

Botriomicosis asociada a tratamiento con erlotinib en una paciente con adenocarcinoma de pulmón

Cutaneous botryomycosis

Claudia Montoya¹, Francisco López².

1. Médica, residente de segundo año, Servicio de Dermatología, Fundación Valle de Lili; Universidad ICESI, Cali, Colombia.
2. Médico dermatólogo, Fundación Valle de Lili; Universidad ICESI, Cali, Colombia.

Resumen

La botriomicosis cutánea es una infección focal crónica, caracterizada por una respuesta inflamatoria granulomatosa a patógenos bacterianos como *Staphylococcus aureus*, en pacientes con una enfermedad inmunosupresora.

Se describe el caso de una paciente de 66 años con un adenocarcinoma de pulmón en tratamiento con erlotinib, que presentó nódulos inflamatorios supurativos y dolorosos en miembros superiores, inferiores, tórax y cara. Se tomó biopsia de piel que reportó colonias de cocos Gram positivos en la dermis profunda, rodeados por un infiltrado denso e inflamatorio, indicativo de botriomicosis. El cultivo de bacterias reportó *S. aureus*. Hubo mejoría clínica con la administración de ciprofloxacina durante seis semanas.

PALABRAS CLAVE: botriomicosis, erlotinib, adenocarcinoma de pulmón.

Summary

Cutaneous botryomycosis is a chronic focal infection characterized by a granulomatous inflammatory response to bacterial pathogens such as *Staphylococcus aureus* in patients with an immunodeficiency condition.

We describe the case of a 66 years old woman, with a lung adenocarcinoma in treatment with erlotinib with purulent and painful nodules in legs, arms and thorax. Histopathology revealed clusters of gram-positive cocci bacteria in the deep dermis, surrounded by a mixed dense inflammatory infiltrate. A bacterial culture grew *S. aureus*. There was a favorable evolution with ciprofloxacin treatment for 6 weeks.

KEY WORDS: botryomycosis, erlotinib, lung adenocarcinoma.

Correspondencia:

Claudia Montoya

Email:

gabclau@outlook.com

Recibido: 24 de abril de 2013.

Aceptado: 10 de junio de 2013.

No se reportan conflictos de intereses.

Caso clínico

Se trata de una paciente de sexo femenino de 66 años de edad, natural y procedente de Cali, de raza negra, con diagnóstico de adenocarcinoma de pulmón moderadamente diferenciado, con diseminación pulmonar, linfática y pleural, que en el momento del examen se encontraba en tratamiento con 150 mg diarios de erlotinib por vía oral desde siete meses antes.

Consultó al Servicio de Dermatología de la Fundación Valle del Lili por un cuadro clínico de cuatro meses de evolución de lesiones cutáneas nodulares inflamatorias, renitentes, dolorosas y supurativas, en piernas, antebrazos y, ocasionalmente, en cara y tronco, con episodios de exacerbación después de varias semanas y con hiperpigmentación posinflamatoria residual.

En el examen físico se encontraron nódulos tumefactos eritemato-violáceos con contenido purulento,



FIGURA 1-2. Nódulos eritemato-violáceos con borde descamativo y purulentos, en miembros inferiores.

con collarite de descamación (**FIGURAS 1 Y 2**), algunos con supuración y dolorosos al tacto; eran múltiples en piernas y antebrazos, escasos en tórax y había algunas pústulas con halo eritematoso en el dorso de los antebrazos. Las lesiones antiguas dejaban máculas hiperpigmentadas con la misma distribución.

Se tomaron biopsias para estudio histopatológico y cultivos múltiples. En el estudio de histopatología se reportó epidermis con acantosis regular leve y estrato córneo con ortoqueratosis. La dermis papilar presentaba moderado edema e infiltrado inflamatorio agudo compuesto por neutrófilos con excitosis de linfocitos hacia la epidermis. En la dermis reticular media y profunda, se observaba formación de abscesos alrededor de las colonias bacterianas no filamentosas, rodeadas por un material fibrilar eosinófilo (fenómeno de Splendore-Hoeppli) (**FIGURAS 3 Y 4**). Se hicieron coloraciones con PAS y Gram, que fueron positivas para cocos Gram positivos. El cultivo para bacterias reportó *Staphylococcus aureus* resistente a oxacilina.

Con estos hallazgos, se hizo diagnóstico de botriomicosis. Se decidió tratarla con 1 g diario de ciprofloxacina durante seis semanas y se logró una excelente evolución.

Discusión

La botriomicosis, o bacteriosis granular, actinofitosis estafilocócica o pseudomicosis bacteriana, es una infección granulomatosa crónica de etiología bacteriana, que puede comportarse clínica e histológicamente como una enfermedad fúngica.

La apariencia microscópica semeja la actinomicosis

en la formación de granulomas. El compromiso más frecuente es cutáneo, pero también se ha descrito compromiso de pulmón, hueso, riñón e hígado¹.

Es producida principalmente por *S. aureus*, aunque también se han descrito casos secundarios a *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus* spp. coagulasa negativos, *Streptococcus* spp., *Escherichia coli*, *Proteus* spp., *Neisseria* spp., *Peptoestreptococcus* spp., *Bacteroides fragilis*, *Serratia marcescens* y *Actinobacillus lignieresii*.

El término botriomicosis fue utilizado por primera vez por Bollinger en 1870, como complicación de la castración de un caballo, con posterior diseminación pulmonar. En 1884, Rivolta la denominó botriomicosis, por los característicos grupos de gránulos que semejan racimos de uvas y porque inicialmente se pensó que era de etiología fúngica (del griego *botrios*, racimo de uvas).

En 1919, Magrau concluyó que el organismo causante era *S. aureus* y demostró que los gránulos no son estructuras fúngicas sino que están compuestos por cadenas de bacterias unidas entre sí.

Se ha encontrado que para que se produzca la botriomicosis, debe existir un equilibrio entre el número de microorganismos inoculados, de una virulencia intermedia, que evite la fagocitosis de los microorganismos pero que impida la necrosis del tejido, y la alteración de la resistencia tisular del huésped. Esta relación permite la formación de granulomas, como respuesta inmunitaria para evitar la diseminación y afectación sistémica.

Los estudios de histopatología con las tinciones habituales evidencian una reacción inmunitaria localizada, con formación de material eosinófilo intenso que rodea los cúmulos o racimos de microorganismos, denominada fenómeno de Splendore-Hoeppli, que previene la

EXOMEGA

AUX PLANTULES D'AVOINE RHEALBA®

Evolución significativa del Scord bajo el efecto de Exomega Crema

Eficacia Exomega Crema N=51

- Disminución significativa del Scord a D7 del 33% y a D21 del 66%
 - Disminución significativa del PO Scord a D7 y D21 (1,2)
 - Aumento significativo del IH de + 21%
- Eficacia percibida: suavidad, nutrición, alivio



NUEVO
Exomega
crema
400 ml

EXTRACTO DE PLÁNTULAS
DE AVOINE RHEALBA®
0% Proteínas

FILAXERINA®
Patente Aderma

VITAMINA B3
Restaura la barrera cutánea

Referencias: (1) Presentando una DA según los criterios de Hanifin y Rajka con Scordad entre 10 y 25 y Xerosis > o = 1. Hanifin JM, Rajka G. Diagnostic features of atopic eczema Dermatol Venereol (Stockh) 1980; 92: 44-7(2) Kunz B, Orange AP, Labozze L, Sraider JF, Ting J, Taleb A. Clinical validation and guidelines for the SCORAD index: consensus report of the European Task Force on Atopic Dermatitis. Dermatology 1992; 195:10-9. Suspensa en caso de irritación o alergia. Exomega crema, Registro sanitario N5C0136-10 CD

A-DERMA
AVOINE RHEALBA®

distribuido por
percos.com
595 8460 Bld • 018000 912 246 Nol.

Solares Avène

LLEGÓ **TOQUE SECO**, EL NUEVO PROTECTOR SOLAR QUE **SÓLO LO NOTA EL SOL**

INNOVACIÓN

TOQUE SECO

ACABADO ATERCIOPELADO

EMULSIÓN Y COLOR



SIN efecto blanco, perfume, parabenos, alcohol, silicona.

EAU THERMALE
Avène

distribuido por
percocom
595 8460 810 • 018000 912 346 Nat.

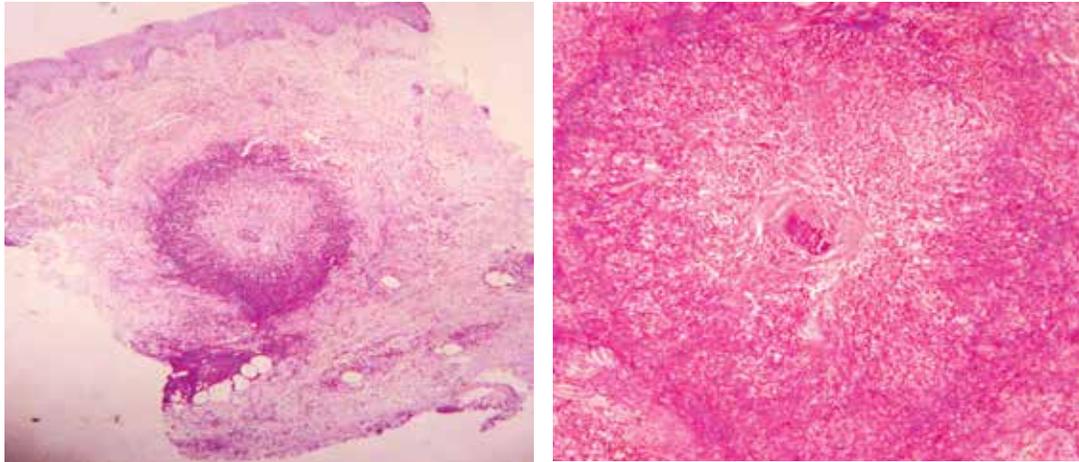


FIGURA 3-4. Material fibrilar eosinofílico alrededor de microorganismos (fenómeno de Splendore-Hoeppli). Hematoxilina y eosina, 4X y 10X.

fagocitosis y la muerte intracelular del agente ofensor, lo cual explica la cronicidad de esta enfermedad².

En su patogénesis intervienen factores del huésped, como el compromiso de la inmunidad celular producido por la alteración de los linfocitos T y de la función de neutrófilos, monocitos y macrófagos, o una condición inmunosupresora previa asociada a infecciones oportunistas previas. Esto explica el aumento de su incidencia en poblaciones con inmunidad alterada^{3,4}, como en este caso de una paciente con adenocarcinoma de pulmón en tratamiento con erlotinib; esta molécula inhibe la actividad tirosina-cinasa del dominio intracelular del receptor del factor de crecimiento epidérmico⁵, utilizado en el cáncer de pulmón de células no pequeñas después del fracaso de una quimioterapia convencional.

Clínicamente se observan nódulos con secreción purulenta, que pueden semejar quistes epidermoides infectados, placas y úlceras, forúnculos, con formación de fístulas similares al acné conglobata o a la hidradenitis supurativa; sin embargo, los sitios más frecuentemente afectados son las manos, los pies y la cabeza, incluso, con compromiso de los tejidos profundos como el músculo y el hueso⁶.

Conclusión

Se presenta el caso de una paciente con botriomicosis nodular crónica diseminada, asociada a adenocarcinoma de pulmón en tratamiento con un inhibidor del factor de crecimiento epidérmico. El diagnóstico se hizo mediante estudios de histopatología y cultivos de piel. Como tratamiento se administró un antibiótico, quinolona, al que era sensible la bacteria, y se logró una excelente evolución.

Referencias

1. Hacker P. Botryomycosis. *Int J Dermatol.* 1983;22:455-8.
2. Hussein MR. Mucocutaneous Splendore-Hoeppli phenomenon. *J Cutan Pathol.* 2008;35:979-88.
3. Ishibashi M, Numata Y, Tagami H, Aiba S. Successful treatment of cutaneous botryomycosis with a combination of minocycline and topical heat therapy. *Case Rep Dermatol.* 2012;4:114-8.
4. Williams RH, Kattih M, Boyd WP, Morgan MB. Cecal botryomycosis: Case report and review. *Gastrointest Endosc.* 2003;57:783-5.
5. Robert C, Soria JC, Spatz A, Le Cesne A, Malka D, Pautier P, *et al.* Cutaneous side-effects of kinase inhibitors and blocking antibodies. *Lancet Oncol.* 2005;6:491-500.
6. Grayson W. Infectious Diseases of the skin. En *McKee's Pathology of the Skin with Clinical Correlations.* Fourth edition. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2012: 835-836

Osteonevus de Nanta, reporte de un curioso fenómeno en la piel

Osteonevus of Nanta, a report of a curious phenomenon in the skin

Yeison Harvey Carlosama¹, José Alfredo Szelezsán², Mariam Carolina Rolón³

1. Médico, residente de Patología de tercer año, Universidad del Cauca, Popayán, Colombia.
2. Médico, residente de Patología, Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud, Bogotá, D.C., Colombia.
3. Médica dermatopatóloga, Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá, D.C., Colombia. Residente homologación programa Universidad CES, Medellín, Colombia.

Resumen

El osteonevus de Nanta es una lesión rara que se caracteriza por la formación de material osteoide en un nevus intradérmico. El conocimiento sobre su etiopatogenia y el que tiene el médico clínico de esta enfermedad, son muy limitados. Se presenta un caso de osteonevus de Nanta en una paciente de 69 años atendida en el Instituto Nacional de Cancerología de Bogotá.

PALABRAS CLAVE: osteonevus, nevus de Nanta, osteoma cutis.

Summary

Osteonevus of Nanta is a rare disease characterized by osteoid formation in an intradermal naevus. Knowledge about this subject and your pathogeny are very limited. We report a case in a 69 years old woman with osteonevus of Nanta

KEY WORDS: Osteonevi, osteonevus of Nanta, osteoma cutis.

Correspondencia:

Yeison Harvey Carlosama

Email:

yeharca@hotmail.com

Recibido: 25 de mayo de 2013.

Aceptado: 15 de julio de 2013.

No se reportan conflictos de intereses.

Introducción

El osteonevus de Nanta es un fenómeno inusual caracterizado por metaplasia ósea en un nevus intradérmico. La lesión fue descrita por primera vez por Heidesfield en 1908 y, posteriormente, por el dermatólogo francés André Nanta en una publicación de 1911^{1,2}. En la literatura científica se reportan procesos de calcificación en múltiples entidades, como el pilomatrixoma, el acné vulgar, el carcinoma basocelular, el osteoma cutis, el nevus celular, el dermatofibroma, la miositis osificante, la osteodistrofia hereditaria y los cilindromas. Sin embargo, la calcificación en un nevus intradérmico es un fenómeno muy raro^{3,4}. Hay muy pocos artículos relacionados con el tema y, exceptuando la publicación de Moulin y Conlin que incluyen 125 y 74 casos, respectivamente^{3,5}, la mayoría son reportes aislados de casos.

Se presenta el primer caso documentado en Colombia de un osteonevus de Nanta, en una paciente atendida en el Instituto Nacional de Cancerología de Bogotá.

Descripción del caso

Se trata de una paciente de 69 años de edad, atendida por múltiples carcinomas basocelulares en la cara, los cuales fueron tratados satisfactoriamente mediante resección quirúrgica y criocirugía. En total le fueron diagnosticados siete carcinomas basocelulares entre 1991 y 2009. En el 2013 se le diagnosticó también, en la mejilla izquierda, un carcinoma escamocelular superficialmente infiltrante que también fue resecado en el Instituto.

La paciente asistió a control en mayo de 2013, sin evidencia de recidivas tumorales. Sin embargo, refirió

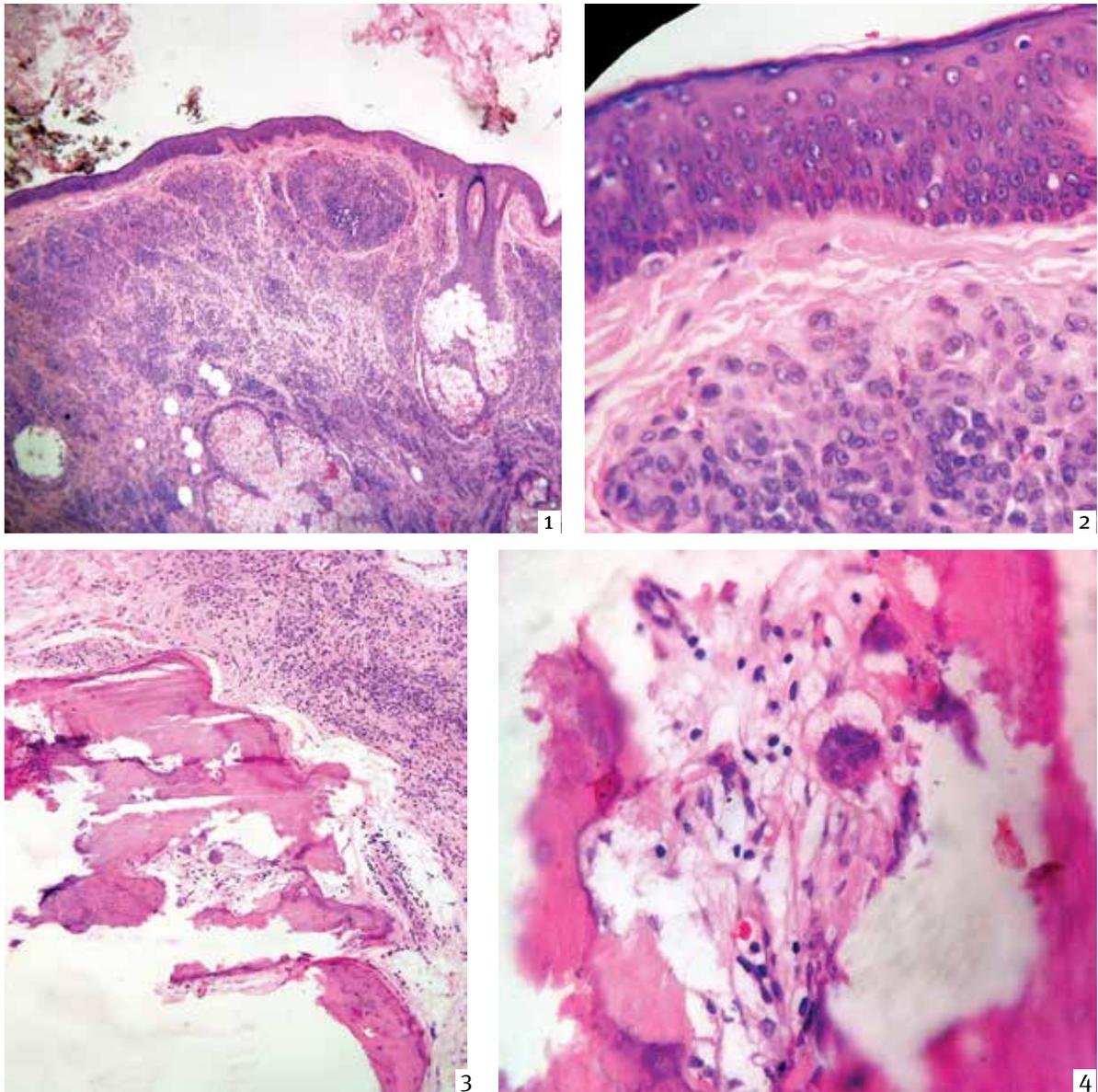


FIGURA 1. Proliferación intradérmica de células névicas dispuestas en nidos. Nótese la presencia de folículos pilosos. Hematoxilina y eosina, 4X.

FIGURA 2. Lesión conformada por melanocitos nevoides sin atipia citológica ni mitosis. Se observa escaso pigmento melánico. Nótese la ausencia de compromiso de la unión. Hematoxilina y eosina, 40X.

FIGURA 3. Presencia de hueso laminar de disposición globular en la base de la lesión. Se observan algunos linfocitos y el componente névico en la parte superior. Hematoxilina y eosina, 20X.

FIGURA 4. Acercamiento del área de calcificación que muestra células inflamatorias, osteoblastos y una célula gigante multinucleada. Hematoxilina y eosina, 40X.

crecimiento de una lesión pruriginosa en la mejilla derecha, de un año de evolución. Según manifestó, la lesión estaba presente desde su nacimiento, pero se tornó sintomática un año antes.

En el examen físico se encontró una pápula ‘cupuliforme’ de 9 x 9 mm, definida, eucrómica, con discreto

eritema en la base y patrón glomerular a la dermatoscopia. El diagnóstico clínico presuntivo fue el de un nevus intradérmico, pero se optó por resecarlo dados los antecedentes de la paciente.

En el examen microscópico de la lesión se evidenció proliferación intradérmica de melanocitos escasamente

pigmentados, dispuestos en un patrón nodular simétrico con extensión a los anexos y maduración. No se observó compromiso intraepidérmico, atipias o mitosis de melanocitos. Sobre la base de la lesión névica se encontró, además, material osteoide laminado, el cual rodeaba algunos adipocitos del tejido celular subcutáneo y se acompañaba de osteoblastos aislados y discreta actividad inflamatoria linfocitaria. La lesión se diagnosticó como un osteonevus de Nanta (**FIGURAS 1-4**).

Discusión

El osteonevus de Nanta, también conocido como metaplasia ósea en un nevus melanocítico intradérmico, es una entidad rara, más común en mujeres y en la parte superior del cuerpo, en particular, en la cabeza y la cara. La causa de la enfermedad se desconoce y hay discrepancia entre diferentes autores.

Por una parte, el hecho de que la lesión sea más frecuente en mujeres podría indicar una posible influencia de tipo hormonal mediada por los estrógenos. Al parecer, los estrógenos se unirían a receptores osteoblásticos e inducirían la liberación de citocinas que inhiben la actividad osteoclástica y la resorción ósea.

La hipótesis más aceptada es la relacionada con el efecto osificante que puede producirse durante la inflamación. Según esta teoría, el traumatismo crónico o la inflamación favorecerían la aparición de fibroblastos en el estroma. Estos, a su vez, por el efecto de citocinas así como del factor de crecimiento transformante beta y la osteonectina, inducirían el depósito laminar de hueso^{3,6}. Es probable que algunas citocinas, en conjunto con proteínas de adhesión celular y especialmente el factor transformante beta, posibiliten la diferenciación de células madres mesenquimatosas en osteoblastos y, de esta forma, se inicie la osificación⁷. Esta teoría explicaría en parte el hecho de que los osteonevus sean más frecuentes en sitios de mayor traumatismo e inflamación, como la cara, y es acorde con la historia clínica de nuestra paciente⁵.

Para otros autores, la formación de hueso laminar podría ser producto de una proliferación hamartomatosa de células mesenquimales multipotenciales que eventualmente podrían diferenciarse hacia osteoblastos⁸.

Similar a lo reportado en la literatura científica, el aspecto clínico de la lesión en nuestra paciente se semejaba al de un nevus intradérmico; sin embargo, los hallazgos histológicos permitieron aclarar el diagnóstico. Nanta, en su descripción inicial, y Moulin, en su reporte de 125 casos, mencionan de manera magistral las características histológicas de la lesión, las cuales son las siguientes:

1. Las propias de un nevus intradérmico; de los 125 casos documentados por Moulin, únicamente dos presentaron compromiso de la unión.
2. Se encuentra hueso laminado o globular con una cavidad central, en cuyo interior se observa tejido adiposo, osteoblastos, osteoclastos y vasos sanguíneos. La disposición usual del material osteoide es en la base del nevus, por lo cual algunos autores lo conocen también como osteoma subnévico. La presencia de hueso en el interior del nevus es menos frecuente y no excluye el diagnóstico.
3. El infiltrado inflamatorio no es un hallazgo constante en todos los casos.
4. Casi invariablemente se encuentran folículos pilosos en la lesión.

Histológicamente, la lesión es benigna; no obstante, Culver y Burgdorf reportaron un caso de melanoma maligno sobre un osteonevus de Nanta⁹, razón por la cual algunos autores consideran prudente vigilar al paciente⁴.

Conclusiones

El osteonevus de Nanta es una lesión inusual caracterizada por la formación de matriz ósea en un nevus intradérmico. Su causa no es clara y existe discrepancia en cuanto a su origen; no obstante, el traumatismo y la inflamación crónica parecen jugar un rol importante.

Aparece reportado en la literatura científica un caso de melanoma sobre un nevus de Nanta y, según la opinión de algunos autores, la lesión debe vigilarse o, por lo menos, despertar mayor atención que la que ofrece un curioso fenómeno en la piel.

En este caso se presenta una paciente con múltiples carcinomas en la cara, con una lesión névica que cumple con los criterios histológicos de osteonevus de Nanta y en la cual, dado el contexto clínico, sería recomendable la vigilancia de la paciente. Corresponde a la primera descripción reportada en Colombia con este diagnóstico.

Referencias

1. Heidingsfeld LM. Osteoma cutis. Arch Derm Syph (Paris). 1908;92:337-42.
2. Nanta A. Sur l'osteo-nevus. Ann Derm Syph (Paris). 1911;2:562-7.
3. Philip A, Conlin M, Laura P, Jimenez Q, Rapini R. Osteomas of skin revisited – a clinic pathological review of 74 cases. Am J Dermatopathol. 2002;24:479-83.

4. Kamat G, Myageri A, Rao R. Osteonevus of Nanta presenting as nodule over left eyebrow. *Dermatol Med.* 2012; 2012:10-11.
 5. Moulin G, Souquet D. Pigmented nevus and cutaneous ossifications. Apropos of 125 cases of osteonevi. *Ann Dermatol Venereol.* 1991;118: 199.
 6. Al-Daraji W. Osteo-nevus of Nanta (osseous metaplasia in a benign intradermal melanocytic nevus): An uncommon phenomenon. *Dermatol Online J.* 2007;13:16.
 7. Keida T, Hayashi N, Kawakami M, Kawashima M. Transforming growth factor beta and connective tissue growth factor are involved in the evolution of nevus of Nanta. *J Dermatol.* 2005;32:442-5.
 8. Sasaki S, Mitsuhashi Y, Ito Y. Osteo-nevus of Nanta: A case report and review of the Japanese literature. *J Dermatol.* 1999;26:183-8.
 9. Culver W, Burgdorf WH. Malignant melanoma arising in a nevus of Nanta. *J Cutan Pathol.* 1993;20:375-7.
-
-