Haycox CL, Kim S, Fleckman P, Smith LT, Piepkorn M, Sunberg JP, et al. Trichodysplasia spinulosa- a newly described folliculocentric viral infection in an immunocompromised host. *J Investig Dermatol Symp Proc.* 1999; 4:268-71
- van der Meijden E, Janssens RW, Lauber C, Bouwes Bavinck JN, Gorbalenya AE, Feltkamp MC. Discovery of a new human polyomavirus associated with trichodysplasia spinulosa in an immunocompromized patient. *PLoS Pathog* 2010; 6 (7): e1001024
- Rouanet, J., Aubin, E., Gaboriaud, P., Berthon, P., Feltkamp, M. C., Bessenay, L. D'Incan, M. Trichodysplasia spinulosa: a polyomavirus infection specifically targeting follicular keratinocytes in immunocompromised patients. *British Journal of Dermatology* 2016, 174(3), 629-632.doi:10.1111/bjd.14346
- Nguyen, K. D., Chamseddin, B. H., Cockerell, C. J., & Wang, R. C. The Biology and Clinical Features of Cutaneous Polyomaviruses. 2018 *J Investig Dermatol.* doi:10.1016/j.jid.2018.09.013
- Bialasiewicz S, Byrom L, Fraser C, Clark J. Potential route of transmission for trichodysplasia spinulosa polyomavirus. *J Infect Dis* 2017; 215:1175e6
- Kazem S, van der Meijden E, Kooijman S, Rosenberg AS, Hughey LC, Browning JC, et al. Trichodysplasia spinulosa is characterized by active polyomavirus infection. *J Clin Virol* 2012; 53:225e30
- Chen T, Mattila PS, Jartti T, Ruuskanen O, Söderlund-Venermo M, Hedman K. Seroepidemiology of the newly found trichodysplasia spinulosa-associated polyomavirus. *J Infect Dis* 2011; 204 (10): 1523-6
- van der Meijden E, Kazem S, Burgers MM, Janssens R, Bouwes Bavinck JN, de Melker H, et al. Seroprevalence of trichodysplasia spinulosa-associated polyomavirus. *Emerg Infect Dis* 2011; 17 (8): 1355-63
- Coogler LP, Holland KE, Pan C, Van Why SK. Complete resolution of trichodysplasia spinulosa in a pediatric renal transplant patient: Case report and literature review. *Pediatr Transplant* 2017; 21:e12849e5
- Kassar R, Chang J, Chan A-W, Lilly LB, Al Habeeb A, Rotstein C. Lefunomide for the treatment of trichodysplasia spinulosa in a liver transplant recipient. *Transplant Infect Dis* 2017; 19:e12702e4
- Wanat KA, Holler PD, Dentchev T, et al. Viral-Associated Trichodysplasia: Characterization of a novel polyomavirus infection with therapeutic insights. *Arch Dermatol.* 2012; 148(2):219-223, doi:10.1001/archdermatol.2011.1413