

Dermatitis granulomatosa postherpética en un paciente tratado con nivolumab



Postherpetic Granulomatous Dermatitis in a Man Treated With Nivolumab

Sra. Directora:

Un varón de 62 años de edad, con antecedentes personales de tabaquismo e hipertensión arterial, fue diagnosticado de un carcinoma no microcítico de pulmón con diferenciación escamosa metastásico (adenopatías hiliares e invasión de glándula suprarrenal izquierda). Por este motivo comenzó el tratamiento con docetaxel, que mantuvo durante 2 meses, pero que suspendió por progresión de la enfermedad, iniciando entonces tratamiento con nivolumab (3 mg/kg vía intravenosa cada 2 semanas). Tras recibir el segundo ciclo de este, a los pocos días empezó a presentar lesiones asintomáticas, eritematoparduzcas y nodulares en la región pectoral izquierda, así como en el brazo izquierdo y en el área escapular izquierda. Las lesiones coincidían topográficamente con la zona donde el paciente padeció una reactivación de herpes zóster 2 años antes y estaban circunscritas de forma exclusiva a las áreas cicatriciales residuales de este, adquiriendo, por tanto, el global de las mismas una distribución zosteriforme (figs. 1 y 2). El estudio histológico mostró granulomas sin corona linfocitaria ni necrosis central, es decir, granulomas de tipo sarcoideo ubicados en la dermis. No se observaron células multinucleadas (fig. 3). Ante estos hallazgos se solicitó una analítica completa con actividad de la enzima convertidora de angiotensina y un test de Matoux, siendo todos los resultados normales o



Figura 1 Lesiones nodulares eritematoparduzcas con área cicatricial central circunscritas a la zona de reactivación de herpes zóster 2 años antes (zona escapular izquierda).



Figura 2 Lesiones nodulares eritematoparduzcas con área cicatricial central circunscritas a la zona de reactivación de herpes zóster 2 años antes (brazo izquierdo).

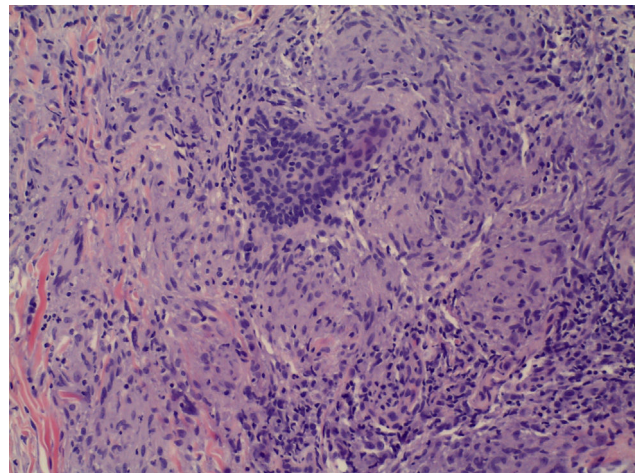


Figura 3 H-E x 20. Granuloma de tipo sarcoideo en la dermis.

negativos. La Rx de tórax, así como la TAC toracoabdominal, no encontraron hallazgos diferentes a los de su enfermedad pulmonar.

Se pautó tratamiento con corticoides e inhibidores de la calcineurina tópicos. A pesar de ello, las lesiones permanecieron invariables durante los 6 meses siguientes, tiempo en el que el paciente mantuvo el tratamiento con nivolumab hasta que, finalmente, falleció.

Las dermatitis granulomatosas postherpes zóster son el tipo más frecuente dentro de la variedad de reacciones cutáneas que pueden aparecer en la zona en la que tuvo lugar una reactivación de este virus¹, ocurriendo meses o incluso años después de esta. Su aparición se relaciona con el concepto de la respuesta isotópica de Wolf², que consiste en la aparición de una nueva dermatosis en el lugar

donde previamente se desarrolló otra. Estas dermatitis granulomatosas pueden ser tipo granuloma anular, vasculitis granulomatosa, granuloma sarcoideo, tuberculoide, folliculitis granulomatosa y otras dermatosis granulomatosas inespecíficas³. En todos los casos las lesiones se limitan de forma exclusiva al área afecta por el herpes zóster previo, presentándose como pápulas, nódulos o como cicatrices deprimidas¹. Su patogenia no está definida con claridad. Se piensa que la formación de granulomas puede estar en relación con una reacción de hipersensibilidad retardada a proteínas y glucoproteínas de la envoltura viral⁴ más que a que se trate de estructuras virales completas⁵ ya que, en muchas ocasiones, el ADN del virus no es detectado en la PCR de las formaciones granulomatosas⁶. En varias ocasiones estas reacciones han ocurrido en pacientes con síndromes linfoproliferativos^{7,8}, relacionándose en estos casos con alteraciones en el número y el funcionamiento de las inmunoglobulinas, de la inmunidad celular y el aumento de las reacciones de hipersensibilidad.

Nivolumab es un anticuerpo monoclonal humano de tipo inmunoglobulina G4 que se une y bloquea al receptor de muerte programada 1 (PD-1), que es un regulador negativo de la actividad de los linfocitos T⁹. Está aprobado para el tratamiento del melanoma metastásico y del carcinoma de pulmón de células escamosas⁹. La vía de acción de nivolumab es similar a la de ipilimumab, otro anticuerpo monoclonal usado en el tratamiento del melanoma avanzado irreseccable que, en su caso, inhibe al antígeno CTLA-4 que, a su vez, es un regulador negativo de las células T. Por este motivo, a este grupo de fármacos se les conoce como inhibidores del *check-point* inmune. En varias ocasiones se ha descrito la aparición de reacciones granulomatosas sistémicas y/o cutáneas mediadas por nivolumab e ipilimumab en relación con esta activación del linfocito T que promueven. A destacar, entre otras, un caso de granuloma anular diseminado en un paciente tratado con ipilimumab¹⁰, o varios casos de sarcoidosis en pacientes tratados con nivolumab. Estos se presentaron como un síndrome de Lofgren completo con lesiones infiltrativas en tatuajes cosméticos¹¹, con un cuadro consistente en adenopatías mediastínicas y lesiones en la piel¹², o limitándose a lesiones de sarcoidosis cutánea sin afectación sistémica¹³.

Tras descartar una sarcoidosis sistémica con las pruebas complementarias realizadas, y dado que los granulomas sarcoideos pueden presentarse en múltiples enfermedades además de en la sarcoidosis, consideramos que nuestro caso consiste en una dermatitis granulomatosa secundaria a herpes zóster mediada por nivolumab, siendo esta la primera descrita. Postulamos que nivolumab, mediante el bloqueo del receptor PD-1, estimuló a las células T, lo que promovió las reacciones de hipersensibilidad y formación de granulomas frente a las proteínas de envoltura del VVZ, desencadenándose así la dermatitis granulomatosa postherpética.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Álvarez-Ruiz S, Alonso A, Pérez-Gala S, Daudén E, Fraga F, García-Díez A. Reacciones granulomatosas secundarias a herpes zóster. *Actas Dermosifiliogr*. 2004;95:626–30.
2. Wolf R, Brenner S, Ruocco V, Filioli FG. Isotopic response. *Int J Dermatol*. 1995;34:341–8.
3. Ferenczi K, Rosenberg AS, McCalmont TH, Kwon EJ, Elenitsas R, Somach SC. Herpes zoster granulomatous dermatitis: Histopathologic findings in a case series. *J Cutan Pathol*. 2015;42:739–45.
4. Gibney MD, Nahass GT, Leonardi CL. Cutaneous reactions following herpes zoster infections: Report of three cases and a review of the literature. *Br J Dermatol*. 1996;134–504.
5. Nikkels AF, Snoeck R, Rentier B, Pierard GE. Chronic verrucous varicella zoster virus skin lesions: Clinical, histological, molecular and therapeutic aspects. *Clin Exp Dermatol*. 1999;24:346–53.
6. Serfling U, Penneys NS, Zhu WY, Sisto M, Leonardi C. Varicella-zoster virus DNA in granulomatous skin lesions following herpes zoster. A study by the polymerase chain reaction. *J Cutan Pathol*. 1993;20:28–33.
7. Pujol RM, Matías-Guío X, Planagumà M, de Moragas JM. Chronic lymphocytic leukemia and cutaneous granulomas at sites of herpes zoster scars. *Int J Dermatol*. 1990;29:652–4.
8. Nakano M, Takeshita H, Hayashida S, Takahara M, Shimokama T, Kinjo M, et al. Granulomatous reaction at the site of healed herpes zoster in a patient with adult T-cell leukemia/lymphoma. *J Dermatol*. 2012;39:407–9.
9. Ficha técnica Nivolumab. AEMPS. <http://www.ema.europa.eu>
10. Haselden VN, Vyas R, Koon H, Gerstenblith MR. Granuloma annulare in the setting of ipilimumab therapy. *J Clin Exp Dermatol Res*. 2015;6:256.
11. Kim C, Gao J, Shannon VR, Siefker-Radtke A. Systemic sarcoidosis first manifesting in a tattoo in the setting of immune checkpoint inhibition. *BMJ Case Reports*. 2016;10:1136.
12. Danlos FX, Pagès C, Baroudjian B, Vercellino L, Battistella M, Mimoun M, et al. Nivolumab-induced sarcoid-like granulomatous reaction in a patient with advanced melanoma. *Chest*. 2016;149:133–6.
13. Suozzi KC, Stahl M, Ko CJ, Chiang A, Gettinger SN, Siegel MD, et al. Immune-related sarcoidosis observed in combination ipilimumab and nivolumab therapy. *JAAD Case Rep*. 2016;2:264–8.

P. Martín-Carrasco*, C. Pérez-Ruiz, T. de Zulueta-Dorado y J. Conejo-Mir

Unidad de Gestión Clínica de Dermatología, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: Pablo.ronda@hotmail.com (P. Martín-Carrasco).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.ad.2017.02.016>
0001-7310/

© 2017 AEDV.

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