

TRABAJOS ORIGINALES

# Hidradenitis ecrina neutrofílica secundaria a quimioterapia

## Neutrophilic eccrine hidradenitis due to chemotherapy

Gabriela Brana<sup>1</sup>, Hernán Staiger<sup>2</sup>, Ana C. Torre<sup>3</sup>, María Manuela Martínez Piva<sup>4</sup> y Gabriel F. Brau<sup>3</sup>

### RESUMEN

La hidradenitis ecrina neutrofílica es una dermatosis inflamatoria poco frecuente y autolimitada que afecta, en la mayoría de los casos, a pacientes con enfermedades oncohematológicas en relación con la quimioterapia. El cuadro clínico suele aparecer entre 7 y 10 días después del inicio del tratamiento, asociado a fiebre. El diagnóstico es de exclusión y se realiza mediante el estudio histopatológico en el que se evidencia un infiltrado neutrofílico acentuado en las glándulas ecrinas.

Se describen 2 casos de hidradenitis ecrina neutrofílica en pacientes con leucemia aguda en tratamiento quimioterápico y su manejo adecuado.

**Palabras clave:** hidradenitis ecrina neutrofílica, dermatosis neutrofílica, leucemia, quimioterapia, citarabina, idarrubicina.

Dermatol. Argent. 2018, 24 (4): 190-193

### ABSTRACT

*Neutrophilic eccrine hidradenitis is an infrequent and self-limiting inflammatory dermatosis that occurs, in most cases, in patients with oncohematological diseases associated to chemotherapeutic treatment. The dermatosis usually appears between 7 to 10 days after the start of chemotherapy, associated with fever. The diagnosis should be done excluding other pathologies and with the histopathological study which is characterized by an accentuated neutrophilic infiltrate within the eccrine glands.*

*We describe 2 cases of neutrophilic eccrine hidradenitis in patients with acute leukemia under chemotherapeutic treatment and their management.*

**Key words:** *neutrophilic eccrine hidradenitis, neutrophilic dermatosis, leukemia, chemotherapy, cytarabine, idarubicin.*

Dermatol. Argent. 2018, 24 (4): 190-193

<sup>1</sup> Médica Residente de Cuarto Año. Servicio de Dermatología, Hospital Italiano de San Justo Agustín Rocca, San Justo, Provincia de Buenos Aires

<sup>2</sup> Médico Asociado. Servicio de Dermatología, Hospital Italiano de San Justo Agustín Rocca, San Justo, Provincia de Buenos Aires

<sup>3</sup> Médico de Planta. Servicio de Dermatología, Hospital Italiano de Buenos Aires, Ciudad Autónoma de Buenos Aires

<sup>4</sup> Médica Asociada, Exjefa de Residentes. Servicio de Dermatología, Hospital Italiano de Buenos Aires, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

Contacto del autor: Gabriela Brana

E-mail: gabriela.brana@hospitalitaliano.org.ar

Fecha de trabajo recibido: 9/6/2018

Fecha de trabajo aceptado: 23/11/2018

Conflicto de interés: los autores declaran que no existe conflicto de interés.

## INTRODUCCIÓN

La hidradenitis ecrina neutrofílica es una dermatosis neutrofílica rara, descrita por Harrist en 1982<sup>1,2</sup>. En la mayoría de los casos se asocia al tratamiento quimioterápico de neoplasias, en especial oncohematológicas, y suele presentarse al inicio de aquel. Sus manifestaciones clínicas pueden ser similares a las de los procesos infecciosos, las reacciones adversas a fármacos y las dermatosis neutrofílicas, por lo que es fundamental el estudio histopatológico de las lesiones cutáneas para su diagnóstico.

## SERIE DE CASOS

### Caso clínico 1

Corresponde a un paciente de 59 años con antecedentes de síndrome mielodisplásico de 2 años de evolución. Debido a la transformación leucémica de su enfermedad hematológica, se decidió la realización de un trasplante de médula ósea, por lo que inició tratamiento con idarrubicina por 2 días asociado a citarabina durante 5 días. Dos semanas después del primer ciclo de quimioterapia, comenzó con un cuadro febril sin foco infeccioso evidente y múltiples placas eritematoedematosas, levemente infiltradas, redondeadas, de límites netos, de 1 a 2 cm de diámetro. Estas eran asintomáticas y se ubicaban en el rostro, la cara anterior de los brazos, el tronco anterior, los muslos y las piernas (Foto 1).

En el laboratorio se evidenció tricitemia con neutropenia.

Con sospecha de síndrome de Sweet, leucemia cutis o infección oportunista, se tomaron biopsias de la piel del brazo izquierdo para estudio histológico y cultivo.

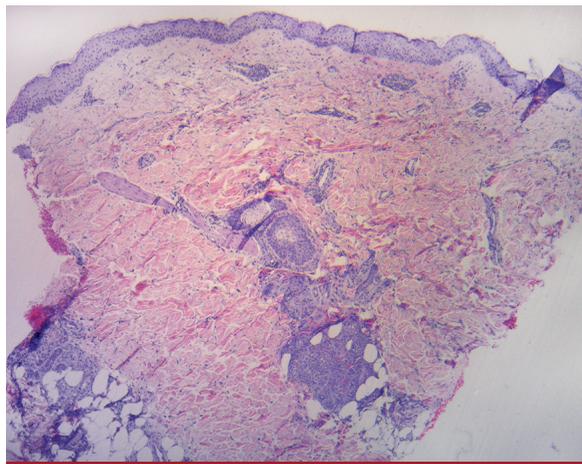
La anatomía patológica mostró una epidermis sin cambios patológicos y, en la dermis profunda, ácinos glandulares ecrinos, rodeados por intenso infiltrado



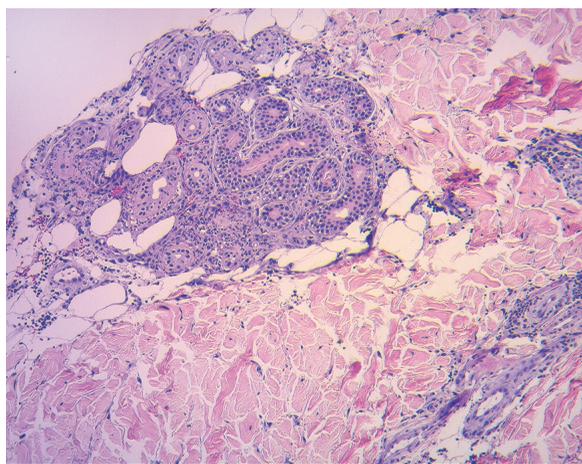
**FOTO 1:** Múltiples placas eritematoedematosas redondeadas, levemente induradas a la palpación, localizadas en los brazos.

neutrofílico, con necrosis focal de las glándulas (Fotos 2 y 3). El cultivo de piel para bacterias, hongos y micobacterias fue negativo. Con estos hallazgos, se realizó el diagnóstico de hidradenitis ecrina neutrofílica.

Las lesiones involucraron de manera espontánea. Sin embargo, al comenzar un nuevo ciclo de quimioterapia, recurrieron en ambos antebrazos. Debido al mal estado general del paciente, se adoptó una conducta expectante. Cuatro meses después de haber comenzado la quimioterapia, el paciente murió por la progresión de su enfermedad de base y la falta de respuesta al tratamiento oncológico.



**FOTO 2:** Epidermis conservada, aislados infiltrados mononucleares perivascular en la dermis superficial (HyE, 4X).



**FOTO 3:** Ácinos glandulares ecrinos rodeados por infiltrados neutrofílicos, polvillo nuclear y necrosis focal de las glándulas (HyE, 10X).

### Caso clínico 2

Se trata de un paciente de 51 años con leucemia mieloide aguda, por lo cual había recibido tratamiento de inducción con citarabina e idarrubicina. Debido a una recidiva de la enfermedad, se realizó la reinducción con citarabina, idarrubicina y sorafenib. A los 7 días de

recibir el nuevo esquema quimioterápico, comenzó con un exantema macular eritematoso y morbiliforme en el tórax anterior, placas eritematoedematosas confluyentes y de disposición reticular en el rostro y el cuero cabelludo (Fotos 4 y 5) y placas eritematosas levemente infiltradas en ambas axilas. El paciente se encontraba afebril y en buen estado general. En el laboratorio se evidenció tricitemia con neutropenia severa.

Con sospecha de farmacodermia, reactivación viral o infiltración cutánea por su enfermedad de base, se realizó una biopsia de la piel del tórax para estudio histopatológico. Además, se solicitó PCR para citomegalovirus, parvovirus, virus del herpes humano de tipo 6 y virus de Epstein-Barr en la piel, con resultados negativos.

El estudio histopatológico mostró la presencia de infiltrados neutrofilicos que rodeaban los ácinos glandulares ecrinos de la dermis profunda, polvillo nuclear y necrosis focal de las glándulas, hallazgos compatibles con hidradenitis ecrina neutrofilica.



**FOTO 4:** Placas eritematoedematosas de disposición reticular en el cuero cabelludo.



**FOTO 5:** Exantema macular morbiliforme en el tórax anterior.

Por la presunción clínica de farmacodermia, se le aplicó una única dosis de 8 mg de dexametasona por vía intravenosa y el cuadro dermatológico involucró progresivamente en los 10 días posteriores. El paciente luego recibió sorafenib como mantenimiento y no se observó recurrencia de la dermatosis. Se le realizó un trasplante alogénico de médula ósea, pero a los 3 meses murió por la recidiva de la enfermedad oncológica.

## COMENTARIOS

La hidradenitis ecrina neutrofilica es una de las dermatosis neutrofilicas típicamente asociadas a las enfermedades oncohematológicas y a su tratamiento. Esta enfermedad debe distinguirse de la hidradenitis ecrina palmoplantar, de etiología idiopática, de curso benigno y autorresolutivo, que se observa en los niños en las plantas y las palmas<sup>3,4</sup>.

Si bien en el 90% de los pacientes la hidradenitis ecrina neutrofilica está relacionada con neoplasias, se describieron casos secundarios a infecciones bacterianas o infección por HIV. Los casos idiopáticos son infrecuentes<sup>5</sup>.

En los pacientes con enfermedades oncohematológicas, el comienzo del cuadro clínico suele relacionarse con el inicio de la quimioterapia. En la mayoría de los casos, la dermatosis aparece luego del primer ciclo de tratamiento como se observó en el caso clínico 1, pero hasta en el 30% de los pacientes puede presentarse en los ciclos subsiguientes, como sucedió en el caso clínico 2<sup>6</sup>.

Las lesiones suelen comenzar después de un lapso característico de 10 días desde el inicio del tratamiento y la citarabina es el fármaco involucrado con mayor frecuencia<sup>7</sup>. Otros medicamentos relacionados con este proceso son bleomicina, mitoxantrona, antraciclinas, zidovudina, tioguanina<sup>7</sup> y, de reciente descripción, los inhibidores del BRAF, como vemurafenib y dabrafenib<sup>8</sup>. En los 2 casos comunicados, los pacientes recibieron citarabina e idarrubicina y en el segundo caso, además, sorafenib. En ambos, las lesiones se presentaron entre los 7 y los 10 días de comenzado el tratamiento.

Hay dos teorías fisiopatológicas principales. Una de ellas postula la aparición de esta dermatosis como una reacción paraneoplásica. La otra hipótesis, más aceptada, propone que el cuadro se debe al daño tóxico directo de las glándulas ecrinas por una elevada concentración local de los antineoplásicos o sus metabolitos, que ocasionarían una inflamación neutrofilica secundaria<sup>7</sup>. Debido a este mecanismo tóxico algunos autores proponen incluir la hidradenitis ecrina neutrofilica en el espectro de patologías englobadas con el

término “eritema tóxico por quimioterapia”, entre las que se encuentran también la eritrodisestesia acral, la siringometaplasia escamosa ecrina, las erupciones intertriginosas asociadas a quimioterapia, entre otras<sup>9</sup>.

Las manifestaciones clínicas clásicas de la hidradenitis ecrina neutrofílica coinciden con lo observado en el primer caso e incluyen fiebre de causa no infecciosa y lesiones cutáneas caracterizadas por pápulas o placas eritematoedematosas, ubicadas con preferencia en la región proximal de los miembros, el tronco y el rostro. Sin embargo, el cuadro puede ser menos característico y presentarse sin fiebre y con lesiones cutáneas atípicas, como en el paciente del caso 2<sup>7</sup>. En general, es una dermatosis asintomática que involuciona de manera espontánea en 7 a 10 días. Sin embargo, en más de la mitad de los casos el cuadro recurre ante la reexposición al fármaco causal<sup>10</sup>, como ocurrió en el caso clínico 1.

Para realizar el diagnóstico de esta entidad se deben descartar otras dermatosis más frecuentes, como las infecciones oportunistas, las farmacodermias y el compromiso cutáneo de la enfermedad oncológica de base. Además, se deben tener en consideración otras dermatosis inflamatorias que pueden manifestarse con características similares, como el síndrome de Sweet. Si bien esta última entidad y la hidradenitis ecrina neutrofílica se relacionan con frecuencia con enfermedades oncohematológicas, a diferencia de la hidradenitis ecrina neutrofílica, el síndrome de Sweet puede asociarse a infecciones respiratorias o del tracto gastrointestinal, enfermedad inflamatoria intestinal e, incluso, embarazo<sup>6,11</sup>. Por otra parte, el síndrome de Sweet puede tener compromiso sistémico (respiratorio, neurológico, gastrointestinal), principalmente en los casos asociados a neoplasias, mientras que la hidradenitis ecrina neutrofílica no suele acompañarse de compromiso extracutáneo<sup>6</sup>. Por último, si bien el síndrome de

Sweet puede asociarse a fármacos, el relacionado con mayor asiduidad es el factor estimulante de colonias de granulocitos<sup>11</sup>. A pesar de estas diferencias etiológicas y clínicas, existen casos de superposición de las diversas dermatosis neutrofílicas en los que se complejiza el diagnóstico<sup>6</sup>.

El diagnóstico de certeza requiere el estudio histológico de las lesiones cutáneas que muestre un infiltrado neutrofílico que rodea las glándulas ecrinas, asociado a edema con extravasación de eritrocitos en la dermis papilar y a necrosis epitelial focal o degeneración vacuolar epidérmica. En los casos analizados, no hubo afectación de la epidermis o cambios significativos en la dermis superficial.

Debido a su naturaleza autorresolutiva no requiere tratamiento, pero pueden indicarse antiinflamatorios no esteroides, corticosteroides y dapsona para acortar la duración del cuadro clínico<sup>10</sup>.

La hidradenitis ecrina neutrofílica es una patología infrecuente que debe tenerse en cuenta como diagnóstico diferencial en los pacientes con enfermedades oncohematológicas sometidos a quimioterapia y que presentan dermatosis inflamatorias. En tal escenario clínico es importante considerar este diagnóstico, junto con otras patologías más habituales, para efectuar los estudios complementarios específicos que permitan realizar un diagnóstico oportuno y evitar tratamientos innecesarios o conductas agresivas, ya que se trata de una entidad benigna de resolución espontánea.

## AGRADECIMIENTOS

A Victoria Volonteri, del Servicio de Anatomía Patológica del Hospital Italiano de Buenos Aires.

A Agustín Muñoz, del Servicio de Clínica Médica del Hospital Italiano de San Justo Agustín Rocca, Provincia de Buenos Aires.

## BIBLIOGRAFÍA

- Harrist TJ, Fine JD, Berman RS, Murphy GF, et al. Neutrophilic eccrine hidradenitis. A distinctive type of neutrophilic dermatosis associated with myelogenous leukemia and chemotherapy. *Arch Dermatol* 1982;118:263-266.
- Flynn TC, Harrist TJ, Murphy GF, Loss RW, et al. Neutrophilic eccrine hidradenitis: a distinctive rash associated with cytarabine therapy and acute leukemia. *J Am Acad Dermatol* 1984;11:584-590.
- Córdoba AA, Moreno PF, Amaro AV, Leonardi RC. Lesiones eritematodolorosas plantares. *Rev Argent Dermatol* 2004;10:161-162.
- Sánchez-Aguilar D, Rodríguez I, Flórez A, Pereiro Ferreirós M, et al. Hidradenitis palmoplantar idiopática. *Actas Dermosifiliogr* 1999;90:378-388.
- Shlapak D, Kerisit K, Lin C, Wang A, et al. Resident rounds. Part III: Neutrophilic eccrine hidradenitis in the setting of acute myelogenous leukemia treated with cytarabine. *J Drugs Dermatol* 2013;12:231-232.
- Cohen PR. Neutrophilic dermatoses occurring in oncology patients. *Int J Dermatol* 2007;46:106-111.
- Bachmeyer C, Aractingi S. Neutrophilic eccrine hidradenitis. *Clin Dermatol* 2000;18:319-330.
- Hermes F, Franck N, Kramkimel N, Fichel F, et al. Neutrophilic eccrine hidradenitis in two patients treated with BRAF inhibitors: a new cutaneous adverse event. *Br J Dermatol* 2017;176:1645-1648.
- Bolognia JL, Cooper DL, Glusac EJ. Toxic erythema of chemotherapy: a useful clinical term. *J Am Acad Dermatol* 2008;59:524-529.
- Shear NH, Knowles SR, Shapiro L, Poldre P. Dapsone in prevention of recurrent neutrophilic eccrine hidradenitis. *J Am Acad Dermatol* 1996;35:819-822.
- Villarreal-Villarreal CD, Ocampo-Candiani J, Villarreal-Martínez A. Sweet syndrome: a review and update. *Actas Dermosifiliogr* 2016;107:369-378.