



ACTAS Derma-Sifiliográficas

Full English text available at
www.actasdermo.org



CARTAS CIENTÍFICO-CLÍNICAS

Carcinoma en escroto de células escamosas gigantes productor de factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF)



Granulocyte Colony Stimulating Factor (G-CSf) Producing Giant Squamous Cell Carcinoma of the Scrotum

Sr. Director:

Un varón de 72 años acudió a consulta por un tumor doloroso en el escroto de un año de evolución. En la exploración física se encontró una masa de 9,5 × 8,0 cm en forma de colífor, con una superficie, en su mayor parte, sangrante y necrótica (fig. 1A). La biopsia reveló un carcinoma de células escamosas (CCE) (fig. 1B). Se observaron metástasis de CCE en la biopsia de los ganglios linfáticos inguinales. El recuento leucocitario en sangre fue de 19.700/μl con un 86% de neutrófilos. La valoración de antígeno CCE sérico se efectuó mediante inmunoanálisis enzimático quimioluminiscente (Abbott Japan Co. Ltd., Tokio, Japón), con valores elevados (8,7 ng/dl, valor normal < 1,5). No se detectó ninguna otra metástasis a distancia. Se realizó resección completa del tumor y linfadenectomía inguinal bilateral. El examen histológico reveló una infiltración masiva de células escamosas atípicas indiferenciadas con abundante vascularización y múltiples microtrombos desde la dermis hasta los tejidos grasos subcutáneos (fig. 2A). La inmunohistoquímica mostró células tumorales positivas para p40, queratina (AE1/AE3) y vimentina, y negativas para CD31 (fig. 2B-D). Además, las células tumorales fueron positivas al factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF) y al receptor de G-CSF (fig. 3A, B). Los niveles séricos del antígeno CCE se redujeron a niveles normales después de la cirugía, pero a los 4 días de la intervención el paciente mostró fiebre elevada. Al cabo de 3 semanas tras la cirugía, el recuento leucocitario aumentó rápidamente a 85.700/μl, y los niveles séricos de G-CSF se elevaron hasta 70,4 pg/ml (valor normal: 4,7-18,1). La tomografía computarizada de tórax mostró múltiples metástasis pulmonares y, de manera repentina, el paciente desarrolló derrames pleurales. Los niveles de calcio en sangre eran tremendamente altos (19,5 mg/dl; rango normal: 8,4-10,2 mg/dl). Tres semanas después de la cirugía, el paciente falleció por insuficiencia respiratoria,

con un recuento leucocitario final de 189.600/μl. No se hizo autopsia.

Las neoplasias cutáneas productoras de G-CSF son raras, habiéndose referido casos de CCE, linfoma anaplásico de células grandes¹ y angiosarcoma². Hasta la fecha se han descrito 5 casos, junto con el nuestro, de CCE productores de G-CSF (tabla 1)³⁻⁶. En todos ellos se registraron recuentos leucocitarios superiores a los 20.000/μl, aunque en el nuestro esta cifra era mucho mayor. Con frecuencia la hipercalcemia es una complicación del CCE y se considera que su causa es la estimulación de la producción de proteína relacionada con la hormona paratiroidea (PTH-rP, del inglés *peptide parathyroid hormone-related peptide*) por parte de las células tumorales. En nuestro caso, el examen inmunohistoquímico reveló que las células tumorales expresaban de forma débil la PTH-rP (no se muestra); desafortunadamente, no se midieron los niveles séricos de PTH-rP.

De acuerdo con los criterios de leucocitosis asociada a cáncer⁷, la leucocitosis mejora tras la resección tumoral. Sin embargo, en nuestro caso no solo no se redujo sino que se mantuvo después de la cirugía. Se ha señalado que los tumores primarios no producen G-CSF mientras que las tumoraciones recurrentes lo sintetizan en grandes cantidades⁸. Nuestro caso, por el contrario, mostró una fuerte expresión de G-CSF, tanto en la lesión primaria como en la metástasis ganglionar. Lamentablemente, no se midieron los niveles séricos de G-CSF a lo largo del proceso morboso, por lo que se desconoce si hubo o no correlación entre la actividad de la enfermedad y los niveles de G-CSF. Además, es necesario estudiar con más profundidad los niveles de G-CSF en los casos de CCE de origen genital. Los CCE productores de G-CSF presentan con frecuencia un fenotipo histológico indiferenciado, con pérdida de sus características epiteliales, y que experimentan un proceso de transición epitelio-mesénquima⁶. En nuestro caso las células tumorales eran positivas para la queratina y la vimentina, lo que es indicativo de inducción de dicha transición epitelio-mesénquima. En un estudio previo se indicó que la expresión genética del G-CSF promueve, de manera autocrina/paracrina, la infiltración local y la angiogénesis en los CCE⁹. Los niveles séricos de antígenos de CCE fueron altos, tal y como se ha descrito en otros casos de CCE cutáneos^{10,11}. El diagnóstico de angiosarcoma fue descartado en todos aquellos tumores que, a pesar de presentar una alta vascularización, fueron negativos a la tinción CD31. Además, las células tumorales expresaron tanto G-CSF como

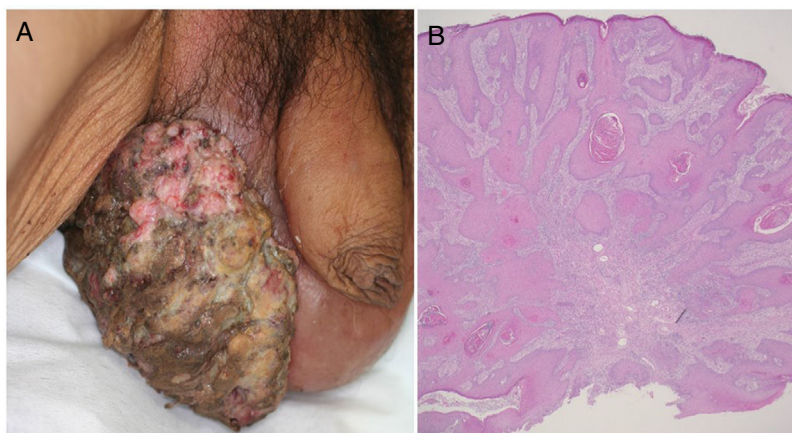


Figura 1 Masa gigante con aspecto de coliflor localizada en el escroto, indurada y con eritema oscuro. Una muestra de biopsia reveló la característica de CCE (hematoxilina-eosina $\times 40$).

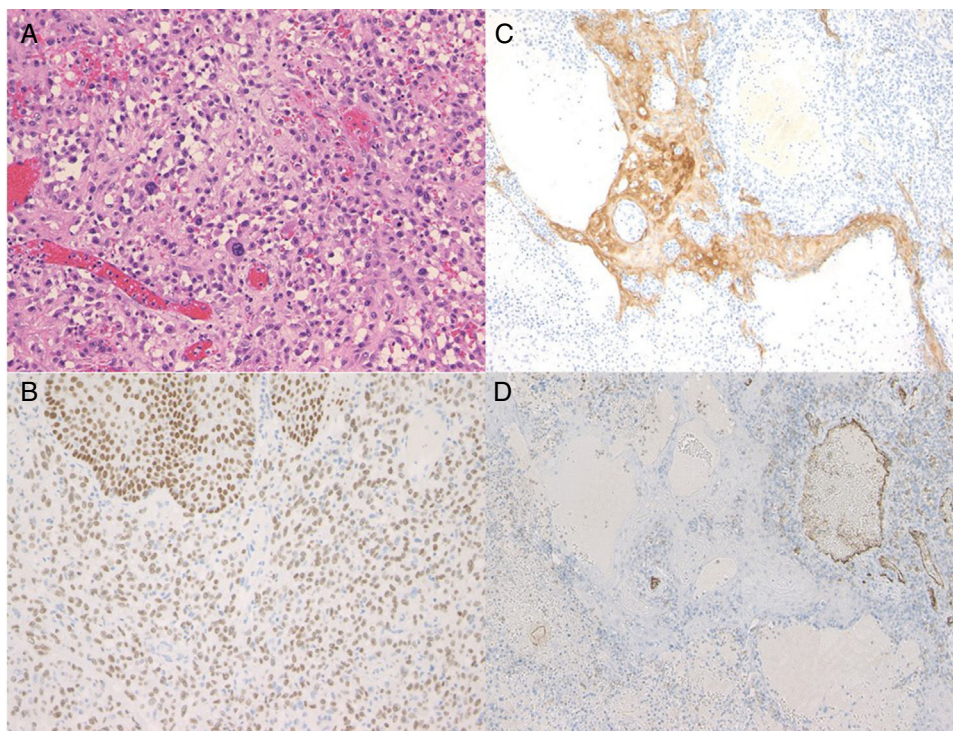


Figura 2 Las características histológicas del tumor totalmente eliminado muestran células escamosas atípicas indiferenciadas con extravasación y múltiples trombos (A), que fueron positivas para p40 (B), AE1/AE3 (C), pero negativas para CD31 (D) (A: $\times 200$; C-D: $\times 100$).

Tabla 1 Relación de casos de pacientes con CCE productores de G-CSF publicados en la literatura inglesa

Caso	Edad/sexo	Localización	Tamaño (cm)	Recuento leucocitario ($/\mu\text{l}$)	Ca (mg/dl)	G-CSF (pg/ml)	Ref.
1	63/M	Brazo	10	20.600	ND	117	Nara et al. (2007)
2	90/M	Vulva	6 \times 4,5	36.740	ND	430	Ito et al. (2011)
3	17/H	Pie	ND	39.440	14,6	402	Miura et al. (2011)
4	81/H	Mejilla	9 \times 8	26.290	ND	307	Yamasaki et al. (2013)
5	72/H	Escroto	9,5 \times 8	85.700	19,5	70,4	Nuestro caso

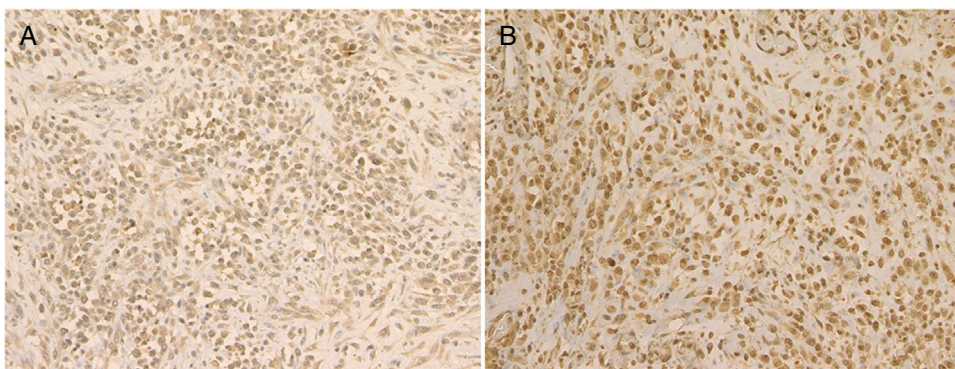


Figura 3 Las células tumorales, no solo la lesión escrotal primaria sino también la metástasis a los ganglios linfáticos, eran fuertemente inmunorreactivas para G-CSF (A) y el receptor de G-CSF (B) ($\times 100$).

su receptor, lo que indica que las células tumorales proliferan de forma autocrina. En conclusión, se señala que la producción tumoral de G-CSF se relaciona con un mal pronóstico, como en este caso.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Kasuya A, Hirakawa S, Hashizume H. Granulocyte-colony stimulating factor-producing primary cutaneous anaplastic large cell lymphoma with cerebral metastasis. *Acta Derm Venereol.* 2013;93:87–8.
2. Nara T, Hayakawa A, Ikeichi A. Granulocyte-colony stimulating factor-producing cutaneous angiosarcoma with leukemoid reaction arising on a burn scar. *Br J Dermatol.* 2003;149:1273–5.
3. Nara T, Atsuta H, Koizumi N, Takenaka H, Katoh N, Kishimoto S. G-CSF-producing giant squamous cell carcinoma (SCC): Changes in serum G-CSF in parallel with SCC antigen. *Acta Derm Venereol.* 2007;87:269–70.
4. Ito Y, Fujii M, Shibuya T, Uehara J, Sato K, Iizuka H. Granulocyte colony stimulating factor-producing squamous cell carcinoma of the skin. *J Dermatol.* 2011;38:515–7.
5. Miura K, Umegaki N, Kitaoka T, Kubota T, Namba N, Etani Y, et al. A male patient with humoral hypercalcemia of malignancy (HHM) with leukocytosis caused by cutaneous squamous cell carcinoma resulting from recessive dystrophic epidermolysis bullosa. *Clin Pediatr Endocrinol.* 2011;20:65–71.
6. Yamasaki O, Shibata H, Suzuki N, Ikeda K, Takeshima C, Otsuka M, Aoyama Y, et al. Granulocyte colony-stimulating factor producing squamous cell carcinoma of the skin associated with epithelial-mesenchymal transition. *Eur J Dermatol.* 2013;23:413–4.
7. Asano S, Urabe A, Okabe T, Sato N, Kondo Y. Demonstration of granulopoietic factor(s) in the plasma of nude mice transplanted with a human lung cancer and in the tumor tissue. *Blood.* 1977;49:845–52.
8. Horii A, Shimamura K, Honjo Y, Mitani K, Miki T, Takashima S, Yoshida J. Granulocyte-colony stimulating factor-producing tongue carcinoma. *Head Neck.* 1997;19:351–6.
9. Obermueller E, Vosseler S, Fusenig NE. Cooperative autocrine and paracrine functions of granulocyte colony-stimulating factor and granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in the progression of skin carcinoma cells. *Cancer Res.* 2004;64:7801–12.
10. Yagi H, Danno K, Maruguchi Y, Yamamoto M, Imamura S. Significance of squamous cell carcinoma (SCC)-related antigens in cutaneous SCC: A preliminary report. *Arch Dermatol.* 1987;123:902–6.
11. Yamamoto T, Mamada A, Kondo S, Yamaguchi J, Ohara K. High level of serum squamous cell carcinoma-related antigen in a case of Bowen's disease. *Dermatologica.* 1990;180:244–6.

M. Takako*, K. Yasunobu e Y. Toshiyuki

Departamento de Dermatología, Universidad de Medicina de Fukushima, Fukushima, Japón

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: m-takako@fmu.ac.jp (M. Takako).

<https://doi.org/10.1016/j.ad.2018.03.017>

0001-7310/

© 2018 AEDV.

Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.