INFORME DE CASO

Medicina interna

LESIONES CUTÁNEAS ASOCIADAS A FACTORES ESTIMULANTES DE COLONIAS EN UNA PACIENTE CON CÁNCER DE PULMÓN

REVISTA ARGENTINA DE MEDICINA
ISSN 1515-3460
Buenos Aires
Ostinelli A, Astorino W, Zylberman M. Lesiones cutáneas asociadas a factores estimulantes de colonias en una paciente con cáncer de pulmón. *Rev Arg Med* 2017;5(2):197-199

Recibido: 1 de marzo de 2017.
Aceptado: 28 de abril de 2017.

[1] Médico especialista en clínica médica. Residente de Oncología clínica en el Instituto Alexander Fleming.
[2] Médico especialista en anatomía patológica. Servicio de Anatomía Patológica del Instituto Alexander Fleming.
[3] Miembro del ACP (American College of Physicians) y de la MASCC (Multinational Association of Supportive Care in Cancer). Médico especialista en clínica médica. Jefe del servicio de clínica médica del Instituto Alexander Fleming.

SKIN LESIONS ASSOCIATED WITH COLONY STIMULATING FACTORS IN A PATIENT WITH LUNG CANCER

Alexis Ostinelli,[1] Walter Astorino,[2] Macelo Zylberman[3]

Resumen

Se conoce como síndrome de Sweet a una dermatosis neutrofílica que se manifiesta como placas cutáneas sensibles o dolorosas de aparición brusca. El factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF) es un factor de crecimiento hematopoyético cuya principal función es la de estimular la proliferación y diferenciación de las células precursoras de los polimorfonucleares. Presentamos el caso de una paciente neutropénica febril tratada con G-CSF que presentó placas cutáneas en su recuperación de neutrófilos y biopsia compatible con síndrome de Sweet.

Palabras clave. Lesiones cutáneas, factores estimulantes de colonia, síndrome febril, dermatosis neutrofílica.

Abstract

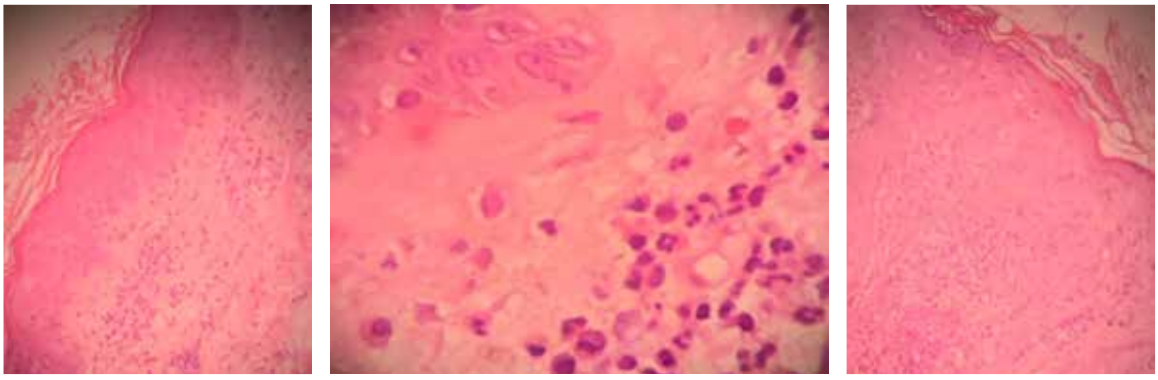
Sweet's syndrome is known as a neutrophilic dermatoses that manifests as sensitive or painful skin plaques that appear suddenly. Granulocyte colony stimulating factor (G-CSF) is an hematopoietic growth factor whose main function is to stimulate the proliferation and differentiation of polymorphonuclear precursor cells. We report the case of a patient with febrile neutropenia that, receiving G-CSF treatment, developed cutaneous painful plaques in the phase of neutrophil recovery; its biopsy revealed neutrophilic dermatoses (Sweet syndrome)

Key words. *Skin lesions, colony stimulating factors, febrile syndrome, neutrophilic dermatosis.*

Figuras 1, 2 y 3. Lesiones cutáneas al diagnóstico

Los autores manifiestan no poseer conflictos de intereses.

AUTORES PARA CORRESPONDENCIA
Alexis Ostinelli. Crámer 1180, CABA.
Correo electrónico:
alexisostinelli@gmail.com



Figuras 4, 5 y 6
Anatomía patológica

Se recibe a un paciente de 64 años con antecedentes de adenocarcinoma de pulmón que consulta por síndrome febril asociado a neutropenia profunda luego del primer ciclo de tratamiento sistémico con carboplatino/etopósido. Se toman muestras de cultivos y se inicia tratamiento antibiótico empírico con piperacilina-tazobactam, 4,5 g cada 6 h por vía intravenosa, y G-CSF (300 mcg/día) subcutáneo. Evoluciona favorablemente con cultivos negativos y recupera neutrófilos (glóbulos blancos [GB]: 4700 mm^3, neutrófilos [N]: 65%) al cuarto día de tratamiento. En el quinto día de tratamiento y primer día luego de la suspensión de G-CSF (GB: 5200 mm^3, N: 70%), presenta múltiples pápulas y pequeñas placas eritematosas dolorosas que afectan ambas manos, región patelar y dorso (Figuras 1, 2 y 3).
Se realiza biopsia de piel en la región dorsal.

Histopatología

En la epidermis presenta un área de ulceración epidérmica y en la unión dermoepidérmica y la dermis superficial, infiltrado inflamatorio con predominio polimorfonuclear de disposición perivascular (Figuras 4, 5 y 6). **Diagnóstico:** dermatosis neutrofílica aguda.
Se inició tratamiento con 20 mg de meprednisona oral y se observó una rápida involución de las lesiones (Figuras 7, 8 y 9).

Discusión

Descripto en 1964 por Robert Douglas Sweet (1), el síndrome de Sweet (SS) es una dermatosis neutrofílica que se manifiesta como placas cutáneas sensibles o dolorosas de aparición brusca, acompañadas o no de fiebre, malestar general y en la mayoría de los casos, leucocitosis neutrofílica. Además de la piel, puede involucrar órganos internos (2).
El factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF) es un factor de crecimiento hematopoyético perteneciente a la familia de las citoquinas cuya principal función es la de estimular la proliferación y diferenciación de las células precursoras de los polimorfonucleares (PMN) a nivel de la médula ósea (3); su principal indicación es la profilaxis o tratamiento de la neutropenia posquimioterapia.
G-CSF suele ser bien tolerado; los efectos secundarios más conocidos del G-CSF son dolores óseos en la columna, las costillas y el esternón. Menos frecuentes son la esplenomegalia asintomática y la elevación de la lactato deshidrogenasa, transaminasas y fosfatasa alcalina; en los últimos años se han comunicado cuadros cutáneos secundarios a su administración, entre los que se encuentran las dermatosis neutrofílicas, como el síndrome de Sweet (4), pioderma gangrenoso (5) y, recientemente, hidradenitis ecrina neutrofílica (6).
El SS se caracteriza por presentar un inicio brusco de pápulas eritematosas, placas o nódulos, generalmente con fiebre, mialgia y malestar general. Existen variantes ampollares o ulceradas. En el laboratorio es característico encontrar leucocitosis con neutrofilia, velocidad de eritrosedimentación (VSG) y PCR elevadas. Pueden verse involucrados los ojos (conjuntivitis, epiescleritis, iridociclitis), la mucosa oral y las articulaciones, como también los pulmones, los riñones, el hígado, el sistema nervioso central y el corazón (2).
Su y Liu (7) propusieron dos criterios diagnósticos mayores y dos menores para su diagnóstico y, en 1994, von den Driesch (8) y colaboradores revisaron estos criterios menores (Tabla 1). A pesar de la denominación de “dermatosis neutrofílica aguda febril”, la presencia de fiebre aparece en el 50-72% de los casos (9).
Se reconocen diferentes escenarios de aparición de síndrome de Sweet (9):

1. **Clásico/idiopático**
   Es la variante más frecuente (70% de los casos) y predomina en el sexo femenino.
2. **Parainflamatorio**
   Incluye los casos secundarios a patologías inflamatorias (enfermedad de Behçet, enfermedad inflamatoria intestinal y lupus eritematoso sistémico) e infecciosas (salmonela, tuberculosis [TBC], lepra, toxoplasmosis) y representa el 16% de los SS.
3. **Paraneoplásico**
   Representa entre el 10 y el 20% de los SS (9,10). Suele presentarse tanto antes como después del diagnóstico de la neoplasia maligna o bien aparecer con la recidiva de un tumor tratado previamente. Así, también son frecuentes la afectación extracutánea y la existencia de lesiones atípicas, pustulosas o necróticas. Se asocia más

comúnmente con neoplasias hematológicas (leucemia mieloide aguda, linfomas, mielodisplasias) y aproximadamente un 15% de los casos se asocian a tumores sólidos de diverso origen (mama, gástrico, colon, próstata, cérvix, riñón, pulmón y tiroides) (9,10).

4. **Farmacológico**
   El número de fármacos asociados a la aparición de un SS es muy amplio, pero el más implicado en diversas comunicaciones es el G-CSF. Otros son los retinoides, la minociclina, el trimetoprima/sulfametoxazol y los antineoplásicos bortezomib e imatinib (9). La asociación del SS con el G-CSF fue descripta en 1988 por Glaspy y colaboradores en una paciente con tricoleucemia (11).

El período de latencia que transcurre entre el uso del G-CSF y la aparición del SS es variable; en algunos casos es de entre seis y diez días como con nuestra paciente, pero también se ha descripto inmediatamente después de su administración y hasta con dos años de tratamiento sostenido con G-CSF (12,13).

El mecanismo por el que el G-CSF induce la aparición del SS sigue sin aclararse. Se ha especulado sobre un probable mecanismo de inducción celular (14) que causa liberación de citoquinas, las cuales reclutan neutrófilos, sin relación con fenómenos de hipersensibilidad o alergia, ya que la reproducción del cuadro clínico no es constante tras nuevas administraciones del G-CSF. Esto permitiría reutilizarlo ante un nuevo episodio de neutropenia luego de un tratamiento sistémico si la respuesta a esteroides ha sido satisfactoria (9).

El tratamiento de preferencia son los glucocorticoides orales; suele observarse una respuesta clínica inmediata tal que la reacción a ellos se considera uno de los criterios diagnósticos (9): la dosis habitual es de 1 mg/kg/día. La colchicina es otro tratamiento eficaz; se emplea en dosis de 0,5 mg cada 8 h durante dos o tres semanas (15). RAM

TABLA 1. CRITERIOS PARA EL DIAGNÓSTICO DEL SÍNDROME DE SWEET

Criterios mayores
1. Clínico: lesiones cutáneas eritematosas dolorosas.
2. Histológico: infiltración neutrofílica en la dermis con exclusión de vasculitis leucocitoclásica.
Criterios menores
1. Infección (respiratoria/gastrointestinal).
2. Embarazo.
3. Neoplasias.
4. Fiebre mayor de 38 °C.
5. Laboratorio: VSG mayor de 20 mm/h, neutrófilos mayores del 70%, leucocitosis, PCR elevada.
6. Rápida respuesta a los esteroides sistémicos.

Figuras 7, 8 y 9
Evolución de las lesiones al tratamiento

Referencias bibliográficas

1. Sweet RD. An acute febrile neutrophilic dermatoses. *Br J Dermatology* 1964;76:349-56
2. Sitjas D, Cuatrecasas M, De Moragas JM. Acute febrile neutrophilic dermatoses (Sweet's syndrome). *Int J Dermatology* 1993;32:261-8
3. Spiekerman K. Functional features of neutrophils induced by G-CSF and GM-CSF treatment: differential effects and clinical implications. *Leukemia* 1997;11:466-78
4. Asnis LA, Gaspary M. Cutaneous reactions to recombinant cytokine therapy. *J Am Acad Dermatology* 1995;33:393-410
5. Johnson MML, Grinwood CRE. Leukocyte colony-stimulating factors. A review of associated neutrophilic dermatoses and vasculitides. *Arch Dermatol* 1994;130:77-81
6. Bachmeyer C, Chaibi P, Aractingi S. Neutrophilic eccrine hidradenitis induced by granulocyte-stimulating factor. *Br J Dermatology* 1998;139:354-5
7. Su WP, Liu HN. Diagnostic criteria for Sweet's síndrome. *Cutis* 1986; 37:167-74
8. Von den Driesch P. Sweet's syndrome (acute febrile neutrophilicdermatosis). *J Am Acad Dermatology* 1994;31:535-60
9. Ginarte M, Toribio J. Sweet's síndrome. *Med Clín Barc* 2009;133:31-5
10. Cohen PR, Kurzrock R. Sweet's syndrome and cancer. *Clin Dermatology* 1993;11:149-57
11. Glaspy JA, Baldwin GC, Robertson PA, et al. Therapy for neutropenia in hair leukemia with recombinant human granulocyte colony-stimulating factor. *Ann Intern Med* 1988;109:789-95
12. Park JW, Mehrotra B, Barnett BO, et al. The Sweet's syndrome during therapy with granulocyte colony-stimulating factor. *Ann Int Med* 1992;116:996-8
13. Hasegawa M, Sato S, Nakada M, et al. Sweet's syndrome associated with granulocyte colony-stimulating factor. *Eur J Dermatology* 1998;8:503-5
14. Reuss-Borst MA, Pawelec G, Saal JG, et al. Sweet's syndrome associated with myelodysplasia: possible role of cytokines in the pathogenesis of the disease. *Br J Haematology* 1993;84:356-8
15. Maillard H, Leclech C, Peria P, et al. Colchicine for Sweet's syndrome. A study of 20 cases. *Br J Dermatology* 1999;140:565-6