

Erupción por factores estimuladores de colonias granulocíticas en un paciente con leucemia mieloide crónica

Sara Álvarez Ruiz, Pablo Fernández-Peñas, Javier Sánchez Pérez, Javier Fraga Fernández^a, Jesús Fernández-Herrera y Amaro García Díez

Servicios de Dermatología y ^aAnatomía Patológica. Hospital Universitario de La Princesa. Madrid.

.....

Resumen.—Durante los últimos años se ha incrementado el uso de factores de estimulación de colonias de granulocitos (G-CSF) y granulocito-macrófagos (GM-CSF) y se han descrito varios tipos de erupciones cutáneas asociadas con estos tratamientos, tanto en el sitio de inyección como a distancia. Destacan los casos de síndrome de Sweet, pioderma gangrenoso, vasculitis leucocitoclástica o foliculitis, entre otros. Desde el punto de vista histopatológico es bastante característica la presencia de macrófagos aumentados en número y en tamaño.

Presentamos el caso de un paciente con leucemia mieloide crónica sometido a un trasplante de precursores hematopoyéticos de sangre periférica, tratado con G-CSF. Ocho días más tarde desarrolló una erupción maculopapulosa eritematopurpúrica con la peculiaridad de una distribución más intensa y predominantemente en áreas fotoexpuestas.

Palabras clave: reacciones por citocinas, factores de estimulación de colonias y granulocitos y granulocito-macrófagos.

Álvarez Ruiz S, Fernández-Peñas P, Sánchez Pérez J, Fraga Fernández J, Fernández-Herrera J, García Díez A. Erupción por factores estimuladores de colonias granulocíticas en un paciente con leucemia mieloide crónica. *Actas Dermosifiliogr* 2003;94(1):51-4.

.....

INTRODUCCIÓN

Los factores estimuladores de colonias de granulocitos (G-CSF) y granulocito-macrófagos (GM-CSF) son glucoproteínas de bajo peso molecular que aumentan la proliferación y diferenciación de las células progenitoras hematopoyéticas¹. Los avances en las técnicas de recombinación de ADN hacen posible disponer de cantidades ilimitadas de las formas recombinantes de G-CSF y GM-CSF. Esto ha posibilitado el incremento de su utilización. Las aplicaciones más importantes son la aceleración y recuperación de los estados neutropénicos después de quimioterapia o la movilización de precursores hematopoyéticos para la realización de un trasplante de médula ósea (TMO). También se emplean en otros estados neutropénicos como la anemia aplásica, los producidos por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y los congénitos. Entre las aplica-

Correspondencia:
Sara Álvarez Ruiz. Servicio de Dermatología. Hospital Universitario de La Princesa. C./ Diego de León, 62. 28006 Madrid.
Aceptado el 5 de septiembre de 2002.

.....

MACULOPAPULAR ERUPTION AFTER GRANULOCYTE COLONY-STIMULATING FACTORS IN A PATIENT WITH CHRONIC MYELOGENOUS LEUKEMIA

Abstract.—During the last years, granulocyte and granulocyte-macrophage colony-stimulating factors (G-CSF and GM-CSF respectively) are being increasingly used and several cutaneous eruptions have been reported in relation to these treatments. Locally eruptions, at injections sites, as well as distant cutaneous eruptions, such as Sweet syndrome, bullous pyoderma gangrenosum, cutaneous vasculitis of folliculitis, have been reported. Histologically an increase in the number and size of dermal macrophages has been considered characteristic.

We report a patient diagnosed of chronic myelogenous leukemia who received a peripheral blood stem cell transplantation, and was treated with G-CSF. Eight days later, he developed a maculopapular erythematopurpuric eruption with the singularity of enhanced intensity and predominance on photoexposed areas.

Key words: cytokine reactions, granulocyte and granulocyte-macrophage colony-stimulating factors.

.....

ciones más recientes están las mucositis postradioterapia o tópicamente en las úlceras venosas crónicas. Incluso se están realizando ensayos clínicos con inyecciones intralesionales en el tratamiento del melanoma en estadio avanzado (fases III y IV)²⁻⁴.

Desde que se inició el tratamiento con estos factores se han descrito diversos efectos secundarios. Entre los efectos generales figuran: fiebre, dolores óseos o espleomegalia asintomática⁵. En cuanto a la piel, se han descrito reacciones locales en los sitios de inyección, como prurito y eritema^{6,7}. También se han referido casos de síndrome de Sweet, pioderma gangrenoso, vasculitis leucocitoclástica o foliculitis⁸⁻¹⁴. Presentamos el caso de un paciente que desarrolló, 8 días después del inicio del tratamiento con G-CSF, una erupción maculopapulosa de distribución predominantemente en áreas fotoexpuestas.

DESCRIPCIÓN DEL CASO

Se trataba de un paciente de 52 años, que fue diagnosticado de leucemia mieloide crónica con cromosoma Filadelfia positivo en octubre de 1999. En

septiembre de 2000 ingresó para TMO alogénico, mediante transfusión de precursores hematopoyéticos de sangre periférica de hermano HLA (complejo mayor de histocompatibilidad) idéntico. Se realizó acondicionamiento previo al trasplante con quimioterapia tipo BuCy2 (busulfán, ciclofosfamida y fenitoína), administrándose profilaxis de la enfermedad injerto contra huésped con ciclosporina y metotrexato, así como aciclovir para prevenir las infecciones por herpesvirus.

El día 21 el paciente continuaba en aplasia, por lo que se inició tratamiento con G-CFS a dosis de 300 µg por vía subcutánea. Ocho días más tarde aparecieron unas lesiones maculopapulosas, eritematopurpúricas, con tendencia a confluir, no pruriginosas, en cara y escote. Llamaba la atención la distribución predominantemente en zonas fotoexpuestas (figs. 1 y 2). Seguidamente, de forma salpicada y menos intensas presentó nuevas lesiones maculosas, eritematosas en tronco y extremidades superiores, incluyendo palmas, y sin afectación de mucosas. Ante la persistencia de la aplasia, el día 33 se decidió administrar una segunda infusión de precursores hematopoyéticos de sangre periférica del hermano, pautándose acondicionamiento dos días antes con corticoides sistémicos intravenosos.

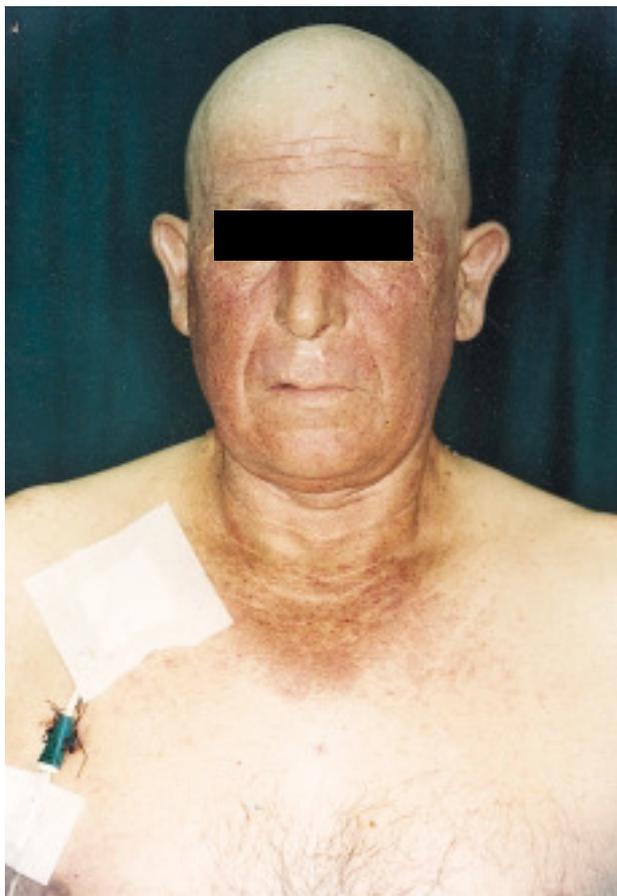


Fig. 1.—Lesiones maculopapulosas, eritematopurpúricas, con tendencia a confluir, en cara y escote.

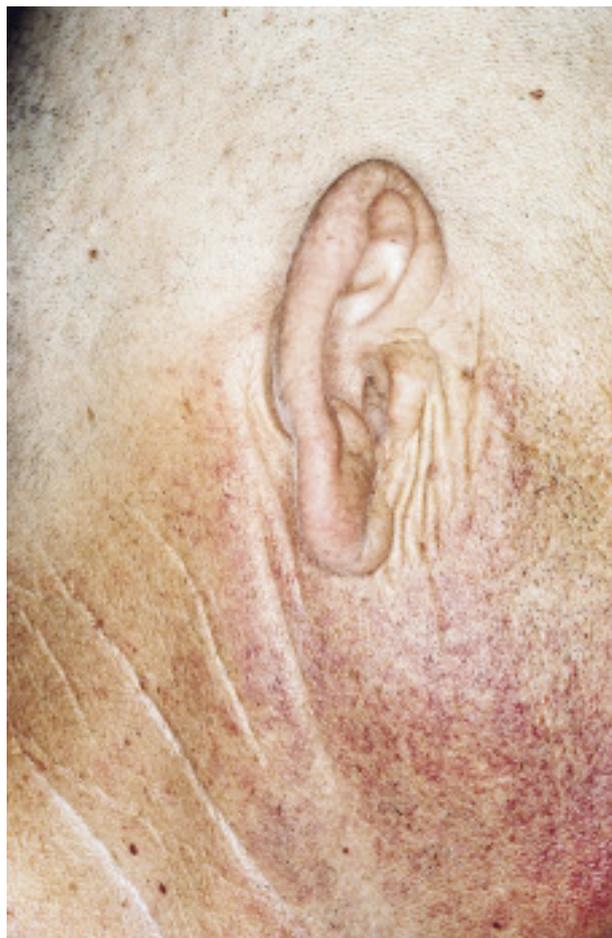


Fig. 2.—Detalle de las lesiones.

Las lesiones mejoraron a partir del día 33, pero el paciente falleció 7 días después por fallo multiorgánico.

Se realizaron dos biopsias de piel, una en región preesternal y otra en dorso de brazo derecho, observándose en ambas una discreta dermatitis de interfase vacuolar con ligera hiperpigmentación melanocítica basal. En la dermis papilar se apreciaba edema, ectasia del plexo vascular superficial y ligeros infiltrados perivasculares linfocitarios. La lesión más significativa consistía en una proliferación de macrófagos de citoplasma amplio, ocasionalmente multinucleados, que se disponían de forma perivascular e intersticial en dermis papilar y reticular y que con frecuencia presentaban fagocitosis de fibras elásticas (fig. 3). Estas células teñían con HAM 56 y el CD 68. También se realizó una tinción para fibras elásticas, donde se puso de manifiesto la presencia de elastofagocitosis (fig. 4).

DISCUSIÓN

Desde que en 1991 Horn et al¹⁵ describiesen tres pacientes con una erupción maculopapulosa coinci-

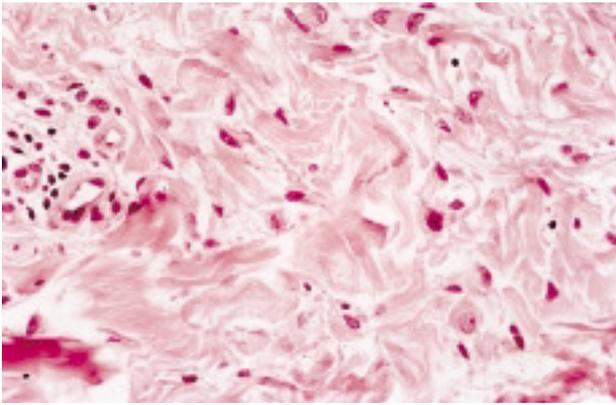


Fig. 3.—Detalle histológico del infiltrado dérmico, que muestra macrófagos aumentados de tamaño (hematoxilina-eosina, $\times 100$).

diendo con la administración de GM-CFS, se han publicado diversos casos^{12-14, 16}. La presencia de macrófagos aumentados en número y en tamaño es la característica de estas erupciones cutáneas por factores estimuladores de colonias¹³. Sin embargo, este hallazgo histológico también ha sido descrito en las biopsias de algunos pacientes que sólo habían recibido quimio-



Fig. 4.—Fagocitosis de fibras elásticas (tinción de van Gieson, $\times 100$).

terapia¹⁷. Las lesiones cutáneas secundarias al uso de GM-CSF son más frecuentes que con G-CSF. La dosis administrada y el curso clínico, como en nuestro caso, suelen ser limitados aunque el fármaco no sea interrumpido, y no es necesaria la utilización de tratamiento en la mayoría de los casos¹⁶.

El diagnóstico diferencial de las erupciones maculopapulosas en pacientes con TMO y aplasia medular después de la quimioterapia es amplio. Las causas más importantes son las erupciones secundarias a la enfermedad injerto contra huésped y las reacciones de hipersensibilidad a fármacos. En nuestro caso no hubo en ningún momento injerto, por lo que se podría excluir razonablemente la causa de enfermedad injerto contra huésped como responsable de las lesiones cutáneas. En nuestra opinión, la erupción cutánea de nuestro paciente probablemente estuvo desencadenada por los factores de crecimiento de colonias, dada la relación temporal entre ambos hechos, ya que las lesiones cutáneas aparecieron una semana después del comienzo de la administración de G-CSF. Sin embargo, no podemos descartar completamente el efecto de la quimioterapia que se había administrado previamente y que pudiera tener unas manifestaciones más tardías.

Por otra parte, la gran mayoría de pacientes con erupciones cutáneas generalizadas por factores de crecimiento habían recibido previamente quimioterapia y son escasos los artículos en los que se describen erupciones en pacientes sanos a los cuales se les administran estos factores para la movilización previa a la recogida de precursores hematopoyéticos de sangre periférica^{18, 19}.

Queremos destacar la distribución de las lesiones más intensa en áreas fotoexpuestas en nuestro paciente. Este hecho podría ser explicado por el daño solar previo, aunque desconocemos su causa exacta. El fallecimiento del paciente impidió que se pudieran realizar pruebas epicutáneas de contacto con irradiación ultravioleta.

BIBLIOGRAFÍA

1. Clark SC, Kamen R. The human hematopoietic colony-stimulating factors. *Science* 1987;236:1229-37.
2. Jaschke E, Zabernigg A, Gattringer C. Recombinant human granulocyte-macrophage colony-stimulating factor locally in low doses enhances healing and prevents recurrence of chronic ulcers. *Int J Dermatol* 1999;38:380-6.
3. Spittler LE, Grossbard ML, Ernstoff MS, Silver G, Jacobs M, Hayes FA, Soong SJ. Adjuvant therapy of stage III and IV malignant melanoma using granulocyte-macrophage colony-stimulating factor. *J Clin Oncol* 2000;18:1614-21.
4. Hoeller C, Jansen B, Heere-Ress E, Pustelnik T, Mossbacher U, Schlagbauer-Wald H, et al. Perilesional injection of r-GM-CSF in patients with cutaneous melanoma metastases. *J Invest Dermatol* 2001;117:371-4.

5. Wakefield PE, James WD, Samlaska CP, Meltzer MS. Colony-stimulating factors. *J Am Acad Dermatol* 1990;5:903-12.
6. Samlaska CP, Noyes DK. Localized cutaneous reactions to granulocyte colony stimulating factor. *Arch Dermatol* 1993;129:645-6.
7. Viillard AM, Lavenue A, Balme B, Pincemaille B, Raudrant D, Thomas L. Lichenoid cutaneous drug reaction at sites of granulocyte colony-stimulating factor (filgrastim). *Dermatology* 1999;198:301-3.
8. Johnson ML, Grimwood RE. Leukocyte colony-stimulating factors. A review of associated neutrophilic dermatoses and vasculitides. *Arch Dermatol* 1994;130:77-81.
9. Ross HJ, Moy LA, Kaplan R, Figlin RA. Bullous pyoderma gangrenosum after granulocyte colony-stimulating factor treatment. *Cancer* 1991;68:441-3.
10. Jain KK. Cutaneous vasculitis associated with granulocyte colony-stimulating factor. *J Am Acad Dermatol* 1994;31:213-5.
11. Ostlere LS, Harris D, Prentice HG, Rustin MHA. Widespread folliculitis induced by human granulocyte-colony-stimulating factor therapy. *Br J Dermatol* 1992;127:193-4.
12. Glass LF, Fotopoulos T, Messina JL. A generalized cutaneous reaction induced by granulocyte colony-stimulating factor. *J Am Acad Dermatol* 1996;34:455-9.
13. Scott GA. Report of three cases of cutaneous reactions to granulocyte macrophage-colony-stimulating factor and a review of the literature. *Am J Dermatopathol* 1995;17:107-14.
14. Mehregan DR, Fransway AF, Edmonson JH, Leiferman KM. Cutaneous reactions to granulocyte-monocyte colony-stimulating factor. *Arch Dermatol* 1992;128:1055-9.
15. Horn TD, Burke PJ, Karp JE, Hood AF. Intravenous administration of recombinant human granulocyte-macrophage colony-stimulating factor causes a cutaneous eruption. *Arch Dermatol* 1991;127:49-52.
16. Fariña MC, Soto C, Grilli R, Soriano ML, Martín M, Requena L, et al. Erupción por el factor estimulante de granulocitos: descripción de un caso y revisión de la literatura. *Actas Dermosifiliogr* 1998;89:173-8.
17. Valks R, Vargas E, Muñoz E, Fernández-Herrera J, García-Díez A, Fraga J. Dermal infiltrate of enlarged macrophages in patients receiving chemotherapy. *J Cutan Pathol* 1998;25:259-64.
18. Torrelo A, Madero L, Mediero IG, Zambrano A. A cutaneous eruption from G-CSF in a healthy donor. *Pediatr Dermatol* 2000;17:205-7.
19. Paul C, Giachetti S, Pinquier L, Flageul B, Dubertret L, Calvo F. Cutaneous effects of granulocyte colony-stimulating factor in healthy volunteers. *Arch Dermatol* 1998;134:111-2.