

Erupción intertriginosa por doxorubicina liposomal pegilada

B. Monteagudo^a, F.J. Afonso-Afonso^b, M. Cabanillas^a y M.M. Used-Aznar^c

^aServicio de Dermatología. ^bServicio de Oncología. ^cServicio de Anatomía Patológica. Complejo Hospitalario Arquitecto Marcide-Novoa Santos. Ferrol. A Coruña. España.

Sr. Director:

La doxorubicina es un agente quimioterápico que pertenece al grupo de las antraciclinas, eficaz frente a muchos tumores sólidos o hematológicos, cuyo uso está limitado por sus efectos adversos, sobre todo cardiotoxicidad y mielosupresión. Recientemente se empezó a utilizar la doxorubicina liposomal pegilada (DLP), que se ha mostrado eficaz en el sarcoma de Kaposi y en el cáncer de ovario reduciendo los efectos adversos, pero con una toxicidad cutánea marcada que actúa como factor limitante de la dosis¹. Las reacciones cutáneas habituales son la eritrodisestesia palmo-plantar (síndrome pie-mano)^{2,3} y la estomatitis, aunque en ocasiones aparecen una erupción folicular difusa o una erupción intertriginosa muy características^{4,5}.

Aportamos un nuevo caso de una erupción intertriginosa causada por DLP, en una mujer 53 años con el antecedente personal de carcinoma de ovario de células claras, cuya histopatología mostró dismaduración epidérmica. Solo hemos encontrado tres casos similares con estudio histopatológico en la literatura dermatológica⁶⁻⁸.

Se trata de una mujer de 53 años de edad con antecedentes personales de depresión, enfermedad fibroquística de mama, lumbociatalgia por protusiones discales L4-L5 y L5-S1, colecistectomía y apendicectomía. Ingresada por trombosis venosa profunda poplítea izquierda, se visualiza en una tomografía axial computarizada (TAC) abdomino-pélvica una masa lobulada localizada en la pelvis menor, con CA 15.3 de 189,4 U/ml (valores normales: 0,0-38,6) y CA 125 de 23,5 U/ml (valores normales: 0,0-30,0). Se realizó histerectomía total, doble anexectomía y omentectomía parcial. Se apreció una tumoración anexial izquierda de 8 cm de diámetro cuyo estudio histopatológico mostró un carcinoma de células claras pobremente diferenciado. La TAC tóraco-abdomino-pélvica posquirúrgica fue normal, pero con valores de CA 15.3 de 54 U/ml. Al tratarse de un estadio IA, inicia quimioterapia adyuvante con 4 ciclos de taxol y carboplatino, pero aumentaron los niveles de CA 15.3 (72 U/ml). Una nueva TAC fue normal, pero en la tomografía por emisión de positrones (PET) se observó un área de intensa captación que sugería un conglomerado adenopático en la región paraaórtica. Se inició una nueva línea terapéutica con DLP 50 mg/m² cada 4 semanas. Tres semanas después del segundo ciclo de DLP desarrolló una erupción pruriginosa en los pliegues tratada con metilprednisolona aceponato al 0,1% en emulsión durante 10 días. En ese momento acude a la consulta, donde se aprecian placas hiperpigmentadas con áreas eritemato-des-



Figura 1. Áreas eritemato-descamativas y erosivas en la axila izquierda.

camativas, erosivas y costrosas dispuestas en axilas, ingles y cintura (fig. 1).

Se realizó una biopsia de una de las lesiones de la axila izquierda que mostró una epidermis con discreta hiperqueratosis y papilomatosis. Destacaba en la capa basal, e incluso en niveles medios, el aumento de tamaño de los queratinocitos con núcleos grandes, atípicos, a veces binucleados, nucleolos evidentes y mitosis. En la dermis papilar y media existía un infiltrado inflamatorio de distribución perivascular, compuesto por linfocitos y escasos neutrófilos, que contactaba en zonas con la capa basal, lo que provocaba discretas hendiduras, e incluso penetraba en pequeños grupos en la epidermis (figs. 2 y 3).

Se estableció el diagnóstico de erupción intertriginosa con dermatitis de interfase y dismaduración epidérmica causada por DLP y se decidió continuar con el fármaco reduciendo la dosis a 40 mg/m², sin apreciar recurrencia del cuadro tras la tercera infusión.

La DLP a menudo causa toxicidad cutánea. La reacción más frecuente es la eritrodisestesia palmo-plantar, que ocurre en un tercio de los pacientes y consiste en el desarrollo de lesiones eritematosas en las palmas y las plantas, junto con sensación disestésica^{2,3}. También puede presentarse un fenómeno de recuerdo en zonas de quemadura solar, de radioterapia previa o de extravasación de citostáticos⁹. Otros efectos incluyen nuevas máculas melanóticas, estomatitis, una erupción sintomática folicular difusa de predominio en la cara lateral de las extremidades o del tronco, y cuya his-

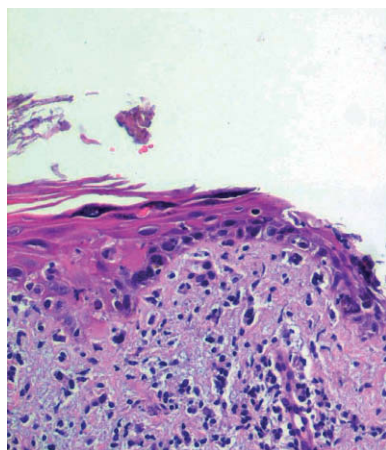


Figura 2. Atipia citológica epidérmica e infiltrado inflamatorio en la dermis (hematoxilina-eosina, 400).

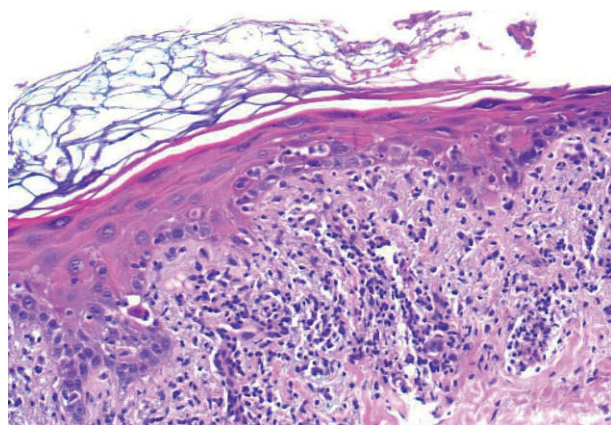


Figura 3. Queratinocitos apoptóticos e infiltrado linfocitario en la dermis (hematoxilina-eosina, 200).

topatología muestra vacuolización de la capa basal y un infiltrado linfocitario en la dermis papilar^{4,5}.

Aunque existen series de casos donde la DLP induce una erupción intertriginosa similar^{4,5}, solo hemos encontrado tres artículos donde se describen los hallazgos his-

topatológicos (tabla 1)⁶⁻⁸. La denominan «dermatitis o erupción similar al intertrigo» para destacar su entidad morfológica independiente, aunque consideran que el mecanismo etiopatogénico puede ser idéntico al del síndrome pie-mano^{5,8}. En todos los casos la DLP causa, varias semanas después de la última infusión, placas eritematosas a menudo con áreas erosivas, pruriginosas o dolorosas localizadas de forma bilateral en axilas, ingles y zonas de fricción con la ropa. El estudio histopatológico muestra una reacción de interfase con dismaduración epidérmica (atipia citológica con queratinocitos apoptóticos/disqueratósicos). La dismaduración epidérmica se presenta a menudo durante el tratamiento con otros agentes quimioterápicos como la ciclofosfamida¹⁰; últimamente abundan las publicaciones de erupciones cutáneas desencadenadas por DLP que presentan este patrón histológico^{7,11}. Igual que en nuestro caso, la reducción de la dosis del fármaco resuelve las lesiones cutáneas dejando hiperpigmentación postinflamatoria residual y sin recurrencias posteriores⁶⁻⁸.

Correspondencia:
Benigno Monteagudo Sánchez.
C/ Alegre, 83-85, 3.ªA.
15401 Ferrol. A Coruña. España.
benims@hotmail.com

Conflicto de intereses

Declaramos no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Waterhouse DN, Tardi PG, Mayer LD, Bally MB. A comparison of liposomal formulations of doxorubicin with drug administered in free form: changing toxicity profiles. *Drug Saf.* 2001;24:903-20.
2. Lorusso D, Di Stefano A, Carone V, Fagotti A, Pisconti S, Scambia G. Pegylated liposomal doxorubicin-related pal-

Tabla 1. Pacientes con erupción intertriginosa secundaria a DLP y estudio histopatológico

Referencias	Edad/sexo	Cáncer	Intervalo*	Localización	Hallazgos histopatológicos
Skelton et al ⁶	83 años/M	Ovario	21 días	Axilas e ingles	Dermatitis de interfase y queratinocitos apoptóticos
English III et al ⁷	64 años/M	Ovario	11 días	Axilas, lateral de pechos e ingles	Dermatitis de interfase y queratinocitos apoptóticos
Korver et al ⁸	60 años/M	Mama	14 días	Axilas, ingles, abdomen inferior y mucosa oral	Dermatitis de interfase y queratinocitos disqueratósicos
Monteagudo et al (caso actual)	53 años/M	Ovario	21 días	Axilas, ingles y abdomen inferior	Dermatitis de interfase y queratinocitos disqueratósicos

*Intervalo de tiempo entre la última infusión del fármaco y la aparición de la erupción.
M: mujer.

- mar-plantar erythrodysesthesia («hand-foot» syndrome). *Ann Oncol.* 2007;18:1159-64.
3. Hueso L, Sanmartín O, Nagore E, Botella Estrada R, Requena C, Llombart B, et al. Eritema acral inducido por quimioterapia: estudio clínico e histopatológico de 44 casos. *Actas Dermosifiliogr.* 2008;99:281-90.
 4. Kim RJ, Peterson G, Kulp B, Zanotti KM, Markman M. Skin toxicity associated with pegylated liposomal doxorubicin (40 mg/m²) in the treatment of gynecologic cancers. *Gynecol Oncol.* 2005;97:374-8.
 5. Lotem M, Hubert A, Lyass O, Goldenhersh MA, Ingber A, Peretz T, et al. Skin toxic effects of polyethylene glycol-coated liposomal doxorubicin. *Arch Dermatol.* 2000;136:1475-80.
 6. Skelton H, Linstrom J, Smith K. Host-vs.-altered-host eruptions in patients on liposomal doxorubicin. *J Cutan Pathol.* 2002;29:148-53.
 7. English III JC, Toney R, Patterson JW. Intertriginous epidermal dysmaturation from pegylated liposomal doxorubicin. *J Cutan Pathol.* 2003;30:591-5.
 8. Korver GE, Ronald H, Petersen MJ. An intertrigo-like eruption from pegylated liposomal doxorubicin. *J Drugs Dermatol.* 2006;5:901-2.
 9. Saini A, Berruti A, Sperone P, Bitossi R, Tampellini M, Dogliatti L, et al. Recall inflammatory skin reaction after use of pegylated liposomal doxorubicin in site of previous drug extravasation. *Lancet Oncol.* 2006;7:186-7.
 10. Castaño E, Rodríguez Peralto JL, López Ríos F, Gómez C, Zimmermann M, Iglesias Díez L. Keratinocyte dysplasia: an usual finding after transplantation or chemotherapy. *J Cutan Pathol.* 2002;29:579-84.
 11. Cady FM, Kneuper Hall R, Metcalf JS. Histologic patterns of polyethylene glycol-liposomal doxorubicin-related cutaneous eruptions. *Am J Dermatopathol.* 2006;28:168-72.

Carcinoma de células de Merkel en el sitio de vacunación

B. Monteagudo^a, M. Cabanillas^a, J.A. García-Rego^b y J.M. Cacharrón^a

^aServicio de Dermatología. ^bServicio de Anatomía Patológica. Complejo Hospitalario Arquitecto Marcide-Novoa Santos. Ferrol. A Coruña. España.

Sr. Director:

Los efectos adversos cutáneos a causa de las vacunas son muy variados e incluyen reacciones locales o generalizadas. Inmediatamente tras la inmunización pueden observarse eritema, edema, dolor e induración limitados al lugar de la inyección, que desaparecen de forma espontánea. Con menor frecuencia aparecen pápulas o nódulos que persisten meses o años y que consisten en reacciones granulomatosas o linfoides inespecíficas^{1,2}.

También se han descrito distintos tumores asentados en puntos de inyección de vacunas: carcinoma basocelular, carcinoma epidermoide, melanoma maligno, histiocitoma fibroso maligno, dermatofibrosarcoma *protuberans* (incluida su variedad pigmentada, el tumor de Bednar), dermatofibroma, linfoma cutáneo de células B de la zona marginal, etc. El intervalo de tiempo entre la vacunación y la aparición del tumor es muy variable, abarca desde días en el caso de los linfomas, hasta más de 30 años en muchos de los pacientes con carcinoma basocelular³⁻⁵.

En esta carta queremos comentar el caso de un varón de 84 años visto en nuestro Servicio, con un tumor localizado en el brazo derecho, que surgió una semana después de la administración en esa misma zona de la vacuna antigripal. El estudio histopatológico e inmunohistoquímico permitió el diagnóstico de carcinoma de células de Merkel (CCM).

Se trata de un varón de 84 años de edad con el antecedente personal de enfermedad de Parkinson, remitido al Servicio de Dermatología por una lesión asintomática en la región deltoidea derecha, de dos meses de evolución y rápido crecimiento. El paciente y su familia referían que la

lesión se inició en el punto de inyección de la vacuna antigripal, recibida una semana antes dentro de la campaña de vacunación 2007 (vacuna trivalente de virus inactivados y fraccionados que contiene los siguientes antígenos: cepa análoga A/Solomon Islands/3/2006 [H1N1], cepa análoga A/Wisconsin/67/2005 [H3N2] y cepa análoga B/Malaysia/2506/2004). En un primer momento su médico lo diagnosticó de absceso secundario a la administración de la vacuna, pautando antibioterapia oral previa al drenaje.

A la exploración presentaba un tumor de consistencia dura y mal definido, de 5 × 3 cm de diámetro, localizado en la cara externa del brazo derecho, sobre la que se visualizaban múltiples nódulos cupuliformes violáceos (fig. 1).

Con la sospecha diagnóstica de pseudolinfoma o linfoma desencadenado por la vacunación, se realizó una toma de biopsia cuyo estudio histopatológico mostró una infiltración tumoral de la dermis por células redondeadas de tamaño mediano, monomorfas, con escaso citoplasma, núcleo redondo y nucleolos pequeños, que se disponían formando masas sólidas o pequeñas estructuras trabeculares. El índice mitótico era elevado. El estudio inmunohistoquímico demostró positividad para citoqueratina 20, enolasa neuronal específica (NSE), cromogranina A y cromogranina B. No se observó inmunorreactividad para proteína S-100, antígeno leucocitario común (LCA), CD 20, CD 3, citoqueratina 7 y factor-1 de transcripción tiroidea (TTF-1). Se estableció el diagnóstico de MCC y se remitió al Servicio de Oncología.

El CCM es un tumor maligno cutáneo, raro, de origen neuroendocrino, de mal pronóstico y evolución rápida, des-