

- generalizadas como forma de presentación de un adenocarcinoma gástrico. *Actas Dermosifiliogr.* 2007;98:215-6.
3. Cox SE, Cruz PD. A spectrum of inflammatory metastasis to skin via lymphatics: three cases of carcinoma erysipeloides. *J Am Acad Dermatol.* 1994;30:304-7.
  4. Edelstein JM. Pancreatic carcinoma with unusual metastasis to the skin and subcutaneous tissue simulating cellulitis. *N Engl J Med.* 1950;242:779-81.
  5. Ruiz de Erenchun FR, Vázquez Doval J, Valerdez S, Serna MJ, Quintanilla E. Inflammatory metastatic carcinoma: a clinical and histopathologic study of three cases. *J Dermatol Surg Oncol.* 1991;17:784-7.
  6. Tan BB, Marsden JR, Sanders DS. Melanoma erysipeloides: inflammatory metastatic melanoma of the skin. *Br J Dermatol.* 1993;129:327-9.
  7. Hazelrigg DE, Rudolph AH. Inflammatory metastatic carcinoma. Carcinoma erysipeloides. *Arch Dermatol.* 1977;113:69-70.
  8. Kamble R, Kumar L, Kochupillai V, Sharma A, Sandhoo MS, Mohanti BK. Cutaneous metastasis of lung cancer. *Postgrad Med J.* 1995;71:741-3.
  9. Hodge SJ, Mackel S, Owen LG. Zosteriform inflammatory metastatic carcinoma. *Int J Dermatol.* 1979;18:142-5.
  10. Homler HJ, Goetz CS, Weisenburger DD. Lymphangitic cutaneous metastases from lung cancer mimicking cellulitis. *Carcinoma erysipeloides.* *West J Med.* 1986;144:610-2.

## Erupción acneiforme secundaria a cetuximab con cambios histopatológicos pseudomalignos

I. Vidal-Olmo<sup>a</sup>, J. Bassas-Vila<sup>b</sup>, E. Herrera-Acosta<sup>a</sup> y P. Umbert-Millet<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Servicio de Dermatología. Hospital Universitari Sagrat Cor. Barcelona.

<sup>b</sup>Servicio de Dermatología. Hospital Universitari Germans Trias i Pujol. Badalona. Barcelona. España.

*Sr. Director:*

El cetuximab (C225) es un anticuerpo contra el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) que bloquea la proliferación celular<sup>1</sup>. El efecto adverso más frecuente es la erupción acneiforme folicular.

Presentamos el caso de un varón de 69 años con antecedentes personales de hipertensión arterial y diabetes mellitus tipo 2. En julio de 2004 fue diagnosticado de un adenocarcinoma de sigma practicándose una resección local. Se realizó estudio de extensión evi-

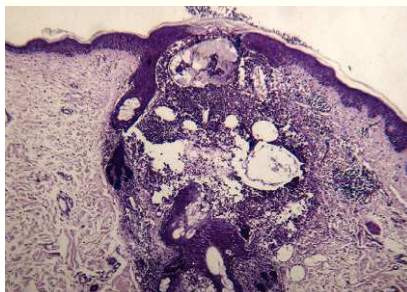
denciándose en la tomografía axial computadorizada (TAC) toracoabdominal adenopatías retroperitoneales, por lo que se inició tratamiento con cetuximab.

Una semana después del segundo ciclo de cetuximab el paciente acudió por una erupción de aparición brusca monomorfa de papulopústulas eritematosas y de distribución folicular que predominaba en la cara, el cuero cabelludo y la espalda (fig. 1). El estudio histopatológico mostraba una destrucción folicular con un infiltrado de predomi-

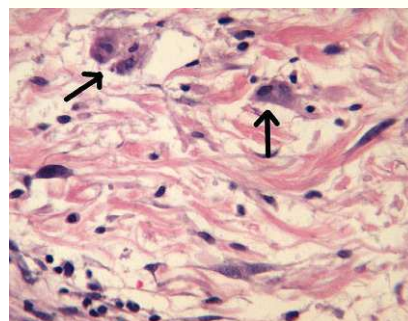
nio neutrofilico, de aspecto similar a una foliculitis supurada aguda, sin evidencia de bacterias ni hongos en la tinción con ácido periódico de Schiff (PAS) (fig. 2). Al estudiar la dermis se apreciaba edema y un infiltrado inflamatorio perivascular e intersticial compuesto por linfocitos, células plasmáticas, aislados eosinófilos y células grandes de citoplasma grisáceo, con pleomorfismo, binucleación, nucleolos prominentes, hiper cromáticos y presencia de mitosis aisladas (fig. 3). El estudio inmunohistoquímico para estas



**Figura 1.** Lesiones papulopustulosas en la espalda.



**Figura 2.** Imagen histológica de una papulopústula: foliculitis neutrofilica PAS (ácido periódico de Schiff) negativa. (PAS,  $\times 25$ .)



**Figura 3.** Histiocitos atípicos con binucleación (flechas). (Hematoxilina-eosina,  $\times 200$ .)

células fue positivo para CD-68 y lisozima, y negativo para PAS y mieloperoxidasa, confirmando su naturaleza histiocitoide. Se orientó como una erupción acneiforme secundaria a cetuximab y la erupción mejoró con peróxido de benzoilo tópico y minociclina oral.

El cetuximab es un anticuerpo monoclonal quimérico que bloquea el EGFR<sup>2</sup>. La actividad antitumoral del cetuximab se basa en su capacidad para inhibir la proliferación celular, la angiogénesis y la formación de metástasis a distancia, así como promover la apoptosis celular. Se ha utilizado sobre todo en cánceres sólidos en estadios avanzados<sup>3</sup> en los que se ha visto que sus células expresan EGFR<sup>4</sup>.

Estos quimioterápicos no asocian sintomatología sistémica, pero en múltiples publicaciones recientes se describen sus efectos secundarios cutáneos. Aunque se desconoce el mecanismo, distintos estudios sugieren un papel central del EGFR en la fisiología foliular. Estos inhibidores del EGFR causan un fallo en la transición de la fase anágena a la catágena del ciclo foliular<sup>2,5</sup>, además de una dilatación infundibular, hiperqueratosis y tapones córneos, que favorece la alteración de la flora local, aumentando de este modo la patogenicidad de microorganismos no patógenos<sup>6</sup>. A pesar de esto se han realizado cultivos microbianos y fúngicos de las pústulas resultando negativos en todas las publicaciones<sup>3</sup>. Otros autores han propuesto un efecto directo del cetuximab sobre el sistema inmunitario con una producción descontrolada de citocinas y quimiotaxis de neutrófilos<sup>4</sup>.

Aproximadamente un tercio de los pacientes tratados con cetuximab presentan entre 2 y 6 semanas después del inicio del tratamiento una erupción acneiforme que no ha demostrado tener ninguna relación con el tipo de tumor, fototipo cutáneo, sexo, ni antecedentes de acné o rosácea<sup>5</sup>.

Los efectos secundarios cutáneos son dosis dependientes y reversibles. La suspensión del tratamiento oncológico no suele ser necesaria<sup>5</sup>. Inicial-

mente se postuló que la respuesta tumoral mejoraba cuanto mayor era la toxicidad cutánea, pero esto no se ha confirmado en un estudio recientemente publicado<sup>6</sup>.

En el estudio histopatológico se aprecian diferentes grados de foliculitis, desde una dilatación infundibular hasta la destrucción de folículos pilosos, como consecuencia de un denso infiltrado de polimorfonucleares de predominio neutrofílico en la parte más superficial, mientras que en las partes más profundas existe un infiltrado de predominio linfocitario e histiocitario<sup>4</sup>.

En nuestro caso el estudio histopatológico mostraba una foliculitis neutrofílica supurativa con unas células histiocitoides grandes y grisáceas con pleomorfismo, binucleación, nucleolos prominentes y mitosis aisladas. En el estudio inmunohistoquímico dichas células fueron positivas para CD-68 y lisozima, y negativas para PAS y mieloperoxidasa. Probablemente estas células son histiocitos atípicos que no habían sido descritos hasta el momento en este tipo de reacciones cutáneas secundarias a los inhibidores del EGFR.

Estos histiocitos atípicos se han observado y se consideran diagnósticos en las erupciones cutáneas agudas que aparecen después de administrar factores de estimulación de colonias granulocíticas (FSC-G) y de mastocitos (FSC-GM)<sup>7,8</sup>. Otros autores, en cambio, han observado estas células en pacientes que han recibido una quimioterapia agresiva, pero sin recibir ningún tipo de FSC<sup>9</sup>. También se ha sugerido que estos hallazgos podrían ser específicos de la implicación de la piel en las leucemias<sup>10</sup>, considerando estas células proliferaciones de la leucemia en la piel. Nuestro enfermo no había sido tratado con FSC-G ni FSC-GM ni se demostró ninguna neoplasia hematológica. Tras un año de seguimiento el paciente presenta una metástasis hepática sin evidencia de otras complicaciones.

Hemos mostrado el caso de un paciente con un tumor sólido, en tratamiento con un inhibidor del EGFR,

en el que se observan unos histiocitos atípicos infiltrando la dermis. Probablemente existan algunos mecanismos de los inhibidores de los EGFR que aún desconocemos y que podrían ser los responsables de estas células pseudomalignas.

## Bibliografía

- Herrera-Acosta E, Martín-Ezquerria G, Iglesias M, Umbert P. Erupción acneiforme secundaria a cetuximab. *Actas Dermosifiliogr.* 2005;96:252-4.
- Kimyai-Asadi A, Jih MH. Follicular toxic effects of chimeric anti-epidermal growth factor receptor antibody cetuximab used to treat human solid tumors. *Arch Dermatol.* 2002;138:129-31.
- Walon L, Gilbeau C, Lachapelle JM. Acneiform eruptions induced by cetuximab. *Ann Dermatol Venereol.* 2003;130:443-6.
- Jul G, González-de Arriba A, Daudén E. Efectos secundarios de los inhibidores del receptor del factor de crecimiento epidérmico. *Actas Dermosifiliogr.* 2006;97:296-310.
- Martínez de Lagrán Z, Ratón JA, Lasa O. Erupción acneiforme por inhibidores del receptor de crecimiento epidérmico. *Actas Dermosifiliogr.* 2005;96:450-4.
- Sandwich N. Tolerability in patients receiving treatment in everyday clinical practice. *Br J Cancer.* 2003;89:S9-S14.
- Fariña MC, Requena L, Dómine M, Soriano ML, Estévez L, Barat A. Histopathology of cutaneous reaction to granulocyte colony-stimulating factor: another pseudomalignancy. *J Cutan Pathol.* 1998;25:559-62.
- Horn TD, Burk DJ, Karp JE, Hood AF. Intravenous administration of recombinant human granulocyte-macrophage colony-stimulating factor causes a cutaneous eruption. *Arch Dermatol.* 1991;127:49.
- Valks R, Vargas E, Muñoz E, Fernández-Herrera J, García Díez A, Fraga J. Terminal infiltrate of enlarged macrophages in patients receiving chemotherapy. *J Cutan Pathol.* 1998;25:259.
- Yamashita N, Natsuaki M, Morita H, Kitano Y, Sagami S. Cutaneous eruptions induced by granulocyte colony-stimulating factor in two cases of acute myelogenous leucemia. *J Dermatol.* 1993;20:473.