

Exantema generalizado granulomatoso durante un tratamiento con factor estimulante de colonias de granulocitos

Manuel Almagro^a, Jesús del Pozo^a, Jesús García-Silva^a, María Teresa Yebra-Pimentel^b, Guillermo Deben^c y Eduardo Fonseca^a

Servicios de ^aDermatología, ^bAnatomía Patológica y ^cHematología. Complejo Hospitalario Universitario Juan Canalejo. A Coruña. España.

Resumen.—Los factores estimulantes de colonias de granulocitos (G-CSF) y de granulocitos y macrófagos (GM-CSF) son factores de crecimiento hematopoyéticos recombinantes que pertenecen a la familia de los factores estimulantes de colonias. Se han descrito diversas toxicodermias relacionadas con estos dos fármacos, como empeoramiento de dermatosis previas, reacciones cutáneas locales en el punto de inyección y erupciones cutáneas diseminadas. En algunos casos de erupciones cutáneas diseminadas inducidas por G-CSF o GM-CSF se ha descrito la presencia de histiocitos de tamaño mediano o grande con citoplasma espumoso y nucleolo prominente.

Se presenta el caso de un paciente que desarrolló un exantema granulomatoso asociado al tratamiento con G-CSF. Aunque esta reacción cutánea no se había descrito previamente, parece posible que la estimulación de la línea de macrófagos y monocitos pudiera producir una reacción granulomatosa.

Palabras clave: factor estimulante de colonias de granulocitos, granulomas, macrófagos.

Almagro M, Del Pozo J, García-Silva J, Yebra-Pimentel MT, Deben G, Fonseca E. Exantema generalizado granulomatoso durante un tratamiento con factor estimulante de colonias de granulocitos. *Actas Dermosifiliogr* 2003;94(6):402-5.

GENERALIZED GRANULOMATOUS RASH DURING TREATMENT WITH GRANULOCYTE-MACROPHAGE COLONY-STIMULATING FACTORS

Abstract.—Granulocyte and granulocyte-macrophage colony-stimulating factors (G-CSF and GM-CSF) are recombinant hematopoietic growth factors that belong to the colony-stimulating factor family. Different toxicodermas related to these two drugs have been described, such as deterioration of pre-existing dermatoses, local skin reactions at the injection site and disseminated skin rashes. In some cases of G-CSF or GM-CSF-induced disseminated skin rashes, the presence of medium-sized or large histiocytes with foamy cytoplasm and prominent nucleoli has been described.

We present a patient who developed a granulomatous rash associated with G-CSF treatment. Although this skin reaction had not been previously described, it seems possible that stimulation of the macrophage and monocyte line could produce a granulomatous reaction.

Key words: granulocyte colony-stimulating factor, granuloma, macrophage.

INTRODUCCIÓN

Los factores estimulantes de colonias de granulocitos (G-CSF) y de granulocitos y macrófagos (GM-CSF) son factores hematopoyéticos recombinantes que pertenecen a la familia de los factores estimulantes de colonias, la cual incluye otros factores como la interleucina-3 (IL-3), la interleucina-6 (IL-6), el factor estimulante de colonias de macrófagos (M-CSF) y la eritropoyetina¹. El G-CSF y el GM-CSF aumentan la proliferación, maduración y diferenciación de las líneas de células madre hematopoyéticas de granulocitos y monocitos, aumentando su número y su actividad biológica^{1,4}.

La principal indicación de tratamiento con G-CSF y GM-CSF es la neutropenia inducida por quimioterapia y radioterapia, aunque las neutropenias de otro origen, como las congénitas, las asociadas a leucemias y a la infección por virus de la

inmunodeficiencia humana (VIH) y las secundarias a fármacos^{3,5} también pueden responder al tratamiento con estos factores.

Se han descrito diversas reacciones cutáneas asociadas a estos fármacos, que pueden ser clasificadas en tres grupos: empeoramiento de dermatosis previas, reacciones cutáneas locales en el punto de inyección y erupciones cutáneas diseminadas^{3,5,6}. El estudio histopatológico de estas reacciones cutáneas diseminadas asociadas con G-CSF y GM-CSF normalmente muestra infiltrados dérmicos polimorfos con un incremento en el número y tamaño de los macrófagos. El carácter específico de estas células en el infiltrado es controvertido^{2,4}.

Se presenta un paciente que desarrolló un exantema generalizado durante el tratamiento con G-CSF y mostraba en el estudio histopatológico un infiltrado dérmico polimorfo con aspecto granulomatoso.

DESCRIPCIÓN DEL CASO

Una mujer de 67 años, con síndrome mielodisplásico (anemia refractaria con exceso de

Correspondencia:
Manuel Almagro. Servicio de Dermatología.
Complejo Hospitalario Universitario Juan Canalejo.
Xubias de Arriba, 84. 15006 A Coruña. España.
Correo electrónico: der@canalejo.org
Aceptado el 24 de marzo de 2003.

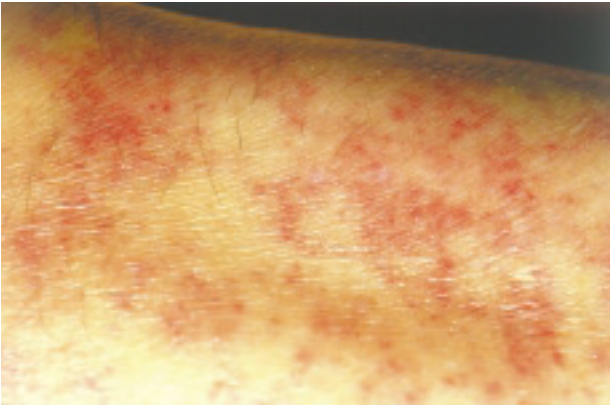


Fig. 1.—Detalle del exantema con áreas morbiliformes y elementos purpúricos.

blastos) que había evolucionado a una leucemia aguda no linfoblástica de tipo M5 de la FAB, consultó por neutropenia y fiebre. Se inició tratamiento empírico con ceftacidima, amikacina, vancomicina, anfotericina B y G-CSF en dosis de 300 $\mu\text{g}/\text{día}$, por vía subcutánea, por una leucopenia grave. Cinco días después de comenzar el tratamiento con G-CSF la paciente desarrolló un exantema diseminado de aspecto polimorfo, localizado en el tronco y las extremidades. Estaba formado por áreas morbiliformes, asociadas con elementos purpúricos y liquenoides (fig. 1). El estudio histopatológico mostró un infiltrado de aspecto granulomatoso en la dermis papilar (fig. 2) formado por histiocitos, células gigantes multinucleadas, neutrófilos, eosinófilos, linfocitos y ocasionales células plasmáticas (fig. 3). La epidermis y la unión dermoepidérmica no presentaban alteraciones. Las tinciones con reacción del ácido peryódico de Schiff (PAS) y Ziehl-Nielsen fueron negativas. El estudio inmunohistoquímico demostró una moderada positividad para CD68 en las células de las estructuras granulomatosas.

Las determinaciones serológicas para virus de hepatitis B y C, virus de Epstein Barr, citomegalovirus, sífilis, *Legionella*, fiebre Q, *Mycoplasma* y *Chlamydia* fueron negativas.

Se suspendió el tratamiento antibiótico y la anfotericina B sin modificación de las lesiones cutáneas, las cuales desaparecieron 72 h después de suspender el tratamiento con G-CSF. Sin embargo, pasados 15 días, debido a la intensa neutropenia (30 neutrófilos/ μl), se reinició la administración de G-CSF, al igual que el tratamiento antibiótico, sin que se produjera recurrencia de las lesiones cutáneas. Se añadió, además, tratamiento con arabinósido de citocina y mitoxantrona sin obtener respuesta. La paciente falleció pocos días después a causa de una infección respiratoria.

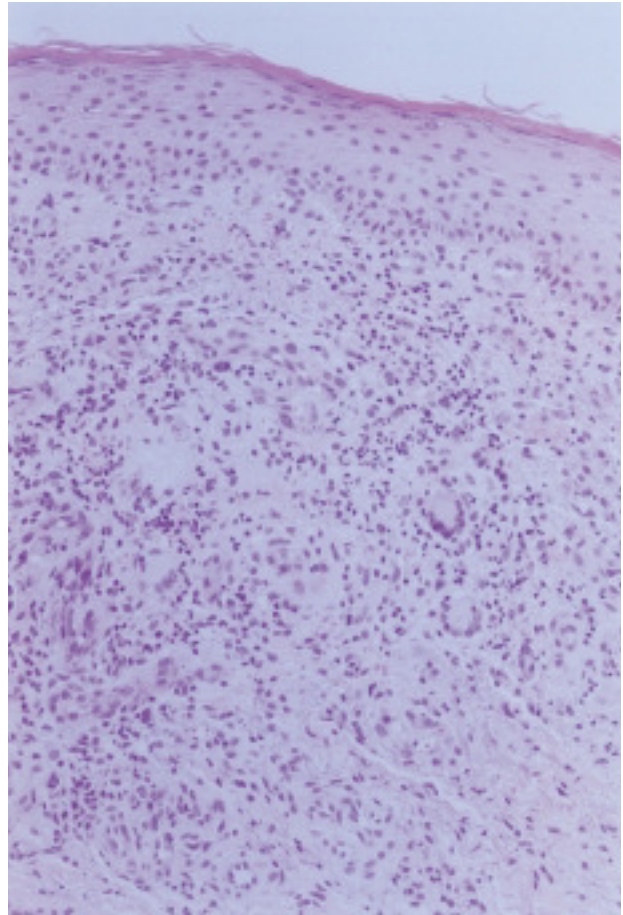


Fig. 2.—Panorámica del estudio histológico donde se observa la ocupación de toda la dermis por un infiltrado de aspecto granulomatoso.

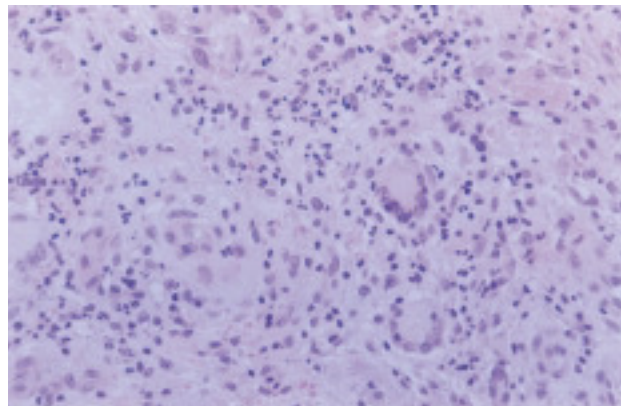


Fig. 3.—Detalle del infiltrado en la dermis papilar con aspecto granulomatoso, compuesto por histiocitos, células gigantes multinucleadas, neutrófilos, eosinófilos, linfocitos y de forma ocasional células plasmáticas.

DISCUSIÓN

Se han descrito diversas reacciones cutáneas asociadas al tratamiento con G-CSF y GM-CSF. Éstas in-

cluyen: empeoramiento de dermatosis previas (psoriasis^{7,8}, acné⁹ y vasculitis leucocitoclástica)¹⁰; reacciones localizadas en los puntos de inyección (picor, eritema, lesiones urticariformes, flebitis⁶, vasculitis⁸, dermatosis liquenoides⁹ y erupciones pustulosas similares a la dermatosis pustulosa subcórnea)¹¹, y erupciones cutáneas generalizadas (exantemas, vasculitis leucocitoclástica¹², foliculitis diseminada⁸, eritema^{7,6}, epidermolisis ampollosa adquirida¹³, dermatosis ampollosa IgA lineal¹⁴ y dermatosis neutrofílicas como pioderma gangrenoso ampolloso superficial⁶ y síndrome de Sweet¹⁵⁻¹⁹).

Los exantemas pueden tener un patrón variable, que puede ser morbiliforme, purpúrico, urticariforme, maculopapular y verdaderas eritrodermias exfoliativas³. Normalmente se acompañan de fiebre, mal estado general, prurito y neutrofilia, debido a los efectos farmacológicos de las citocinas³. Tras la suspensión o disminución de la dosis de las citocinas las lesiones cutáneas suelen resolverse con descamación^{5,20}. Estas erupciones pueden o no reaparecer tras la nueva administración de G-CSF o GM-CSF, según la respuesta neutrofílica del paciente, ya que estos cuadros no son verdaderas reacciones de hipersensibilidad a estos fármacos³.

En nuestro caso se consideraron varios diagnósticos diferenciales desde el punto de vista clínico. La infiltración leucémica específica fue excluida tras los hallazgos histopatológicos, los exantemas infecciosos con aspecto granulomatoso se descartaron de forma racional por el curso clínico y las serologías negativas, y del mismo modo se excluyó el exantema inducido por antibióticos o por anfotericina B. El exantema no se modificó cuando se suspendieron estos fármacos, ni cuando se reintrodujeron posteriormente. Por ello, no es probable que los antibióticos o la anfotericina B fueran la causa del exantema.

Los hallazgos histopatológicos de las erupciones diseminadas por factores estimuladores de colonias son variables, pero normalmente presentan un infiltrado dérmico polimorfo formado por neutrófilos y eosinófilos^{2,3,5,21}. Además, pueden aparecer edema dérmico, polvillo nuclear y cambios epidérmicos importantes^{1,2}. En algunos casos se ha descrito la presencia de histiocitos de tamaño mediano a grande con citoplasma amplio y pálido y nucleolo prominente. Algunos autores consideran estos hallazgos histopatológicos una reacción específica de G-CSF y GM-CSF^{1,2,5} mientras que otros⁴ consideran estos histiocitos como un hallazgo inespecífico, ya que también aparecen en pacientes que reciben quimioterapia sin asociación de factores estimulantes. De forma ocasional, estos histiocitos muestran mitosis y aspecto atípico, simulando un proceso maligno²⁰.

Se ha descrito de forma ocasional un incremento de tamaño de los macrófagos en exantemas diseminados inducidos por factores estimulantes de colonias. No se ha encontrado referido previamente

un infiltrado granulomatoso asociado con G-CSF y GM-CSF. Postulamos que, dado que estos factores estimulan las líneas monocito-macrófago, teóricamente podrían inducir infiltrados granulomatosos. Aunque no pueda demostrarse con certeza, la exclusión de otras causas de infiltrado granulomatoso en nuestra paciente sugiere que la reacción granulomatosa observada podría ser debida al tratamiento con G-CSF.

BIBLIOGRAFÍA

1. Scott GA. Report of three cases of cutaneous reactions to granulocyte macrophage-colony stimulating factor and review of the literature. *Am J Dermatopathol* 1995;17: 107-14.
2. Horn TD, Burke PJ, Karp JE, Hood AF. Intravenous administration of recombinant human granulocyte macrophage colony-stimulating factor causes a cutaneous reaction. *Arch Dermatol* 1991;127:49-52.
3. Mehregan DR, Fransway AF, Edmonson JH, Leiferman KM. Cutaneous reactions to granulocyte-monocyte colony-stimulating factor. *Arch Dermatol* 1992;128:1055-9.
4. 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.
5. Glass LF, Fotoparlos T, Messina JL. A generalized cutaneous reaction induced by granulocyte colony-stimulating factor. *J Am Acad Dermatol* 1996;34:455-9.
6. Asnis LA, Gaspari AA. Cutaneous reactions to recombinant cytokine therapy. *J Am Acad Dermatol* 1995;33: 393-410.
7. Kelly RI, Marsolen RA. Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor and psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 1994; 30:144-5.
8. 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.
9. Lee PK, Dover JS. Recurrent exacerbation of acne by granulocyte colony-stimulating factor administration. *J Am Acad Dermatol* 1996;34:855-6.
10. Viallard AM, Lavenue A, Balme B, Pincemaille B, Raudrant D, Thomas L. Lichenoid cutaneous drug reactions at injection sites of granulocyte colony-stimulating factor (Filgastrim). *Dermatology* 1999;198:301-3.
11. Lautenschlager S, Itin PH, Hirsbrunner P, Buchner SA. Subcorneal pustular dermatosis at the injection sites of recombinant human granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in a patient with IgA mieloma. *J Am Acad Dermatol* 1994;30:787-9.
12. Jain KK. Cutaneous vasculitis associated with granulocyte colony-stimulating factor. *J Am Acad Dermatol* 1994;31: 213-5.
13. Warol JC, Gitlin JB, Garray DJ, Jatoti A, Luikart S, Zelickson BD, et al. Epidermolysis bullosa acquisita induced by

- GM-CSF: A role for eosinophils in treatment related toxicity. *Br J Haematol* 1992;81:27-32.
14. Kano Y, Kokaji T, Shiohara T. Linear IgA bullous dermatosis in a patient with acute lymphocytic leukemia possible involvement of granulocyte colony-stimulating factor. *Eur J Dermatol* 1999;9:122-5.
 15. Prevost-Blank PL, Schwayder TA. Sweet syndrome secondary to granulocyte colony-stimulating factor. *J Am Acad Dermatol* 1996;35:995-7.
 16. Richard MA, Grot JJ, Laurans R, Hesse S, Brunet P, Stopps AM, et al. Sweet syndrome induced by granulocyte colony-stimulating factor in a woman with congenital neutropenia. *J Am Acad Dermatol* 1996;35:629-31.
 17. Haregawa M, Sato S, Nakada M, Nitta H, Shirasaki H, Kasahava K. Sweet's syndrome associated with granulocyte colony stimulating factor. *Eur J Dermatol* 1998;8:503-5.
 18. Arbetter KR, Hubbard KW, Markovic SN, Gibson LE, Phyliky RL. Case of granulocyte colony-stimulating factor-induced Sweet's syndrome. *Am J Haematol* 1999;61:126-9.
 19. Reuss-Borst MA, Müller CA, Waller HD. The possible role of G-CSF in the pathogenesis of Sweet's syndrome. *Leuk-Lymphoma* 1994;15:261-4.
 20. Fariña MC, Requena L, Dómine M, Soriano ML, Estévez L, Barat A. Histopathology of cutaneous reactions to granulocyte colony-stimulating factor: Another pseudomalignancy. *J Cutan Pathol* 1998;25:559-62.
 21. Peters MS, Argengy Z, Cerio R, Finan M, Gagne E, Scott G. The annual meeting 1992. Friday evening slide symposium. *J Cutan Pathol* 1993;20:465-78.