

## ERUPCIÓN FIJA MEDICAMENTOSA GENERALIZADA INDUCIDA POR METFORMINA CON CITOFAGOCITOSIS CUTÁNEA

Jose Luis Ramírez-Bellver<sup>1</sup>, Lucía Núñez<sup>1</sup>, Joaquín López<sup>1</sup>, Elena Macías<sup>1</sup>, Laura Fuertes<sup>1</sup>, Yosmar Pérez<sup>2</sup>, Luis Requena<sup>1</sup>

Servicios de Dermatología (1) y Anatomía Patológica (2)  
Fundación Jiménez Díaz, Universidad Autónoma  
Madrid

### INTRODUCCIÓN

La erupción fija medicamentosa (EFM) es un tipo especial de reacción adversa a fármacos, habitualmente caracterizada por la aparición de una mácula o mancha de característica coloración eritemato-violácea, que reaparece en la misma localización tras exposiciones repetidas a una determinada sustancia. Existen variantes clínicas menos frecuentes de esta entidad, como son las formas generalizadas y ampollosas. Los hallazgos histopatológicos característicos de esta entidad son la degeneración vacuolar de la basal con numerosos queratinocitos necróticos, así como un infiltrado inflamatorio mixto perivascular e intersticial. La presencia de citofagocitosis cutánea, si bien ha sido descrita previamente en el contexto de enfermedades autoinmunes y de vasculitis, constituye un hallazgo único y de significado aún por determinar en esta patología.

### CASO CLÍNICO

Varón de 86 años con antecedentes de diabetes tipo II, hiperplasia benigna de próstata y fibrilación auricular, en tratamiento farmacológico con acenocumarol, finasterida, *serenoa repens*, metformina y simvastatina. Consultó por una erupción pruriginosa de 5 días de evolución consistente en manchas y máculas eritemato violáceas, ovaladas, localizadas en glúteos, antebrazos, manos, extremidades inferiores y pies (fig. 1 A, B). No se encontraron alteraciones analíticas significativas. Con la sospecha de erupción fija medicamentosa generalizada se tomaron dos biopsias de las lesiones de las extremidades, en las que se observó dermatitis de interfase con degeneración vacuolar de la capa basal, infiltrado linfocitario perivascular e intersticial superficial y profundo, con imágenes de hemofagocitosis en dermis profunda (fig 2 A-D). Se realizaron tinciones inmunohistoquímicas para identificar la estirpe celular del infiltrado: la mayoría de los linfocitos expresaban CD3, CD4 y LEF1 (marcador nuclear expresado en precursores T y B que se pierde en los últimos estadios del linaje B), mientras que CD20 fue negativo. Los histiocitos expresaban CD68 y CD163, y la doble inmunotinción con CD68/LEF1 demostró que las células que estaban siendo fagocitadas eran linfocitos (fig 3). A pesar del tratamiento con corticoides sistémicos, el paciente continuó presentando brotes hasta que la metformina fue sustituida por sitagliptina, un antidiabético oral de distinta familia.



Figura 1. A, B) Máculas y manchas ovaladas eritemato-violáceas afectando a extremidades inferiores.

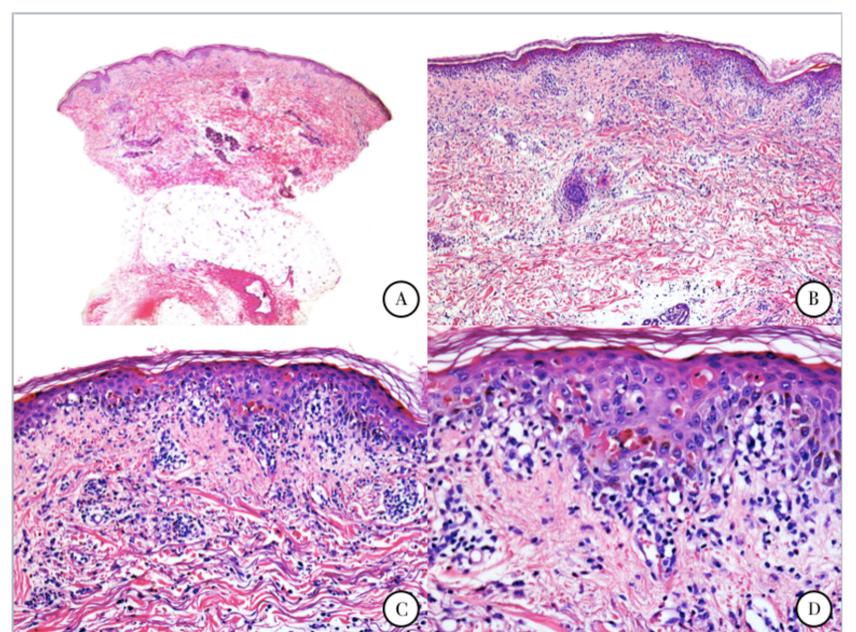


Figura 2. A) Panorámica mostrando infiltrado perivascular e intersticial superficial y profundo. B, C) Se pueden apreciar dermatitis de interfase y queratinocitos necróticos. D) Acúmulo de queratinocitos necróticos en el acrosiringio.

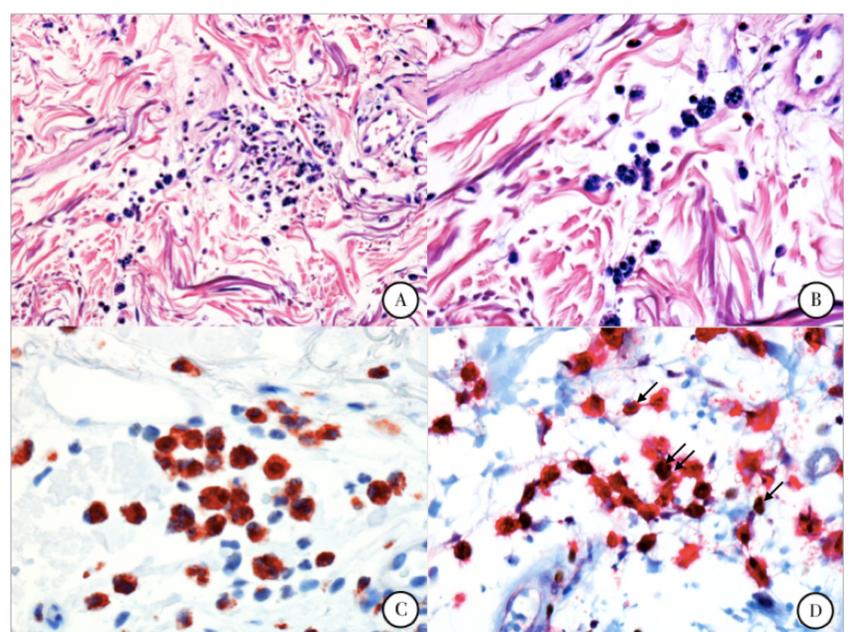


Figura 3. A) Infiltrado dérmico profundo histiocitario. B) Detalle de los histiocitos con células en su interior. C) CD68 tiñendo el citoplasma de los histiocitos con células en su interior. D) Doble tinción con CD68 (rojo) y LEF1 (negro), demostrando la estirpe linfocitaria de las células fagocitadas.

### COMENTARIO

La EFM es un cuadro fácil de diagnosticar, tanto clínica como histopatológicamente, siendo más complicado encontrar el fármaco responsable. Desde un punto de vista histopatológico, la presencia de citofagocitosis constituye un hallazgo excepcional, ya que no se ha descrito previamente en esta entidad; es más frecuente encontrar este proceso en bazo, ganglios linfáticos, médula ósea y sistema nervioso central. Puede asociarse con enfermedades familiares, o ser secundaria a malignidad, infecciones o enfermedades metabólicas. Se han descrito 4 casos de hemofagocitosis cutánea perivascular, y algunos autores proponen que podría tratarse de una etapa tardía de la vasculitis leucocitoclástica. Recientemente se han descrito 3 casos de hemofagocitosis cutánea en el contexto de enfermedades autoinmunes (dos pacientes con lupus eritematoso y uno con dermatomiositis). Uno de los pacientes cumplió los criterios para el diagnóstico del Síndrome de Activación Macrofágica (SAM), y los autores concluyen que este hallazgo histopatológico podría ayudar en el diagnóstico precoz del SAM e indicar una evolución más grave de la enfermedad subyacente. En nuestro caso el significado es incierto y un seguimiento a largo plazo es necesario para descartar posibles complicaciones.

### Bibliografía:

1. Poder I, Chandra S, Das A, Gharami RC. Doxycycline induced generalized bullous fixed drug eruption. *Indian J Dermatol.* 2016; 61: 128
2. Brinster N. Cutaneous adverse reactions to drugs. In: *McKee's Pathology of the skin* - 4th ed. Calonje E, Brenn T, Lazar A, McKee PH eds. Edinburgh, UK. 2001: 599-600.
3. Draper NL, Morgan MB. Dermatologic perivascular hemophagocytosis: a report of two cases. *Am J Dermatopathol.* 2007; 29: 467-9.
4. Valentin SM, Montalvan E, Sanchez JL. Perivascular hemophagocytosis: report of 2 cases and review of the literature. *Am J Dermatopathol.* 2010; 32: 716-9.
5. Kert K, Wolf IH, Cerroni L, Wolf P, French LE, Kert H. Hemophagocytosis in cutaneous autoimmune disease. *Am J Dermatopathol.* 2015; 37: 539-43.