

Erupción eritematosa supravenosa persistente por vinorelbina

Persistent supravenous erythematous eruption induced by vinorelbine

M^aL Espinel Vázquez¹, JA Martín Jaramillo¹, R. Jiménez Peña², S. Vázquez Navarrete², A. Díaz Lagama²

¹Servicio de Dermatología. ²Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Comarcal de La Línea. Cádiz. España.

Correspondencia:

María Luisa Espinel Vázquez
Servicio de Dermatología
Hospital Comarcal de La Línea
Cádiz. España
e-mail: marialuisa.espinel@yahoo.es

Resumen

Presentamos un paciente con cáncer de pulmón que desarrolló una erupción cutánea eritematosa persistente sobre la vena inyectada tras la infusión de vinorelbina, sin evidencia de extravasación ni de flebitis superficial. Los hallazgos histopatológicos fueron compatibles con el diagnóstico de una reacción de tipo eritema multiforme-like (necrolysis epidérmica localizada) con anormalidades en la maduración de los queratinocitos, hidradenitis ecrina neutrofílica y syringometaplasia escamosa. Todos estos hallazgos son similares a los observados en otras reacciones por citotoxicidad directa por la quimioterapia y pensamos que este caso puede ser considerado como una erupción eritematosa supravenosa persistente por vinorelbina.

(M^aL Espinel Vázquez, JA Martín Jaramillo, R. Jiménez Peña, S. Vázquez Navarrete, A. Díaz Lagama. Erupción eritematosa supravenosa persistente por vinorelbina. *Med Cutan Iber Lat Am* 2012;40(1):28-31)

Palabras clave: Vinorelbina, erupción supravenosa persistente.

Summary

A patient with cancer of the lung who developed a persistent erythematous eruption overlying the injected vein induced by perfusion of vinorelbine is reported. No evidence of superficial phlebitis or extravasation were observed. Histologic features were consistent with erythema multiforme-like reaction (localized epidermal necrolysis) with abnormalities of the maturation of keratinocytes, eccrine neutrophilic hidradenitis and squamous syringometaplasia.

This pathologic alterations are almost diagnostic of a citotoxic chemotherapeutic reaction and we think this case could be diagnostic as a persistent supravenous erythematous eruption.

Key words: Vinorelbine, persistent supravenous eruption.

La Vinorelbina es una droga moderadamente vesicante capaz de inducir flebitis y otras reacciones cutáneas adversas locales, como necrosis por extravasación[1], eritrodisestesia acral[2], erupción hiperpigmentada supravenosa persistente en serpentina[3, 4] y erupción eritematosa supravenosa persistente[5]. Algunos autores han propuesto el término “erupción supravenosa persistente” para denominar a estos dos últimos tipos de erupciones[6]. Nosotros describimos un caso de erupción por vinorelbina que podría ser considerado como una erupción eritematosa supravenosa persistente (PSEE). En la revisión realizada sólo hemos encontrado una caso de esta erupción inducida por vinorelbina[5].

Caso clínico

Varón de 39 años de edad diagnosticado de un adenocarcinoma de pulmón estadio 3B fué tratado con el primer ciclo de quimioterapia (cisplatino el primer día y vinorelbina el primer y el octavo día). Dos días después del primer día del ciclo desarrolló una erupción macular ligeramente eritematosa y asintomática sobre la vena infundida que se extendía sobre el dorso de la mano y a lo largo del brazo, sin evidencia de flebitis superficial. Las lesiones mejoraron espontáneamente en 4-5 días sin dejar pigmentación residual.

En el octavo día sólo se inyectó vinorelbina en la vena de la misma mano, procediéndose al lavado de la vena tras la



Figura 1. Placas eritematosas a lo largo del brazo.

infusión, el paciente no refirió síntomas de extravasación. Tres días después, la misma erupción supravenosa recurrió (Figura 1) sin que se apreciaran signos de flebitis superficial. Se procedió entonces a realizar una biopsia para estudio histológico. Las lesiones se trataron con corticoides tópicos y se resolvieron en menos de dos semanas sin dejar pigmentación residual. El estudio histopatológico mostró una prominente alteración vacuolar de las células basales con queratinocitos necróticos a todos los niveles de la epidermis y anormalidades de la maduración de los queratinocitos con pleomorfismo e hipercromasia nuclear (Figura 2). En la dermis había un infiltrado inflamatorio linfohistiocitario y polimorfonuclear perivascular e intersticial con focos de extravasación hemática. Las glándulas ecrinas mostraron un infiltrado inflamatorio mixto linfohistiocitario y polimorfonuclear periecrino con exocitosis y necrosis focal de las células epiteliales ecrinas (Figura 3). Había también metaplasia

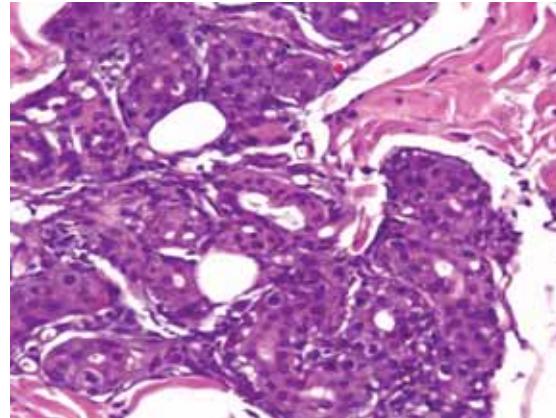


Figura 3. Infiltrado inflamatorio mixto periecrino linfohistiocitario y polimorfonuclear, necrosis de células epiteliales y vacuolarización de glándulas ecrinas (HE x 200).

escamosa de las glándulas y de los ductos ecrinos (Figura 4). Las infusiones posteriores fueron seguidas por el lavado abundante de la vena y no se produjeron más erupciones similares a lo largo del tratamiento.

Comentario

Las erupciones eritematosas y/o hiperpigmentadas persistentes que siguen el trayecto de una vena han sido descritas tras la infusión de varios agentes citostáticos. Se han usado varios términos para denominar a este grupo de erupciones como “erupción eritematosa supravenosa persistente” (PSEE)[7], “erupción hiperpigmentada supravenosa persistente en serpentina” (PSSHE)[8, 9] o “erupción supravenosa persistente” (PSE)[6].

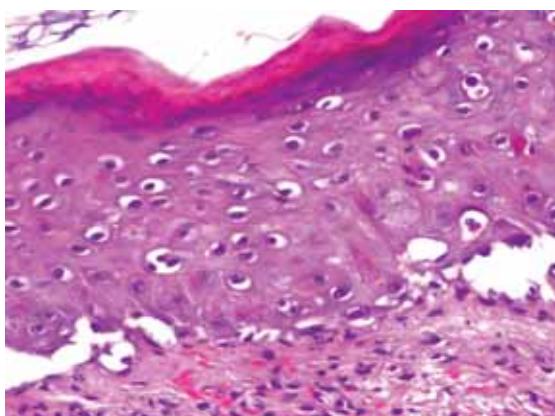


Figura 2. Degeneración vacuolar de las células basales con anormalidades de la maduración de los queratinocitos (HE x 200).

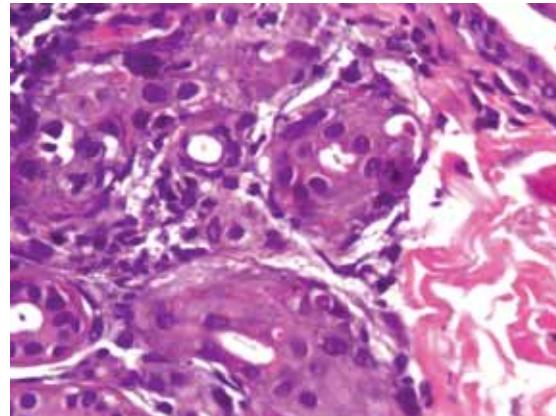


Figura 4. Metaplasia escamosa de glándulas y ductos ecrinos (HE x 400).

La PSE se caracteriza por la aparición de pápulas[5, 7, 10-12] y placas[7, 12-13] eritematosas o rojo-violáceas en la vecindad del sitio de la infusión[10, 13] o siguiendo un trayecto lineal o en serpentina sobre la vena inyectada[7, 11-12]. También se pueden observar erupciones con una distribución más generalizada[7, 11]. Las lesiones pueden aparecer desde varias horas hasta 15 días tras la infusión de la droga y suelen curar espontáneamente en un plazo de una a tres semanas dejando frecuentemente hiperpigmentación residual.

Esta reacción ha sido descrita tras la administración de 5-fluorouracilo[7], mitomicina-c y 5-fluorouracilo[10], vinblastina[12], vinorelbina[5], dacarbazine[13] y broxuridina[11].

Histológicamente la PSE se caracteriza por una dermatitis de la interfase con escaso infiltrado inflamatorio, queratinocitos necróticos individuales y edema de la dermis papilar con infiltrado inflamatorio superficial. También se han descrito ocasionalmente espongiosis[10] y prominente degeneración por licuefacción de la totalidad de la epidermis[12] y en estadios más avanzados se ha observado moderado infiltrado inflamatorio linfocitario perivascular y focos de incontinencia melánica[5, 11]. Algunas de estas reacciones han sido interpretadas como erupciones fijas por drogas[13] o como cuadros de eritema multiforme-like localizados por fármacos[5, 7, 10, 12].

La PSSHE se caracteriza por una hiperpigmentación que sigue el trayecto superficial de una vena mostrando una distribución lineal o en serpentina[3, 5, 6, 8, 9, 14, 15]. Esta hiperpigmentación puede ser precedida por eritema y suelte persistir durante largos periodos de tiempo. Aunque esta erupción suele localizarse cercana al lugar de la inyección, también se ha descrito en otras localizaciones[14, 15]. Tras repetidas infusiones del fármaco causal la erupción puede reaparecer y la hiperpigmentación puede aumentar[6].

Esta reacción ha sido descrita tras la administración de 5-fluorouracilo[14], docetaxel[9], vinorelbina[3, 4], nitrosourea fotemustina[16], combinación de actinomicina y vincristina[8], ciclofosfamida y doxorubicina[15] y bortezomib[6].

Histológicamente la PSSHE se caracteriza por hiperpigmentación basal difusa con melanocitos prominentes, aislados queratinocitos necróticos y infiltrado inflamatorio linfocitario

superficial perivascular[3, 14]. También se ha descrito un infiltrado inflamatorio periecrino mixto linfohistiocitario y polimorfonuclear con metaplasia escamosa de las glándulas ecrinas[8].

Nuestro caso podría ser considerado como una PSEE por vinorelbina ya que las características clínicas son similares a los otros casos descritos como PSEE, las lesiones se presentaron como placas eritematosas que curaron espontáneamente, no dejaron hiperpigmentación residual e histológicamente mostraron mucha similitud con el eritema multiforme (necrolisis epidérmica). Aunque los hallazgos observados en las glándulas ecrinas (hidradenitis ecrina neutrofílica y siringometaplasia escamosa) recuerdan mucho el caso de PSSHE descrito por Marcoux[8].

La presencia de infiltrado inflamatorio perivascular, la alteración vacuolar de la capa basal con queratinocitos necróticos, las anomalías en la maduración epidérmica, la hidradenitis ecrina neutrofílica y la metaplasia escamosa de los ductos ecrinos son hallazgos histopatológicos diagnósticos de una reacción citotóxica por la quimioterapia.

La PSEE y la PSSHE podrían ser expresión de un mismo proceso (PSE), no se pueden diferenciar en base al agente quimioterápico causal, ni por el número de exposiciones a la droga, ni por el tiempo requerido para que la erupción aparezca tras la infusión del fármaco. La recurrencia de la erupción tras la reexposición al fármaco se ha descrito en ambos tipos de erupciones y también ambos tipos de erupciones pueden dejar hiperpigmentación residual. Los hallazgos histológicos de ambas son inespecíficos y deberían ser interpretados de acuerdo con la antigüedad de la lesión[6].

La citotoxicidad directa sobre los queratinocitos y los melanocitos secundaria a las altas concentraciones de la droga es el mecanismo patogénico más probablemente implicado. La pérdida de la integridad endotelial podría permitir la fuga de la droga causando el daño directo de las células epidérmicas y es posible que un insuficiente lavado venoso pueda favorecer el daño tóxico directo sobre el endotelio vascular. Algunos autores han sugerido que el lavado abundante de la vena después de cada infusión del citostático podría prevenir las recurrencias[9]. Otras medidas empleadas son la reducción en la dosis del fármaco[14] o la administración a través de una vía venosa central[6].

Bibliografía

1. Moreno de Vega MJ, Dauden E, Abajo P, Bartolome B, Fraga J, Garcia-diez A. Skin necrosis from extravasation of vinorelbine. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2002; 16: 488-90.
2. Hoff PM, Valero V, Ibrahim N, Willey J, Hortobagyi GN. Hand-foot syndrome following prolonged infusion of high doses of vinorelbine. *Cancer* 1998; 82: 965-9.
3. Cecchi R, Tuci F, Glomi A, Innocenti F. Supravenous hyperpigmentation induced by vinorelbine. *Dermatology* 1994; 188: 244.
4. Marongiu P, Lissia A, Cottoni F. Chemotherapy-induced persistent serpentine supravenous hyperpigmented eruption and persistent supra-venous erythematous eruption: case report. *G Ital Dermatol Venereol* 2009; 144: 97-100.
5. Misery L, Perrot JL, Vergnon JM, Boucheron S, Emonot A, Claudy. Nécrose épidermique localisée après injection intraveineuse de vinorelbine. *Presse Med* 1992; 21: 2153.
6. Mataix J, Betlloch I, Palmero F, Romero A. Persistent supravenous eruption induced by

- intravenous bortezomid therapy. *Br J Dermatol* 2008; 158: 863-4.
7. Pujol RM, Rocamora V, Lopez-Pousa A, Taberner R, Alomar A. Persistent supravenous erythematous eruption: A rare local complication of intravenous 5-fluorouracil therapy. *J Am Acad Dermatol* 1998; 39: 839-42.
 8. Marcoux D, Anex R, Russo P. Persistent serpentine supravenous hyperpigmented eruption as an adverse reaction to chemotherapy combining actinomycin and vincristine. *J Am Acad Dermatol* 2000; 43: 540-6.
 9. Aydogan I, Kavak A, Parlak AH, Alper M, Annakkayas AN, Erbas M. Persistent serpentine supravenous hyperpigmented eruptions associated with docetaxel. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2005; 19: 345-7.
 10. Spencer HJ. Local erythema multiforme-like drug reaction following intravenous mitomycin C and 5-fluorouracil. *J Surg Oncol* 1984; 26: 47.
 11. Fine JD, Breathnach SM. Distinctive eruption characterized by linear supravenous papules and erythroderma following broxuridine (bromodeoxyuridine) therapy and radiotherapy. *Arch Dermatol* 1986; 122: 199-200.
 12. Arias D, Requena L, Hasson A, Gutiérrez M, Domíne M, Martín L, Barat A. Localized epidermal necrolysis (erythema multiforme-like reaction) following intravenous injection of vinblastine. *J Cutan Pathol* 1991; 18: 344-6.
 13. Koehn GG, Balizet LB. Unusual local cutaneous reaction to dacarbazine. *Arch Dermatol* 1982; 118: 1018.
 14. Vukelja SJ, Bonner MW, McCollough M, Cobb PW, Gaule DA, Fanucchi PJ. Unusual serpentine hyperpigmentation associated with 5-fluorouracil. *J Am Acad Dermatol* 1991; 25: 905-8.
 15. Baselga E, Drolet BA, Casper J, Esterly NB. Chemotherapy-associated supravenous hyperpigmentation. *Dermatology* 1996; 192: 384-5.
 16. Claudio AL, Lévigne V, Boucheron S. Serpentine supravenous hyperpigmentation induced by nitrosourea fotemustine. *Dermatology* 1992; 184: 70-2.