

# DERMATOLOGÍA PERUANA

REVISTA OFICIAL DE LA SOCIEDAD PERUANA DE DERMATOLOGÍA



#### EDUCACIÓN MÉDICA CONTINUA

- Signos cutáneos de malignidad interna

#### ARTÍCULO ORIGINAL

- Infección por papovavirus: De verruga venérea subclínica a carcinoma espinocelular en genitales masculinos
- Eficacia clínica y seguridad de los corticoides sistémicos a altas dosis en hemangiomas
- Dermatosis paraneoplásicas en el Hospital Nacional Dos de Mayo

#### ARTÍCULO DE REVISIÓN

- Neoplasias de glándulas sudoríparas
- Sarcoma de kaposi clásico

#### COMUNICACIONES BREVES

- Cáncer de pulmón con metástasis a piel
- Micosis fungoide hipopigmentada
- Angiosarcoma de partes blandas
- Leiomiomatosis cutánea y uterina: Síndrome de Reed
- Variantes atípicas de micosis fungoide: Foliculotrópica e hiperpigmentada
- Carcinoma epidermoide metastásico en escolar de sexo masculino
- Melanoma rectal primario. Reporte de un caso

#### CORRELATO CLÍNICO PATOLÓGICO

- Nódulo eritematoso solitario en miembro inferior

VOLUMEN 15 Nº 3  
SETIEMBRE-DICIEMBRE 2005

# EDITORIAL

Los cánceres de piel constituyen una preocupación frecuente de salud, las tasas de incidencia siguen aumentando a nivel mundial, con un estimado de 1,3 millones de nuevos casos en EE.UU. Las tendencias a mejorar en cuanto a la salud y los aspectos sociales han tenido como consecuencia que las personas pasen más tiempo en los exteriores en actividades de recreo, y una proporción creciente de ancianos en la población significa más exposición solar.

El melanoma maligno es el responsable de la mayor parte de muertes por cáncer de piel. Los cánceres de piel distintos al melanoma se conocen de manera global como cánceres cutáneos no melanoma y constituyen la mayor parte de todas las neoplasias malignas de piel.

La homeostasis celular es mantenida por el balance coordinado de cuatro programas críticos: división celular, diferenciación, envejecimiento y apoptosis. El cáncer constituye un crecimiento celular anormal descoordinado en relación al tejido normal.

La base de la inestabilidad de la transformación neoplásica está dada por la combinación de alteraciones genéticas (somáticas, hereditarias) y epigenéticas. Las mutaciones somáticas por insultos ambientales son las más frecuentes anormalidades identificadas en cáncer humano.

Los genes blancos implicados en la transformación celular y progresión tumoral han sido divididos en tres categorías: protooncogenes, genes supresores tumorales y genes inhibidores de la apoptosis.

1. Los protooncogenes son genes derivados de células normales. Hay más de 70 oncogenes que participan en la proliferación celular, diferenciación, envejecimiento y apoptosis; su alteración por mutaciones puntuales, amplificación, translocación, inserción de secuencias no eucarióticas o por delección alélica permite que se activen onco-

genes específicos de tumor. La función de los protooncogenes se puede clasificar en tres grupos:

- Factores de crecimiento y sus receptores:  $\beta$ -FGF, PDGF, EGF
  - Transductores de señales: RAS, GSP, GIP
  - Protooncogenes nucleares: c-MYC, N-MYC, L-MYC MAX, FOS, JUN.
2. Genes supresores tumorales: P53, P-21, BAX. La inhibición ejercida por diferentes mecanismos en los diferentes tejidos donde se expresan permite el crecimiento de células tumorales.
3. Genes inhibidores de apoptosis: BCVL-2, SURVIN, sobreexpresados en melanomas y linfomas foliculares, entre otros.

Los factores epigenéticos pueden ser:

- Factores físicos: radiaciones ionizantes y no ionizantes (RUV B) considerados carcinógenos potentes en carcinoma espinocelular, basocelular y melanoma.
- Factores químicos: arsénico, alquitrán, hollín, anilinas, asbesto, cloruro vinilo.
- Factores biológicos: HPV en cáncer de cuello uterino, pene, vulva, periungueal; virus de Epstein Barr en linfomas; retrovirus (HTLV) en sarcoma de Kaposi y linfomas.
- Otros factores como inflamación crónica en úlceras, cicatrices y fístulas crónicas, por mecanismos desconocidos, y la inmunosupresión primaria y secundaria.

Por estos motivos, los cuidados médicos apropiados requieren grandes esfuerzos para la educación y la vigilancia de los pacientes y población en general, incluyendo la prevención y el tratamiento de las lesiones premalignas y malignas cutáneas.

*Dr. Florencio Cortez-Franco*

# SIGNOS CUTÁNEOS DE MALIGNIDAD INTERNA

## *Cutaneous signs of internal malignancy*

Félix Gadwyn-Sánchez<sup>1</sup>

La piel y las mucosas pueden expresar manifestaciones de malignidad interna principalmente bajo dos formas, como paraneoplasia o como metástasis, por lo que el dermatólogo debe estar familiarizado con este tipo de hallazgos. Como quiera que la piel y mucosas son fácilmente accesibles para los estudios histopatológicos, muchas veces la biopsia de la lesión cutánea o de la mucosa puede definir el diagnóstico.

Para diagnosticar una situación como paraneoplásica existen criterios como los planteadas por Helen O. Curth (Tabla 1). Como se ve el criterio de concurrencia nos señala que hay presentación simultánea de la manifestación paraneoplásica y el del tumor interno, además hay un curso paralelo entre ambos, así si se trata adecuadamente el tumor interno la manifestación paraneoplásica desaparece y si hay recidiva del tumor interno nuevamente se harán presentes los signos de la paraneoplasia. Otro criterio importante es que para una paraneoplasia determinada hay una constancia entre ésta y el tumor interno tanto en su ubicación como en el tipo celular; finalmente hay asociación genética y estadística entre ambas<sup>(1,2)</sup>.

### CLASIFICACIÓN

Las paraneoplasias a su vez se clasifican en formas inflamatorias, tumores secretantes de hormonas y en síndromes hereditarios<sup>(1-4)</sup>.

### FORMAS INFLAMATORIAS

Las más conocidas son: acantosis nigricans, síndrome de Bazex, pénfigo paraneoplásico, eritema gyratum repens, hipertrichosis lanuginosa maligna, Paget mamario, dermatosis neutrofílica.

**Tabla 1. Criterios de una paraneoplasia**

• Simultaneidad	Presentación
• Paralelismo	Curso clínico
• Constancia	Tipo celular
• Asociación	Genética y estadística

\* Modificado de Curth

### Acantosis nigricans

Se describe como alteración cutánea hiperpigmentada de aspecto afelpado, ubicada principalmente en grandes pliegues, especialmente axilas y cuello, pero también en otras ubicaciones como las zonas perioral e inguinal, hay una forma infrecuente de ubicación en el dorso de dedos de manos<sup>(5)</sup>. Existen las formas llamadas benignas asociadas a obesidad o a diabetes resistente a la insulina, y la llamada maligna que es la paraneoplasia que constituye un marcador principalmente de cáncer gástrico y de linfomas. Cuando está presente usualmente la neoplasia ya se encuentra en estado avanzado<sup>(6)</sup>.

### Síndrome de Bazex

Llamada también acroqueratosis paraneoplásica, se señala tres estadios en su presentación:

- Estadio macular eritemato-violáceo principalmente de distribución acral y pobremente definido.
- Estadio de queratodermia localizada, se distribuye sobre las lesiones anteriores
- Estadio de queratodermia generalizada aunque hay un predominio acral

Es un marcador de neoplasias, especialmente de vías aéreas y digestivas superiores (nasal, faríngeo o esofágico)<sup>(1,2,7,8)</sup>.

Servicio de Dermatología Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins  
gadwynsanfe@gmail.com



### Pénfigo paraneoplásico

Caracterizado por tener lesiones cutáneas ampollares y también en mucosas, especialmente mucosa oral. Las lesiones cutáneas son polimorfas semejando a los del pénfigo vulgar o a los del eritema multiforme, el compromiso de las mucosas oral y faríngea es constante y muy resistente a los tratamientos; está descrito también el compromiso de otras mucosas. Es un marcador de linfoma no Hodgkin, leucemias y otros tumores internos, como el de Castleman<sup>(1,2,9-11)</sup>.

### Eritema gyratum repens

Es una erupción eritematosa y descamativa de aspecto serpiginoso y vetado semejante al de la madera. No hay un tumor en particular para investigar sino que hay que buscar neoplasia oculta<sup>(1,2,12)</sup>.

### Hipertrichosis lanuginosa maligna

Hay un excesivo crecimiento de pelo sin signos de virilización, inicialmente los pelos son lanuginosos, con el tiempo se vuelven gruesos y ásperos. En situaciones como las que se describe antes de catalogar como una paraneoplasia hay que indagar sobre causas medicamentosas y endocrinopatías. Se describen múltiples neoplasias asociadas<sup>(1,2,13,14)</sup>.

### Enfermedad de Paget mamario

Se caracteriza por una placa eritematosa, descamativa, de aspecto psoriasiforme que rodea al pezón y a la areola mamaria. En esencia es una extensión del carcinoma ductal de la mama<sup>(1,2,15,16)</sup>.

### Dermatosis neutrofílicas

Como paraneoplasias son el pioderma gangrenoso y el síndrome de Sweet.

El pioderma gangrenoso tiene cuatro formas clínicas de las cuales la forma bulosa atípica es la que se relaciona con tumores principalmente del área hematológica, destacando las leucemias, por lo que la evaluación de sangre periférica y la médula ósea son importantes.



*Figura 1. Placas eritematosas que caracterizan al síndrome de Sweet*

El síndrome de Sweet (Figura 1), además de marcador paraneoplásico, es un marcador parainflamatorio, por lo tanto hay necesidad de hacer la búsqueda respectiva. Los tumores más relacionados son las leucemias, los estados preleucémicos, paraproteinemia A y raramente mieloma múltiple<sup>(1,2,17)</sup>.

### TUMORES SECRETANTES DE HORMONAS

Los más frecuentes son el síndrome carcinoide, el secretante de ACTH y el tumor secretante de glucagón

#### Síndrome carcinoide

Los tumores que constituyen este síndrome secretan hidroxitriptamina, que es una amina vasoactiva. Los tumores que tienen esta cualidad frecuentemente tienen ubicación gastrointestinal, pulmonar y ovárica. Se caracteriza por la rubefacción y eritema de cabeza y cuello, diarrea, dolor abdominal y espasmo bronquial; cuando hay síntomas cutáneos generalmente ya hay metástasis a hígado<sup>(1,2,18)</sup>.

#### Síndrome de hormona adrenocorticotropa (ACTH) exógena

Característicamente hay hiperpigmentación y manifestaciones de Cushing. El tumor que frecuentemente ocasiona este síndrome es el tumor de células pequeñas del pulmón, otros tumores son los del tubo digestivo y tumores glandulares<sup>(1,2,19,20)</sup>.

#### Síndrome del glucagonoma

Se caracteriza por tener eritema necrolítico migratorio, lesiones eritematovesiculares circinadas ubicadas principalmente en ingles, queilitis angular y glositis. Otras características del síndrome es la disminución de peso y diabetes de aparición tardía. Hay que plantear diagnóstico diferencial con la dermatitis seborreica, intertrigo candidiásico y acrodermatitis enteropática. En el síndrome de glucagonoma, cuando hay manifestaciones cutáneas ya hay metástasis hepática, en la mayoría de los casos<sup>(1,2,21)</sup>. La neoplasia característica es un tumor pancreático secretor de glucagón

### SÍNDROMES HEREDITARIOS

Los más representativos son la enfermedad de Cowden, síndrome de Gardner, el síndrome de Peutz-Jeghers y el síndrome de Muir-Torre.

#### La enfermedad de Cowden

También llamada el síndrome del hamartoma múltiple, tiene un patrón hereditario autonómico dominante, los principales hallazgos en la piel son triquilemomas centofaciales múltiples, pápulas queratóticas múltiples en cara, cuello, orejas y manos; en mucosa oral se presentan pápulas a manera de



un empedrado. Dentro de las manifestaciones sistémicas se describen pólipos gastrointestinales, tumores tiroideos, quistes ováricos, enfermedad fibroquística de la mama.

La neoplasia más común es el cáncer de mama, en orden de frecuencia siguen el cáncer de tiroides, el cutáneo, el colónico, el prostático, el de cérvix, el vesical y el hematológico; algunos recomiendan la mastectomía profiláctica debido a la elevada frecuencia de cáncer de mama<sup>(1,2,22)</sup>.

### El síndrome de Gardner

Es de herencia autosómica dominante, su principal característica son los pólipos colónicos, quistes cutáneos y osteomas múltiples. Los quistes cutáneos son del tipo epidermoide y aparecen desde la infancia. Están ubicados principalmente en cara, tronco y cuero cabelludo, en ocasiones los quistes son de tipo desmoide, también hay lipomas, la aparición de los quistes preceden por muchos años a los pólipos colónicos.

Los pólipos colónicos pueden convertirse en adenocarcinomas, por lo que algunos recomiendan la colectomía profiláctica<sup>(1,2,23)</sup>.

### El síndrome de Peutz-Jeghers

La herencia es autosómica dominante, también pueden haber mutaciones espontáneas. Se caracteriza por la presencia de máculas pigmentadas distribuidas en mucosa oral, labios y también en región acral. Una cualidad principal es la presentación de pólipos hamartomatosos en el tracto gastrointestinal<sup>(1,2,24)</sup>.

### El síndrome de Muir-Torre

Es de transmisión autosómica dominante, se caracteriza por presentar tumores sebáceos múltiples incluyendo adenomas, adenocarcinomas y epitelomas. Una importante asociación es con adenocarcinomas colónicos, que no siempre se presenta a pesar de haber múltiples neoplasias cutáneas<sup>(1,2,25)</sup>.

Se ha reportado casos simultáneos de diferentes paraneoplasias con diferentes tumores en un mismo paciente<sup>(26,27)</sup>.

Hay entidades que no cumplen totalmente con los criterios de Curth; sin embargo, se resalta su asociación con neoplasias internas<sup>(1)</sup>:

- Tromboflebitis migratoria superficial o síndrome de Trousseau, asociada con el carcinoma de páncreas.
- Paget extramamario en relación al cáncer intestinal o del área genitourinaria.
- Pitiriasis rotunda relacionada con el cáncer hepático.
- Paquidermo-periostosis y cáncer de pulmón.
- Palmas de tripa y cáncer gástrico.
- Queratosis punctata palmoplantar y cáncer de esófago.
- Dermatomiositis con diferentes neoplasias (Figura 2).
- Ictiosis adquirida con linfomas.
- Eritrodermia exfoliativa con linfomas.



**Figura 2.**  
Signo de Gottron  
patognomónico de  
la dermatomiositis

Igualmente existen un grupo de enfermedades en las cuales su asociación es controversial y otras que han sido abandonadas definitivamente<sup>(1)</sup>, así tenemos:

- La queratosis seborreica eruptiva o signo de Lesser-Trelat como marcador de neoplasia interna.
- Los acrocordones y la poliposis colónica.
- Los angiomas y telangiectasias eruptivas como manifestaciones paraneoplásicas.
- El penfigoide ampollar como marcador de neoplasia interna.
- El queratoacantoma.
- El herpes zoster.
- Reticulohistiocitosis multicéntrica.
- El vitiligo.
- La micosis fungoide.
- La enfermedad de Bowen.

La importancia de reconocer estas situaciones y priorizarlas en cuanto a estudios y evaluaciones, investigando neoplasias asociadas, permite no invertir tiempo ni dinero en su búsqueda así como no generar situaciones de angustia en los pacientes. Como se puede apreciar el rol del especialista en dermatología es importante y trascendental en las instituciones de salud.

Las metástasis cutáneas no son frecuentes; sin embargo, cuando suceden significan un pronóstico muy pobre para los pacientes y a veces pueden ser la primera manifestación de una neoplasia interna. Teóricamente cualquier neoplasia interna puede dar metástasis cutánea, se señala que ésta sucede en 1 a 2% de los pacientes que tienen neoplasia con metástasis. En estudios necrópsicos la incidencia es de 2 a 4% de casos con neoplasia interna<sup>(28,29)</sup>. Hay publicaciones de series de metástasis cutánea como las de Bronstein y Helwig (1972)<sup>(30)</sup> que señalan que el tumor que más metástasis cutánea produce es el del pulmón y otras como las de Lockingbill (1990)<sup>(31)</sup> que reportan como el más frecuente al cáncer de mama (Figura 3).





Figura 3. Cáncer de mama metastásico



Figura 4. Carcinoma vesical con metástasis a pared abdominal

Las vías de las metástasis son la linfática o sanguínea, por contigüidad y la implantación directa por procedimientos quirúrgicos<sup>(32,33)</sup>. Muchas veces las metástasis cutáneas pueden confundirse con nódulos inocentes como un lipoma por ejemplo. Ante la sospecha de una metástasis cutánea es importante plantear la estrategia de búsqueda del tumor primario y en ocasiones pueda ser que éste no se encuentre. Hay diferentes regiones anatómicas que tienen cierta relación como destinos de metástasis que pueden orientar en la búsqueda del tumor primario, así tenemos a cuero cabelludo metastatizan con frecuencia los tumores de pulmón, mama y riñón; hay un signo denominado alopecia neoplásica que puede caracterizarla. La cara, para los tumores de cavidad oral, pulmón y riñón<sup>(28,29,34)</sup>. Las que se ubican en el cuello corresponden a los tumores primarios de cavidad oral, pulmón y mama; en espalda y flancos pulmón, melanoma y mama; en el pecho mama, pulmón y melanoma; en abdomen intestino grueso, pulmón, estómago, ovario y mama; en pelvis intestino grueso (Figura 4). En el abdomen es necesario comentar sobre el 'nódulo de la hermana María José' que caracteriza a las metástasis al ombligo de tumores intraabdominales<sup>(35)</sup>. En extremidades superiores se ubican las metástasis de melanoma, mama y pulmón; en miembros inferiores melanoma, pulmón y riñón<sup>(28,29,34)</sup>.

En cuanto a la semiología de las lesiones metastásicas cutáneas, éstas pueden ser generalmente nodulares y subcutáneas, pudiendo simular lesiones benignas como lipomas o quistes cutáneos, pueden tener color cárneo, a veces pueden tener color azulado como sucede con los del melanoma. La llamada alopecia neoplásica en cuero cabelludo puede confundirse con las alopecias cicatriciales, las que corresponden a metástasis de la mama de aspecto inflamatorio corresponden a la forma erisipelatoide; otra es de aspecto de placa con superficie como 'piel de naranja' o 'en coraza' que en oca-

siones adoptan la distribución zosteriforme. También algunas adoptan las formas angiomasos sobre todo las metástasis renales, los coriocarcinomas y los cánceres de pulmón. La ulceración es infrecuente. Tener en cuenta que muchos tumores cutáneos primarios también dan metástasis viscerales como sucede con el melanoma, dermato-fibrosarcoma, el carcinoma sebáceo, el tumor de Merkel, el carcinoma epidermoide, etc.<sup>(28,29)</sup>.

En lo referente al estudio histopatológico, por supuesto que la piel permite un rápido y fácil abordaje, permitiendo en muchas ocasiones reconocer el origen primario del tumor metastático; sin embargo, a veces esto no sucede, correspondiendo a la situación de tumor metastático sin foco primario conocido a pesar de las diferentes pruebas inmunohistoquímicas actualmente disponibles.

La búsqueda del tumor primario se realizará teniendo en cuenta la frecuencia de los tumores malignos en el medio en relación al sexo y la edad de los pacientes y la frecuencia de los tumores que hacen metástasis cutáneas.

## REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Callen JP. Skin signs of internal malignancy. In: Callen JP, Jorizzo JL, Greer KE, Penneys NS, Piette WW, Zone JJ. *Dermatological signs of internal diseases* 2<sup>nd</sup> ed. Philadelphia: WB Saunders Co. 1995:111-121.
2. Callen JP. Signos dermatológicos de las enfermedades sistémicas. En Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini PR. *Dermatología* vol II 1<sup>a</sup>. edición. Madrid, Elsevier. 2004:712-15.
3. Poole S, Fenske NA. Cutaneous markers of internal malignancy I. Malignant involvement of the skin and the genodermatoses. *JAm Acad Dermatol*. 1993;28:1-13.
4. Stone SP, Buescher LS. Life-threatening paraneoplastic cutaneous syndromes. *Clin Dermatol*. 2005;23:301-6.
5. Sidhom C, El Euch D, Hammami S, Sargouni A, Mokni M, Ben Osman Dharhi A. Acral acanthosis nigricans a paraneoplastic, about one case. *Tunis Med*. 2004;82:1121-3.
6. Piscocoya Rivera A, de los Ríos Semanche R, Valdivia Retamozo J, y col. *Acanthosis nigricans maligna. Reporte de un caso y revisión de la literatura.*



- Rev Gastroenterol Peru. 2005;25:101-5.
7. Valdivielso M, Longo I, Suárez R, Huerta M, Lázaro P. Acrokeratosis paraneoplasica: Bazex syndrome. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2005; 19:340-4.
  8. Viteri A, Muñoz A, Barceló R. Acrokeratosis paraneoplastic (Bazex syndrome) preceding the diagnosis of metastatic squamous cell carcinoma of the oesophagus. *J Am Acad Dermatol*. 2005;52:711-2.
  9. Wang J, Zhu X, Li R, Tu P, Wang R, Zhang L. Paraneoplastic pemphigus associated with Castleman tumor. *Arch Dermatol*. 2005;141:1285-93.
  10. Marzano AV, Vezzoli P, Maritti V, Boneschi V, Caputo R, Berti E. Paraneoplastic pemphigus associated with follicular dendritic cell sarcoma and Castleman disease. *Br J Dermatol*. 2005;153:214-5.
  11. Marzano AV, Gramática A, Cosan E, Terracita M, Berti E. Paraneoplastic pemphigus. A report of two cases associated with chronic B-cell lymphocytic leukaemia. *Br J Dermatol*. 2001;145:127-31.
  12. Loske KD, Ragnath M, Sunderkotter C, Metz D. Atypical erythema gyratum repens secondary to bronchogenic carcinoma. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2003;1:216-8.
  13. Brinkmann J, Breier B, Goos M. Hypertrichosis lanuginosa acquisita in ulcerative colitis with colon cancer. *Hautarzt*. 1992;43:714-6.
  14. Toyoki Y, Satoh S, Morioka G, Asano M, Nombra K. Rectal cancer associated with acquired hypertrichosis lanuginosa as a possible cutaneous marker of internal malignancy. *J Gastroenterol*. 1998; 33:575-7.
  15. Piekarski J, Kubiak R, Jeziorski A. Clinically silent Paget disease of male nipple. *J Exp Clin Cancer Res*. 2003;22:495-6.
  16. El Idrissi F, Fadli A. Erosive adenomatosis of the nipple. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)*. 2005;34:813-4.
  17. Walling HW, Snipes CJ, Gerami P, Piette WW. The relationship between neutrophilic dermatosis of the dorsal hands and Sweet syndrome: report of 9 cases and comparison to atypical pyoderma gangrenosum. *Arch Dermatol*. 2006;142:57-63.
  18. Craige H, Cohen JB. Symptomatic treatment of idiopathic and rosacea-associated cutaneous flushing with propranolol. *J Am Acad Dermatol*. 2005;53:881-4.
  19. Norton JA. Endocrine tumors of the gastrointestinal tract. Surgical treatment of neuroendocrine metastases. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2005;19:577-83.
  20. Forga I, Anda E, Martínez de Esteban JP. Paraneoplastic hormonal syndromes. *An Sist Sanit Navar*. 2005;28:213-26.
  21. Adams DR, Miller JJ, Seraphin KE. Glucagonoma syndrome. *J Am Acad Dermatol*. 2005;53:690-1.
  22. Lee DA, Grossman ME, Schneiderman P, Celebi JT. Genetics of skin appendage neoplasms and related syndromes. *J Med Genet*. 2005;42:811-9.
  23. Bisgaard MI, Bulow S. Familial adenomatous polyposis (FAP): Genotype correlation to FAP phenotype with osteomas and sebaceous cysts. *Am J Med Genet A*. 2006;140A:200-4.
  24. Jenne DE, Reihmann H, Nezu J. Peutz-Jeghers syndrome is caused by mutations in a novel serine threonine kinase. *Nat Genet* 1998;18:38-43
  25. Ponti G, Ponz de León M. Muir-Torre syndrome. *Lancet Oncol*. 2005; 6: 980-7
  26. Penven K, Verneuil L, Domp Martin A, Louvet S, Leroy D. An association of Paraneoplastic syndromes in a patient. *Ann Dermatol Venereol*. 2002; 129:1042-5.
  27. Roselino AM, Souza CS, Andrade JM, Torne LG, Soares FA, Llorach Velludo FA, Foss NT. Dermatomyositis and acquired ichthyosis as paraneoplastic manifestations of ovarian tumor. *Int J Dermatol*. 1997;36:611-4.
  28. Shreiner DT, Piette WW. Metastatic disease. In: Callen JP, Jorizzo JL, Greer KE, Penneys NS, Piette WW, Zane JJ. *Dermatological signs of internal diseases* 2<sup>nd</sup> ed. Philadelphia: WB Saunders Co. 1995:122-8.
  29. Ahmed I. Metástasis cutáneas. En: Bolognia JL, Jorizzo JL, Rapini PR. *Dermatología vol II 1ra*. Edición Madrid: Elsevier 2004:1953-6.
  30. Lookingbill DP, Spangler N, Helm KF. Cutaneous metastases in patients with metastatic carcinoma: a retrospective study of 4020 patients. *J Am Acad Dermatol*. 1993;29:228-36.
  31. Brownstein MH, Helwig EB. Spread of tumor to the skin. *Arch Dermatol*. 1973;107:80-6.
  32. Brodland DG, Zitelli JA. Mechanisms of metastasis. *J Am Acad Dermatol*. 1992; 27:1-8.
  33. Federman DG, Brescia G, Horne M, Kirshner RS. Cutaneous manifestations of malignancy: metastases to the skin are most specific sign of internal cancer. *Postgrad Med*. 2004;115(1). on line.
  34. Ubegni P, Pogliali S, De Santi M, Marsili S, Bilenchi R, Miracco C, Fimiani M. Cutaneous metastases from adenocarcinoma of the rete testis. *J Cutan Pathol*. 2006;33:181-4.
  35. Tomazewska K. Sister Mary Joseph's nodule disclosing an ovarian cancer. *Ginekol Pol*. 2005;76:735-7.

# AUTOEVALUACIÓN 03

Dr. Leonardo Sánchez-Saldaña

1. Paciente varón de 65 años de edad, agricultor de profesión, consulta por presentar lesiones queratósicas, ásperas al tacto, secas, de coloración amarillenta y eritematosas, localizadas en la frente, dorso de la nariz, mejillas, pabellones auriculares y dorso de las manos, ¿cuál es el diagnóstico más probable?
  - a. Queratosis actínica
  - b. Queratosis seborreica
  - c. Verrugas vulgares
  - d. Nevus epidérmico
  - e. Epitelioma basocelular
2. ¿Por qué deben tratarse las queratosis actínicas?
  - a. Porque existen mutaciones en la p53
  - b. Porque existe gran inflamación y se ulcera
  - c. Porque los estudios moleculares confirman que son carcinomas *in situ*
  - d. No deben ser tratadas porque son lesiones benignas
  - e. son correctas a y c
3. El factor de riesgo de desarrollar cáncer de piel en pacientes que reciben trasplantes es:
  - a. Historia de cáncer antes del trasplante
  - b. Antecedentes familiares de cáncer de piel
  - c. Duración e intensidad de la inmunosupresión
  - d. Disminución de CD4
  - e. Todas son correctas
4. En el manejo de los pacientes trasplantados con carcinoma de células escamosas, las lesiones consideradas de alto riesgo se tratan con:
  - a. Criocirugía
  - b. Electrodissección
  - c. Cirugía o cirugía de Mohs
  - d. Retinoides por vía oral
  - e. Radioterapia superficial
5. El ganglio centinela es un método estándar aceptado para:
  - a. Estatificar el melanoma maligno
  - b. Seguimiento del melanoma maligno
  - c. Factor pronóstico del melanoma maligno
  - d. Todos los anteriores
  - e. No tiene utilidad en el melanoma maligno.
6. Alteraciones genéticas encontradas en el melanoma maligno:
  - a. 17p, 18q y 21
  - b. 7, 9, 11
  - c. 16p, 17 y 21
  - d. 1p, 6p y 9
  - e. 5, 12, 17 y 18p
7. ¿Cuál de las siguientes formas de linfomas T cutáneos tiene peor pronóstico?
  - a. Micosis fungoide
  - b. Enfermedad de Sézary
  - c. Papulosis linfomatoide
  - d. Micosis fungoide granulomatosa
  - e. Enfermedad de Woringer-Kolopp (micosis fungoide pagetoide)
8. ¿Cuál de las siguientes formas clínicas de melanoma maligno presenta de forma más precoz crecimiento vertical?
  - a. Melanoma maligno nodular
  - b. Melanoma lentiginoso acral
  - c. Melanoma de extensión superficial
  - d. Melanoma de las mucosas
  - e. Lentigo melanoma maligno.
9. ¿Cuál de las siguientes características no es propia del denominado nevus atípico o nevus de Clark?
  - a. Asimetría
  - b. Bordes regulares
  - c. Pigmentación irregular
  - d. Diámetro mayor de 6 mm.
  - e. Borde irregulares
10. ¿A qué se denomina léntigo simple?
  - a. Lesión melanocítica de 1 a 2 mm de diámetro constituida por aumento de melanocitos a nivel de la capa basal.
  - b. Lesión precursora de un léntigo melanoma maligno
  - c. Lesión melanocítica constituida por un incremento en la producción de melanina
  - d. Lesión de localización dérmica
  - e. Lesión melanocítica de aparición en el adulto y localizadas en áreas fotoexpuesta
11. ¿Cuál de las siguientes no es cierta en relación a las localizaciones habituales de la queratosis actínica?
  - a. Frente
  - b. Axilas
  - c. Dorso de la nariz
  - d. Dorso de las manos
  - e. Pabellones auriculares
12. Las queratosis actínicas muestran histológicamente las siguientes características, excepto:
  - a. Hiperqueratosis
  - b. Desorganización de la epidermis
  - c. Pseudoquistes córneos
  - d. Atipia de la capa basal de la epidermis
  - e. Degeneración basófila de la dermis superficial





13. La importancia de las queratosis actínica está determinada por:
- Son marcadores cutáneos de malignidad interna
  - Constituyen únicamente un problema estético
  - Pueden transformarse en un carcinoma espinocelular
  - Pueden transformarse en un melanoma maligno
  - Suelen degenerar en un carcinoma basocelular
14. Paciente varón de 58 años, obrero de construcción civil, bebedor y fumador, consulta por una lesión ulcerosa en el borde libre del labio inferior de un año de evolución, de 3 cm de longitud, borde netos, irregulares, base infiltrada y aumento de consistencia de los tejidos profundos, superficie de la úlcera cubierta por una costra hemática. ¿Cuál es el diagnóstico más probable?
- Leucoplasia
  - Queilitis actínica
  - Carcinoma basocelular
  - Carcinoma espinocelular
  - Chancro sifilítico
15. Paciente varón de 65 años, jubilado, con antecedentes de hipertensión arterial, consulta por múltiples placas eritematosas de 5 años de evolución, de morfología y tamaño variables, distribuidas difusamente en la pared anterior del tórax y espalda. La superficie de éstas placas presenta una fina descamación, bordes irregulares pero nítidos. En el interior de éstas placas se observan abundantes telangiectasias y una ligera infiltración. En la exploración general no se palpan adenopatías ni visceromegalias. ¿Cuál es el diagnóstico más probable en este paciente?
- Psoriasis en placa
  - Eczema numular
  - Micosis fungoide
  - Tiña corporis
  - Eczema de contacto.
16. Varón de 66 años, presenta un cuadro de 2 años de evolución caracterizado por eritrodermia generalizada, prurito intenso de carácter crónico y adenopatías múltiples. ¿Cuál de los siguientes hallazgos confirmaría el diagnóstico que se considera más probable?
- Existencia en sangre periférica de leucocitosis con más de un 10% de linfocitos atípicos
  - Cifras elevadas de IgE en sangre periférica
  - Eosinofilia intensa
  - Presencia en el suero de anticuerpos inmunofluorescentes IgG a las capas superficiales de la epidermis
  - Ninguna de ellas confirmaría un diagnóstico probable.
17. Un paciente de 65 años presenta una lesión en la mejilla derecha que ha sido diagnosticada de léntigo melanoma maligno. ¿Cuál de los siguientes parámetros considera más importante para establecer un pronóstico?
- Grado de atipia celular
  - Índice mitótico. Número de mitosis por mm<sup>2</sup>.
  - Espesor de Breslow
  - Intensidad de la mecanización
  - Infiltración inflamatoria peritumoral
18. ¿Cuál de las siguientes localizaciones de carcinoma epidermoide tiene peor pronóstico?
- Cuero cabelludo
  - Surco nasogeniano
  - Hélix
  - Labial
  - Subungueal
19. ¿Cuál de las siguientes afirmaciones no es cierta con respecto a la micosis fungoide?
- El infiltrado linfocitario suele ser epidermotropo
  - Es un linfoma T cutáneo primario
  - Tiene un curso lento y progresivo
  - Puede asociarse a mucinosis folicular
  - Es un linfoma T CD8 positivo
20. Señale la respuesta falsa con respecto al melanoma de extensión superficial
- Es el más frecuente de los melanomas
  - Suele ser policromo
  - Suele aparecer en ancianos en las partes fotoexpuestas
  - Puede tener zonas de regresión
  - Tiene una fase de crecimiento radial
21. ¿Cuál de las siguientes características es propia del nevus de Spitz?
- Es un nevus con un componente blanco peritumoral
  - Una variedad de melanomaacrómico
  - Se localiza primordialmente a nivel acral
  - Afecta especialmente niños
  - La presencia de ulceración en el nevus de spitz es criterio de mal pronóstico
22. ¿Cuál de los siguientes casos de melanoma maligno presenta una mayor gravedad?
- Melanoma nodular con nivel de Clark IV y espesor 1,4 mm.
  - Melanoma de extensión superficial nivel III y espesor 2,5 mm.
  - Melanoma lentiginoso acral ulcerado, espesor 1 mm.
  - Léntigo melanoma maligno nivel II, espesor 1 mm con presencia de áreas de regresión
  - Melanoma amelanótico
23. ¿Cuál de los siguientes signos no indica malignización de una queratosis actínica?
- Ulceración
  - Hemorragia
  - Infiltración
  - Eritema indurado perilesional
  - Hiperqueratosis
24. El riesgo de metástasis en el carcinoma basocelular es:
- 0,03%
  - 0,1%
  - 1%
  - 2%
  - 5%
25. ¿Cuál de los siguientes tumores tiene mayor capacidad de producir metástasis a distancia?
- Carcinoma basocelular morfeiforme
  - Carcinoma basocelular asociado al síndrome del nevus basocelular



- c. Carcinoma epidermoide del labio  
d. Carcinoma epidermoide cutáneo  
e. Queratoacantoma
26. La conducta terapéutica más adecuada en el carcinoma de la piel:
- Cirugía y criocirugía
  - Curetaje con electrodesecación
  - Radioterapia
  - Radiofrecuencia y curetaje
  - Selección de la técnica más adecuada para cada paciente
27. El tratamiento de elección en los carcinomas basocelulares que recidiva es?
- Cirugía escisional
  - Cirugía de Mohs
  - Criocirugía
  - Radioterapia
  - Láser y curetaje
28. Durante la etapa de iniciación en el proceso de carcinogénesis se produce alteración a nivel de:
- El ADN de la célula
  - El ARN de la célula
  - El citoplasma de la célula
  - El ribosoma de la célula
  - La membrana celular
29. El factor de riesgo para el desarrollo de melanoma maligno es:
- Nevos melanocíticos numerosos
  - Nevos melanocíticos con características atípicas
  - Nevos melanocíticos congénitos
  - Quemaduras solares frecuentes en la infancia
  - todas las anteriores
30. Un niño de 10 años consulta por una tumoración sangrante de 1 cm de diámetro en el dorso de la mano derecha de un mes de evolución; previamente el niño había sufrido una pequeña herida superficial que no cicatrizó en ningún momento. Esta tumoración se apreciaba ligeramente pediculada, esférica, de consistencia firme, superficial exudativa y brillante, cubierta de una costra hemorrágica que sangraba fácilmente. ¿Cuál es el diagnóstico más probable de ésta lesión?
- Nevus de Spitz
  - Queratoacantoma
  - Granuloma piógeno
  - Verruga vulgar
  - Molusco contagioso
31. Los nevos melanocíticos:
- Se presentan más en la raza negra
  - Se presentan exclusivamente en la raza blanca
  - Su frecuencia es igual en todas las razas
  - Son menos frecuentes en la raza negra
  - Sólo se presentan en la raza oriental.
32. Los carcinomas epidermoides desde el punto de vista topográfico que tienen mayor riesgo de desarrollar metástasis son:
- Cara
  - Retroauriculares
  - Extremidades superiores
  - Pies
  - Genitales
33. La localización más frecuente de melanoma maligno en la mujer de raza blanca es:
- La cabeza y cuello
  - Las piernas
  - La planta del pie
  - La espalda
  - El abdomen
34. El método de mayor sensibilidad para el diagnóstico de melanoma maligno es:
- La correlación clínico patológica
  - La histopatología
  - La inmunohistoquímica
  - La epiluminiscencia
  - La aplicación del esquema nemotécnico del ABCD diagnóstico del melanoma
35. El signo de Hutchinson es útil en el diagnóstico clínico del:
- Melanoma plantar
  - Melanoma subungueal
  - Melanoma nodular
  - Melanoma léntigo maligno
  - Melanoma de extensión superficial
36. El nivel III de Clark en un melanoma indica que:
- La neoplasia está limitada a la epidermis
  - La neoplasia está en la unión dermoepidérmica
  - La neoplasia ocupa la dermis papilar
  - La neoplasia ocupa la dermis reticular
  - La neoplasia alcanza el tejido grasoso
37. ¿Cuál de las siguientes afirmaciones no es cierta en relación al carcinoma basocelular?
- Siempre es único
  - No ocasiona metástasis
  - No se desarrolla en mucosas
  - Puede tener pigmento
  - Aparece sobre piel sana
38. Una mujer de 48 años consulta por una lesión pigmentada de 14 mm de diámetro, irregular, asimétrica, de bordes poco definidos, con áreas parduzcas y áreas negras, de un año de evolución, localizada en el abdomen. ¿Cuál es el probable diagnóstico de la lesión?
- Léntigo melanoma maligno
  - Nevus melanocítico pigmentado
  - Nevus melanocítico atípico
  - Melanoma de extensión superficial
  - Melanoma nodular
39. La génesis del carcinoma espinocelular de la mucosa genital está asociada a:
- Radiaciones ultravioletas
  - Virus del herpes simple tipo I
  - Virus del molusco contagioso
  - Virus del papiloma virus humano
  - Virus del herpes simple II



40. Mujer de 45 años de edad presenta placas rojas, pruriginosas en distintas zonas del cuerpo de 5 años de evolución. Las lesiones se extienden progresivamente y se intensifican; existiendo zonas de infiltración variable, incluso tumores. En la histopatología existen células atípicas intraepidérmicas. El diagnóstico más probable sería:
- Histiocitosis X
  - Reticuloide actínico
  - Linfoma cutáneo de células T
  - Queratoacantoma múltiple
  - Ninguna de las anteriores
41. Una mujer de 70 años, aficionada a tomar el sol, presenta en la mejilla derecha unas manchas de color marrón abigarrado con diversas tonalidades, sin relieve, bordes irregulares de 4 cm de diámetro, el cual apareció hace más de 4 años, y progresa lentamente. ¿Qué diagnóstico le sugiere el cuadro clínico?
- Queratosis seborreica pigmentada
  - Queratosis actínica pigmentada
  - Léntigo simple
  - Léntigo solar
  - Léntigo maligno
42. La enfermedad de Bowen es:
- Una forma de psoriasis
  - Una forma de morfea localizada
  - Una dermatomiositis infantil
  - Una micosis fungoide localizada
  - Un carcinoma epidermoide intraepidérmico *in situ*
43. Un paciente varón de 62 años consulta por presentar un nódulo en el dorso de la nariz de varios meses de evolución, de coloración perlada y con pequeñas telangiectasias en su superficie, es característico de:
- Queratoacantoma
  - Carcinoma epidermoide
  - Carcinoma basocelular
  - Queratosis seborreica
  - Enfermedad de Bowen
44. Paciente varón, de 56 años, que presenta una eritrodermia y presencia en sangre periférica de linfocitos T atípicos de núcleo cerebriforme superior a  $1\ 000/\text{mm}^3$ . ¿Cuál es su diagnóstico?
- Eritrodermia psoriática
  - Micosis fungoide
  - Linfoma CD30 positivo de grandes células
  - Linfoma de células B
  - Síndrome de Sézary
45. Paciente de sexo femenino de 72 años de edad, viene a consulta por presentar un nódulo de 3 cm, rojo azulado a rojo castaño, sobre el mentón, superficie brillante y con telangiectasias prominentes de 8 meses de evolución. Al examen histopatológico se aprecia células tumorales monomorfas con un núcleo oval en un patrón trabecular difuso, numerosas figuras mitóticas. ¿Cuál es el diagnóstico más probable?
- Queratoacantoma
  - Carcinoma basocelular
  - Carcinoma de Merkel
  - Enfermedad de Bowen
  - Ninguna de las anteriores
- 46.Cuál de las siguientes entidades no se asocia al herpes virus humano tipo 8
- Sarcoma de Kaposi epidémico
  - Sarcoma de Kaposi clásico
  - Linfoma primario de células
  - Linfoma de Burkitt
  - Enfermedad multicéntrica de Castleman
47. Un pénfigo paraneoplásico se relaciona especialmente con:
- Linfomas
  - Melanomas
  - Sarcomas
  - Adenocarcinomas
  - Merkelomas
48. ¿Cuál de los siguientes procesos linfoproliferativos se manifiesta con brotes de lesiones ulceradas que curan dejando como secuelas cicatriz?
- Micosis fungoide
  - Reticuloide actínico
  - Papulosis linfomatoide
  - Hiperplasia angioliñoide
  - Linfocitoma cutis
49. ¿En qué lesión cutánea existe atipia de los queratinocitos afectando a todo el espesor de la epidermis?
- Queratosis actínica
  - Enfermedad de Bowen
  - Carcinoma basocelular superficial
  - Queratoacantoma
  - Queratosis seborreica
50. ¿Cuál de las siguientes afirmaciones no es cierta en relación al nevus de Sutton?
- Presenta un halo eritematoso alrededor del nevus
  - Suele ser adquirido
  - Puede resolverse en forma espontánea
  - Puede ser múltiple
  - Puede asociarse a enfermedades autoinmunes

# INFECCIÓN POR PAPOVAVIRUS: DE VERRUGA VENÉREA SUBCLÍNICA A CARCINOMA ESPINOCELULAR EN GENITALES MASCULINOS

*Papovavirus infection: From subclinic venereal wart to squamous cell carcinoma of male genitals*

Gonzalo Calero-Hidalgo<sup>1</sup>, Roberto Zúñiga-Chérrez<sup>2</sup>

## RESUMEN

Los papovavirus o virus del papiloma humano (PV), que pertenecen a la familia Papovaviridae, son los causantes de múltiples lesiones incluyendo las verrugas vulgar y venérea. Actualmente, se ha identificado alrededor de 100 genotipos. A través de la biología molecular (PCR) se ha demostrado la relación de algunos genotipos de PV con un grupo de neoplasias genitales masculinas conocidas como neoplasia intraepitelial peneana (PIN), entre las que están la papulosis bowenoide (PB), eritroplasia de Queyrat (EQ) y enfermedad de Bowen (EB). En el Servicio de Dermatología del Hospital Teodoro Maldonado Carbo del IEES de Guayaquil se realizó un estudio retrospectivo clínico histopatológico (18 años) de los varones con patologías relacionadas con PV. Se registró 28 pacientes con los siguientes diagnósticos histopatológicos: verruga venérea subclínica, 8; verruga venérea gigante, 4; PB, 2; EB, 6; EQ, 2; carcinoma verrucoso, 1; verruga venérea y carcinoma espinocelular simultáneas, 1; y carcinoma espinocelular, 4. De estos casos estudiados, 12 presentaron cuadros histopatológicos de atipia celular e infección por PV; 10 de ellos tenían PIN (PB, 2; EB, 6; EQ, 2), un carcinoma verrucoso y uno carcinoma espinocelular y verruga venérea simultáneas. Tres pacientes de los estudiados evolucionaron de verruga venérea subclínica a PB, de PB a EQ y de EQ a carcinoma espinocelular, un caso de cada uno, respectivamente. Otro paciente presentó simultáneamente verruga venérea y carcinoma espinocelular. Planteamos la hipótesis en algunas infecciones por PV de una progresión clínica oncogénica que iría desde verruga venérea subclínica hasta algún tipo de carcinoma espinocelular, progresión que dependería por un lado del genotipo del PV infectante y por otro, de diversos factores relacionados como huésped y/o ambiente, y otros factores aún no bien determinados.

**Palabras claves:** Neoplasia intraepitelial peneana; Papovavirus; Enfermedad de Bowen; Eritroplasia de Queyrat; Papulosis bowenoide.

*Dermatol Peru. 2005;15(3): 190-195*

## ABSTRACT

The papovavirus or human papilloma virus (HPV) belongs to the Papovaviridae family, and they are the cause of multiple lesions like vulgar wart and venereal wart. At present around 100 genotypes have been identified. Technics of molecular biology (PCR) are demonstrating the relationships of some genotypes of HPV with a well-known group of masculine genital neoplasias named PIN (penile intraepithelial neoplasia); inside this group we find papulosis

bowenoide (PB), erythroplasia of Queyrat (EQ) and Bowen's disease (BD). At the Dermatology Service 'Wenceslao Ollague' of the IEES Teodoro Maldonado Carbo Hospital of Guayaquil, was carried out a retrospective clinical histopathologic study (18 years) of masculine patients with pathologies related with HPV. Twenty eight patients were registered with the following histopathologic diagnoses: eight had clinic venereal wart; four, giant venereal wart; two, BP; six, BD; two, EQ; one, warty carcinoma; one, venereal wart and squamous cell carcinoma (SCC) simultaneously; and four had SCC. Twelve of these patients displayed histopathologic pictures of cellular atypia and infection by HPV; 10 of them had PIN; one had verrucous carcinoma and one had SCC and simultaneously a venereal wart. Three patients showed transition from subclinical venereal wart to BP in one case, from BP to EQ in another and from EQ to SCC the third; and another patient presented venereal wart and spinocellular

1. Coordinador del Servicio de Dermatología 'Dr. Wenceslao Ollague' del Hospital Teodoro Maldonado Carbo del IEES de Guayaquil, Ecuador

2. Médico Residente del Postgrado de Dermatología de la Universidad de Guayaquil

Fecha de recepción: 3 de agosto de 2005

Fecha de aceptación: 6 de setiembre de 2005



carcinoma simultaneously. Based on this we propose the hypothesis of the existence, in some infections by HPV, of an oncogenic clinical progression that would go from subclinical venereal wart to some type of carcinoma, progression that would depend of the genotype of infectant HPV and of diverse related factors like host or environmental factors and others not yet well determined.

**Keywords:** Penile intraepithelial neoplasia; Papovavirus; Bowen's disease; Erythroplasia of Queyrat; Papulosis bowenoide.

## INTRODUCCIÓN

En los últimos años la infección por papovavirus ha adquirido una gran importancia, no sólo por el aumento de su frecuencia sino también por la gran variedad de manifestaciones clínicas con que se presentan y sobre todo por su cada vez más comprobado rol oncogénico<sup>(1,2)</sup>.

Los virus del papiloma humano (VPH) comprenden una gran variedad de genespecies con genoma ADN, que necesitan una célula hospedera para reproducirse<sup>(3)</sup>. La infección por el VPH se asocia con lesiones epiteliales hiperplásicas, papilomatosas así como también con procesos malignos de piel y mucosas. En la actualidad, se han descrito alrededor de 100 genotipos de VPH<sup>(4)</sup>, algunos de ellos frecuentemente involucrados con la formación de dichas neoplasias epiteliales malignas<sup>(5)</sup>. En cuanto al cuadro clínico, los VPH clásicamente son considerados responsables de dos tipos de lesiones: las verrugas vulgares y las venéreas.

Las verrugas vulgares asientan principalmente en la piel y el contagio es directo de persona a persona. En el sitio de la inoculación, después de un período de incubación muy variable, se presenta en cualquier parte de la piel una pápula dura que tiende a crecer, siendo su aspecto bastante característico, oscura y de superficie rugosa<sup>(6)</sup>; el genotipo HPV-2 es el más frecuentemente implicado, pero también pueden ser originados por otros como: HPV-1, HPV-4 y HPV-7 principalmente. La histopatología muestra marcada hiperqueratosis, acantosis, cierta papilomatosis y columnas de paraqueratosis sobre dichas proyecciones papilomatosas. Algo característico es la existencia de grandes células vacuoladas y núcleos picnóticos desplazados (coilocitosis)<sup>(7)</sup>.

Las verrugas venéreas se localizan a nivel de los genitales. La típica lesión vegetante o verrugosa denominada condiloma venéreo sigue siendo frecuente, pero ya no en forma predominante. Con los nuevos criterios diagnósticos de la biología molecular (PCR), se está descubriendo una serie de lesiones particulares no vegetantes, pudiendo ser máculas eritematosas o pigmentadas, erosiones y/o fisuras, también causadas por algunos genotipos de VPH.

El acetoblanqueamiento ayuda al diagnóstico en estos casos, para ello se aplica soluciones de ácido acético al 4% por pocos minutos en las áreas sospechosas, las que blanquean cuan-

do están infectadas con HPV. Como toda prueba diagnóstica puede dar reacciones falsas positivas y falsas negativas por diversas causas. Todas estas formas aparentemente inespecíficas son consideradas como verrugas venéreas subclínicas, las que actualmente han adquirido una gran importancia, ya que en ellas se han detectado genotipos de HPV de alto riesgo oncogénico, que pueden, junto a otros cofactores, evolucionar a procesos malignos *in situ* o invasivos<sup>(8)</sup>. En cuanto a su histopatología, presentan acantosis, discreta papilomatosis e hiperqueratosis y una capa granulosa ligeramente engrosada, la presencia de las células coilocíticas descritas anteriormente es muy demostrativa.

## VPH Y RIESGO ONCOGÉNICO

A nivel de la piel, la relación existente entre el VPH y carcinoma espinocelular ha sido descrita desde hace mucho tiempo en un cuadro clínico dermatológico conocido con el nombre de epidermodisplasia verruciforme de Lewandowsky<sup>(9,10)</sup>, caracterizado por la presencia, en piel y mucosas de menores, genéticamente predispuestos, de lesiones verrugosas planas o papulosas causadas por VPH 4 y 5 principalmente. En estos pacientes las verrugas ubicadas en áreas expuestas al sol desarrollan con el tiempo carcinomas espinocelulares, siendo entonces, en estos casos, la radiación ultravioleta el cofactor oncogénico desencadenante<sup>(11)</sup>.

Actualmente, se ha demostrado que la infección genital por VPH 16 y 18 representa la causa principal del cáncer cervicouterino<sup>(12,13)</sup>. Aunque la infección genital por VPH es una de las enfermedades de transmisión sexual más frecuente<sup>(14,15)</sup>, no todas evolucionan a cáncer. De igual manera, a nivel de mucosas, en especial de las áreas genitoanales, con las nuevas técnicas de PCR se está demostrando la gran participación que los VPH tienen en diversos procesos malignos *in situ* e invasivos<sup>(16)</sup>. Por ese motivo los VPH mucosotrópicos se clasifican en virus de alto y de bajo riesgo oncogénico (Tabla 1).

Tabla 1. VPH mucosotrópicos

Bajo	Alto
• VPH 6	• VPH 16
• VPH 11	• VPH 18
• VPH 34	• VPH 30
• VPH 40	• VPH 31
• VPH 42	• VPH 33
• VPH 43	• VPH 35
• VPH 44	• VPH 37
• VPH 53	• VPH 51
• VPH 54	• VPH 52
• VPH 55	• VPH 56
• VPH 57	• VPH 58
• VPH 59	• VPH 66
• VPH 61	• VPH 69





## CUADROS CLÍNICOS CON HISTOPATOLOGÍA DE ATIPIA CELULAR RELACIONADOS CON HPV

En las áreas genitales, tanto masculinas como femeninas, se describen una serie de procesos epiteliales atípicos que permanecen mucho tiempo localizados en la epidermis, pero que pueden en algún momento determinado tornarse invasivos, procesos que parecen estar fuertemente relacionadas con HPV oncogénicos, por lo cual bien podrían ser estadios de transición entre verruga venérea y carcinoma espinocelular. Estos cuadros clínicos localizados en los genitales masculinos se conocen en la actualidad con el nombre de neoplasias intraepiteliales de pene (PIN) y comprende las 3 siguientes entidades clínicas: papulosis bowenoide, enfermedad de Bowen y eritroplasia de Queyrat, todas ellas relacionadas con diferentes tipos de HPV<sup>(17,18)</sup>. El carcinoma verrucoso también se inicia con un cuadro de atipia localizado, pero luego se desplaza y profundiza como veremos más adelante.

Los cuadros clínicos con atipia celular histopatológica en relación a HPV en genitales masculinos son: (Tabla 2)

### Papulosis bowenoide

Son máculas pigmentadas o eritematosas de variados tamaños, de aspecto clínico aparentemente inofensivo, pero muestran al examen histopatológico una marcada atipia celular con pérdida de la arquitectura epidérmica normal, lo que corresponde a un cuadro histopatológico de *carcinoma in situ*. Se presentan más en jóvenes y su evolución es relativamente benigna ya que en la mayoría de los casos se mantiene estable durante mucho tiempo y luego involucionan espontáneamente; sin embargo, en un pequeño número de pacientes, estas lesiones se hacen persistentes y bajo la influencia de otros cofactores como falta de circuncisión, mala higiene genital, promiscuidad sexual, inmunodepresión, etc., evolucionan a procesos malignos (enfermedad de Bowen o eritroplasia de Queyrat)<sup>(19,20)</sup>.

### Enfermedad de Bowen

Es una expresión clínica del carcinoma *in situ* de las células escamosas de la piel. Es una lesión maculosa o papulosa bien definida, asintomática que se extiende centrífugamente, per-

manece como un carcinoma *in situ* por mucho tiempo, pero no involuciona en forma espontánea y más bien va hacia un carcinoma invasivo bajo la influencia de otros factores, como los indicados anteriormente.

Los mismos VPH del caso anterior han sido encontrados en estas lesiones, así como el VPH-34. Su histopatología es la de un carcinoma *in situ*; hay maduración desordenada de la epidermis, células disqueratóticas y queratinocitos atípicos multinucleados<sup>(21)</sup>.

### Eritroplasia de Queyrat

Se caracteriza por máculas y/o placas eritematosas ubicadas en las mucosas del glande y/o surco balanoprepucial. Es algo semejante a la enfermedad de Bowen pero localizado en la mucosa (no en piel), tampoco involuciona y va con más rapidez a un carcinoma invasivo metastizante. Histológicamente se ha propuesto que sus células son menos multinucleadas y menos disqueratóticas que en la enfermedad de Bowen<sup>(22)</sup>.

### Carcinoma verrugoso

Los términos verruga venérea gigante y carcinoma verrugoso son motivo de discusión. Hay quienes sostienen que son sinónimos, lo más probable es que el llamado anteriormente condiloma gigante de Buschke haya evolucionado a un carcinoma de poca agresividad. Histopatológicamente muestra gran atipia celular con desplazamiento e invasión profunda. Este es un proceso lento pero puede también en algunos pacientes por diversos factores no bien conocidos, llegar a ser invasivo y/o metastizante. La radioterapia ha sido señalada como uno de esos factores.

Hay verrugas venéreas de gran tamaño, en especial en las embarazadas, que se comportan siempre como verrugas, sin degenerar a carcinomas, y que disminuyen de tamaño después del embarazo. Por lo cual el término de verruga venérea gigante debe estar reservado para esos casos (de gran tamaño) y el de carcinoma verrugoso para los que han degenerado en un proceso maligno de menor agresividad, ya que al parecer estos procesos malignos provenientes de una infección por VPH, son menos infiltrantes y menos metastizantes que los clásicos carcinomas espinocelulares<sup>(23)</sup>. En estos casos se ha detectado los VPH 6-11 y 16-18.

### Hipótesis

La infección por VPH de riesgo oncogénico puede evolucionar de una infección subclínica (verruga venérea subclínica) a un carcinoma espinocelular o a una variedad especial denominado carcinoma verrugoso, lo que dependería por una parte del HPV implicado y por otra de diversos factores relacionados con el huésped y al ambiente (falta de circuncisión, mala higiene, inmunodeficiencia, etc.).

Tabla 2. Cuadros clínicos con atipia celular histopatológica en relación a HPV en genitales masculinos

Cuadros clínicos	HPV
• P Papulosis bowenoide	16 - 18
• I Enfermedad de Bowen	16 - 18
• N Eritroplasia de Queyrat	16 - 18
• Carcinoma verrugoso	6 -11 16 -18



## Objetivo

Determinar la existencia de procesos de atipia celular en pacientes varones con patologías genitales relacionadas con HPV, en el Servicio de Dermatología del Hospital Teodoro Maldonado Carbo (TMC) del IESS de Guayaquil/Ecuador y la probable evolución de casos, inicialmente benignos, hacia carcinomas *in situ* y/o invasivos.

## MATERIAL Y MÉTODOS

En el Servicio de Dermatología del Hospital TMC del IESS de Guayaquil, se realizó una revisión retrospectiva de los registros clínicos e histopatológicos de los pacientes masculinos que han presentado cuadros clínicos de infección por HPV y/o atipia celular a nivel de los genitales, desde el año 1985 hasta el 2003. De acuerdo a esta revisión, se determina la frecuencia de los diferentes cuadros clínicos existentes: verruga venérea subclínica, verruga venérea gigante, neoplasia intraepitelial del pene (PIN), carcinoma verrugoso y carcinoma espinocelular, y la posible progresión clínica de algunos de ellos.

## RESULTADOS

De la revisión realizada de los informes histopatológicos e historias clínicas correspondientes, se detectaron y estudiaron 12 pacientes que presentaron patologías relacionadas con los VPH y atipia celular y las diferentes patologías encontradas se aprecian en el Tabla 3.

Además es importante destacar que también se detectaron y estudiaron 8 casos con verruga venérea subclínica y 4 con verruga venérea gigante, procesos que están relacionados con los VPH pero no tienen atipia celular. Figura 1.

De esta casuística es importante destacar la presentación de tres pacientes que en su evolución presentaron dos cuadros clínicos diversos y un cuarto paciente que al mismo tiempo reveló dos cuadros clínicos distintos.



Figura 1. Verruga venérea gigante y carcinoma verrugoso

Así tenemos un paciente que en su primera consulta presentó verruga venérea subclínica y en la segunda papulosis Bowenoides, un segundo paciente se presentó con lesiones iniciales de papulosis bowenoides y después eritroplasia de Queyrat y un tercero con eritroplasia de Queyrat primero y luego carcinoma espinocelular. El cuarto caso presentó en la misma muestra histológica verruga venérea en un sector y carcinoma *in situ* en otra.

### Caso 1

Paciente de 45 años de edad, casado procedente de Guayaquil, no circuncidado, que presentaba en el surco balanoprepucial varias fisuras que confluyen entre sí formando líneas a su alrededor (Figura 2). En la primera consulta, con la prueba de acetoblanqueamiento y luego con la biopsia se estableció el diagnóstico de verruga venérea subclínica y en la segunda las lesiones resultaron ser al estudio histopatológico papulosis bowenoides (Figura 2).

Tabla 3. Patologías relacionadas con HPV y atipia celular

Neoplasia intraepitelial peneana (PIN)	Casos
• Papulosis bowenoides	2
• Enfermedad de Bowen	6
• Eritroplasia de Queyrat	2
• Carcinoma verrugoso	1
• Verruga venérea y carcinoma espinocelular	1
Total	12

Servicio de Dermatología IESS  
Guayaquil, Ecuador. 1985-2003



Figura 2. Verruga subclínica y papulosis bowenoide

### Caso 2

Paciente de 63 años, soltero, procedente de Pascuales, con antecedentes de psoriasis de 28 años de evolución (corticostropeado). Al examen presentó en glande y prepucio varias pápulas y placas oscuras, unas eritematosas, otras se superficie áspera y bordes delimitados. Unos 6 meses después, en una nueva consulta, presentó en el mismo lugar, algunas placas circunscritas eritematosas, erosivas y brillantes. El diagnóstico inicial clínico e histológico fue de papulosis bowenoide y el de la segunda, eritroplasia de Queyrat (Figura 3). Al respecto es importante recalcar que el paciente por su psoriasis había sido tratado con corticoides tanto tópicos como sistémicos.



Figura 3. Papulosis bowenoide y eritroplasia de Queyrat



Figura 4. Eritroplasia de Queyrat y carcinoma espinocelular

### Caso 3

Paciente de 52 años, casado, procedente de Salitre, presentaba máculas y placas eritematosas, de algunos meses de evolución en glande y surco balanoprepucial, tres años después presentó en el mismo sector una gran placa eritematosa de superficie erosionada y bordes difusos.

En la primera consulta el diagnóstico clínico e histopatológico fue de eritroplasia de Queyrat, y en la segunda, de carcinoma espinocelular (Figura 4).

### Caso 4

Paciente de 50 años, casado, procedente de Guayaquil, presentaba una gran placa dura, exofítica, de superficie verrugosa de cuatro meses de evolución, en un amplio sector del surco balanoprepucial y del glande. Los últimos veinte días la superficie se había tornado más vegetante y erosiva, el estudio histológico mostró en la misma placa lesiones de verruga venérea en un sector y de carcinoma espinocelular en otro.

### COMENTARIOS

Los nuevos procedimientos diagnósticos de la Biología Molecular están poniendo en evidencia el papel oncogénico que tienen algunos HPV en lesiones de mucosas genitales, tanto femeninas como masculinas. El PCR está identificando algunas genoespecies de HPV en carcinomas tanto localizados (preferentemente) como invasivos.

Los diversos estudios internacionales han demostrado que los HPV 16-18, principalmente, pueden permanecer latentes en mucosas genital y oral<sup>(8)</sup>, o hacer manifestaciones subclínicas y evolucionar después a procesos malignos in situ e incluso invasivos, tanto en el afectado como, con mayor frecuencia en su pareja sexual. El cáncer de cuello uterino tiene una alta incidencia mundial y está asociado a dichos HPV oncogénicos.





En genitales masculinos, la mayoría de infecciones por HPV está relacionada con geno-especies de bajo riesgo oncogénico como VPH 6-11, las que, sin embargo, pueden evolucionar a procesos malignos como el carcinoma verrucoso, en especial cuando se trata de lesiones crónicas o persistentes. En la presente revisión casuística hemos comprobado con estudios histopatológicos, la presencia en nuestra consulta de pacientes con diversas patologías relacionadas con VPH y atipias celulares como papulosis bowenoide, eritroplasia de Queyrat, enfermedad de Bowen (PIN) y carcinoma verrucoso, tal como lo señalan diferentes referencias bibliográficas<sup>(16,18)</sup>.

Finalmente en esta casuística hemos demostrado la secuencia clínica e histopatológica de algunos pacientes infectados con VPH, evolucionando desde formas de verruga venérea subclínicas a carcinomas espinocelulares inicialmente localizados.

## CONCLUSIONES

La mucosa genital masculina puede ser reservorio de VPH oncogénico a través de portadores asintomáticos con verruga venérea subclínica o papulosis bowenoide, las que pueden evolucionar hacia procesos malignos como enfermedad de Bowen, eritroplasia de Queyrat, y, en la mujer hacia cáncer de cuello uterino. Por ello la importancia de detectarlos y controlarlos a tiempo.

Es necesario investigar a todas las parejas sexuales de pacientes masculinos con infección de VPH a fin de prevenir el cáncer de cuello uterino.

Para concluir es necesario recalcar la importancia de determinar los genotipos de VPH existentes en toda lesión genital, a fin de medir el riesgo oncogénico tanto para él como para su pareja sexual y tomar las medidas terapéuticas más adecuadas.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Androphy EJ. Molecular biology of human papillomavirus infection and oncogenesis. *Int J Dermatol.* 1994;103:248-56.
2. Zur Hausen H. Papillomaviruses in anogenital cancer: a model to understand the role of viruses in human cancers. *Cancer Res.* 1989;49:4677-81.
3. Crawford LV. A study of human papilloma virus DNA. *J Mol Biol.* 1965;13:362-5
4. Chan S-Y, Delius H, et al. Analysis of genomic sequences of 95 papillomavirus types: uniting typing, phylogeny, and taxonomy. *J Virol.* 1995; 69:3074-83.
5. Orth G, Faure M, Croissant O. Characterization of a new type of human papillomavirus that causes skin warts. *J Virol* 1977;24:108-20.
6. Rowson KEK, Mahy BWJ. Human papova (Wart) virus. *Bacterial Rev* 1967; 31:110-8
7. Weedon D. Histopatología de los Papovavirus. *Piel.* 2002;23:592-7.
8. Olmos L. Condilomas Acuminados (verrugas genitales). *Rev IberoLat Am ETS.* 1990;4:73-9
9. Ostrow RS, et al. Human papillomavirus DNA in cutaneous primary and metastasized squamous cell carcinomas from patients with epidermodysplasia verruciformis. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1982;79:1634-8
10. Rueda LA. Epidermodisplasia Verruciforme. Un modelo para la investigación del cáncer viral humano. *Rev Mex Dermatol.* 1981;25:424-40.
11. Rodríguez G, Rueda LA. Morfogénesis viral en la epidermodisplasia verruciforme. *Rev Micr Electr.* 1972;1:100-8.
12. Barraso R, et al. High prevalence of HPV-associated PIN in sexual partners of women with cervical intraepithelial neoplasm. *N Engl J Med.* 1987;317:916-23.
13. Coppleson M. Colposcopic features of papillomaviral infection and premalignancy in the female lower genital tract: HPV infection. *Dermatol Clin.* 1991;9:251-66.
14. Campion MJ, et al. Subclinical penile HPV infection and dysplasia in consorts of women with cervical neoplasm. *Genitourin Med.* 1988;64:90-9.
15. Munoz N, Bosch FX, de Sanjose S, et al. The role of HPV in the etiology of cervical cancer. *Mutat Res.* 1994;305:293-301.
16. Palefsky JM, Holly EA, et al. Detection of human papillomavirus DNA in intraepithelial neoplasia and anal cancer. *Cancer Res.* 1991;51:1014-9.
17. Zabbo A, Stein BS. Penile Intraepithelial neoplasia en patients examined for exposure to human papilloma virus. *Urology.* 1993;41:24-6.
18. Porter WM, Francis N, Hawkins D. PIN: clinical spectrum and treatment of 35 cases. *Br J Dermatol.* 2002;147:1159-65.
19. Park KC, Kim KH, Youn SW, et al. Heterogeneity of HPV DNA in a patient with bowenoide papulosis that progressed to squamous cell carcinoma. *Br J Dermatol.* 1998;139:1087-91.
20. Obalek S, Jablonska S, et al. Bowenoid papulosis of the male and female genitalia: risk of cervical neoplasia. *J Am Acad Dermatol,* 1986;14:433-44.
21. Lloyd KM. Multicentric pigmented Bowen's disease of the groin. *Arch Dermatol.* 1970;101:48-51.
22. Wieland U, Jurk S, Weissenborn S, et al. Erythroplasia of Queyrat coinfection with cutaneous carcinogenic HPV type 8 and genital papillomaviruses in a carcinoma in situ. *J Invest Dermatol.* 2000;115:396-401.
23. Sherman RN, Fung HK, Flynn KJ. Verrucous carcinoma (Buschke-Lowenstein tumor). *Int J Dermatol.* 1991;30:730-3.

# EFICACIA CLÍNICA Y SEGURIDAD DE LOS CORTICOIDES SISTÉMICOS A ALTAS DOSIS EN HEMANGIOMAS

*Clinical efficacy and security of high doses of systemic corticoids in hemangiomas*

Robert Tincopa-Grados<sup>(1)</sup>, Nancy Alemán-Pedraja<sup>(2)</sup>, Pablo Membrides-Pérez<sup>(3)</sup>, Orestes Suárez-Morales<sup>(4)</sup>

## RESUMEN

Se realizó un estudio prospectivo y de intervención sobre un universo de 201 pacientes con 238 hemangiomas que acudieron a una consulta semanal en el Hospital Infantil 'José Luis Miranda' de Santa Clara, Cuba, en el período de septiembre 2003 a febrero 2005 (18 meses). El estudio comprendió todos los pacientes que cumplieron los criterios de inclusión: tumores de crecimiento acelerado que se asienten sobre estructuras relevantes funcionales y estéticas, en zonas de fácil ulceración e infección y en la hemangiomatosis neonatal difusa. Los pacientes seleccionados fueron 24 para ser tratados con corticoides sistémicos (CS); culminaron satisfactoriamente 21 con 28 hemangiomas. Se administró prednisona, a la dosis de 3 mg/kg/día, por la mañana, durante 12 semanas, posteriormente la dosis fue disminuida en forma progresiva. El propósito fue establecer la eficacia clínica y determinar los efectos adversos de los CS a altas dosis; así mismo, se trató de precisar con que frecuencia se utiliza este tratamiento. El registro de la información se realizó por medio de 2 fichas de recolección de datos que se basaron en el interrogatorio, examen físico y exámenes de laboratorio los que fueron realizados al inicio del tratamiento, al mes y a los 3 meses de comenzado la terapia. La eficacia de los CS en los hemangiomas fue 90,5%; la mayoría de los niños tratados no vio afectado su desarrollo corporal (percentiles de peso y talla sin cambios significativos). Hubo reacciones adversas en la mayoría de los niños, prevalecieron la cara de luna llena, excitabilidad, ulceración e infección de la lesión, perturbaciones digestivas y elevación de transaminasas. El 12% de los hemangiomas tuvo que ser tratado con CS.

**Palabras clave:** Hemangiomas, Corticoides sistémicos, Hemangiomatosis neonatal; Reacciones adversas.

*Dermatol Peru. 2005;15(3):196-205*

## ABSTRACT

An intervention and prospective study was made on a universe of 201 patients with 238 hemangiomas who went to a weekly consultation in the Infantile Hospital 'José Luis Miranda' of Santa Clara, Cuba, in the period of September 2003 to February 2005 (18 months). This study contained all the patients that fulfilled the criteria of inclusion: tumors of rapid growth that assent on prominent structures of functional or esthetical character, in zones of easy ulceration and infection and in a diffuse neonatal hemangiomatosis. The patients selected were 24 to be dealt with systemic corticosteroids (SCS). Of these, 21 culminated satisfactorily with 28 hemangiomas. They were administered prednisone at a dosage of 3 mg/kg/day, in the mornings during 12 weeks, declining subsequently the dose in a progressive form.

The purpose was to establishing the clinical effectiveness and to determine the adverse effects due to the therapeutic with SCS at high dose. Similarly, we tried to precise with which frequency this treatment is utilized. The register of the information was carried out throughout 2 cards of data collection that were based on the interrogation, physical examination and laboratory exams, those last ones were made at the beginning of the treatment, after one month and at 3 months of begun the therapy. It was revealed that the effectiveness of the SCS in the haemangioma was 90,5%. The majority of the treated children were not seen affected in their corporal development, without significant changes in their percentiles of weight and size. The adverse reactions were presented in the majority of the children, prevailing the cushingoid faces, the excitability, the ulceration and infection of the injury, digestive disruption and elevation of transaminases. Of all the hemangiomas, 12% had to be dealt with SCS.

**Keywords:** Hemangiomas, systemic corticosteroids; Neonatal hemangiomatosis; Adverse reactions

1. Médico Dermatólogo. Práctica privada.

2. Jefe del servicio de Dermatología. Hospital Pediátrico 'José Luis Miranda'. Santa Clara, Cuba.

3. Jefe del servicio de Dermatología. Hospital 'Arnaldo Millán Castro'. Santa Clara, Cuba.

4. Cirujano Plástico. Médico asistente del Hospital 'Arnaldo Millán Castro'. Santa Clara, Cuba.





## INTRODUCCIÓN

Los hemangiomas son los tumores más frecuentes de la infancia. Estos tumores son de naturaleza benigna; sin embargo, su rápido crecimiento los puede tornar destructivos, incluso con riesgo vital en alrededor de 1% de los casos<sup>(1-3)</sup>.

Poseen una incidencia de 5 a 10% al año de edad, son más frecuentes en la raza caucásica, en el sexo femenino (3:1) y en los prematuros de menos de 1500 g<sup>(4)</sup>. Se postula que la mayoría de hemangiomas ocurre de forma esporádica; sin embargo, se ha reportado la transmisión familiar tipo autosómica dominante con moderada o alta penetración. Se obtuvo historia familiar en 10% de los pacientes en un grupo de investigación<sup>(5,6)</sup>.

Los hemangiomas son más frecuentes en la cara y el cuello<sup>(7)</sup>. Proceden del endotelio vascular y suelen distribuirse a lo largo de las líneas de fusión embrionarias. Bischoff sustenta esta hipótesis y agrega que los hemangiomas se inician cuando ocurre una mutación somática en un único endotelio progenitor, es decir, propone un tipo de expansión monoclonal de células endoteliales<sup>(8,9)</sup>. Estas mutaciones pueden conducir a una actividad desreguladora de uno o más genes que controlan el desarrollo del endotelio vascular. Esta desregulación del desarrollo endotelial puede producir una disrupción del patrón de expresión genética en células vecinas e influenciar en el desarrollo de hemangiomas sobre las líneas de fusión embrionarias<sup>(9)</sup>.

Solo una tercera parte de los hemangiomas se aprecian al nacer como manchas telangiectásicas o equimóticas que con frecuencia se pueden confundir con los traumatismos del parto. La mayoría se manifiesta durante el período neonatal, en las dos primeras semanas de vida<sup>(10)</sup>.

Debido a que la mayoría de las anomalías vasculares inicialmente es parecida, es importante establecer una nomenclatura precisa que clasifique a estas lesiones. Atendiendo tanto a sus rasgos celulares como a sus características clínicas y a su evolución natural, en 1982, Mulliken y Glowacki describieron un nuevo sistema de clasificación que simplifica enormemente la nomenclatura, tiene una gran utilidad clínica y está sólidamente basada en diferencias biológicas inmunohistoquímicas, radiológicas y hemodinámicas<sup>(11)</sup> (Tabla 1).

Las anomalías vasculares se dividen en dos grandes grupos: los hemangiomas y las malformaciones vasculares. Los hemangiomas se pueden clasificar según su profundidad en superficiales, profundos, mixtos y viscerales<sup>(12)</sup>. (Tabla 2).

La intervención médica es requerida con frecuencia cuando los hemangiomas son extensos, ulcerativos o se asienten sobre estructuras vitales. Un 10% de los hemangiomas puede causar complicaciones que requieren tratamiento activo, como los casos de crecimiento rápido y sin señales de involución. Otras indicaciones para el tratamiento incluye fallo cardiaco, ubicación en vías aéreas, recto, ano o genitales, obstrucción auditiva, complicaciones oculares, coagulopatías, ulceración o infección<sup>(13)</sup>.

Entre los tratamientos locales, la terapia compresiva que usa una cubierta autoadhesiva ha sido efectiva en el tratamiento de hemangiomas acrales. La oclusión con film de poliuretano es usada para disminuir el dolor y apresurar la curación de hemangiomas ulcerativos<sup>(14)</sup>. La terapia con corticoides locales y antibióticos locales también ha sido útil en hemangiomas que tienden a ulcerarse. El uso de corticoides tópicos de alta potencia ha sido reportado beneficioso en hemangiomas de pequeño tamaño pero no se recomienda su uso en hemangiomas extensos<sup>(15)</sup>. El tratamiento antibiótico sistémico es usualmente necesario si la lesión se encuentra infectada<sup>(15-17)</sup>.

Los corticoides intralesionales son frecuentemente usados por oftalmólogos para el tratamiento de hemangiomas periorcarios y puede ser usado en hemangiomas localizados en otras regiones. Múltiples inyecciones son usualmente necesarias, se ha reportado complicaciones como necrosis y atrofia cutánea, apariencia cushingoide y trombosis de la arteria retiniana con ceguera transitoria o permanente. Este último efecto, aunque raro, hace que se tome especial cuidado cuando se usa las inyecciones periorcarias<sup>(18)</sup>. La bleomicina es otro agente intralesional que ha sido reportado como beneficioso en el tratamiento de hemangiomas en un pequeño grupo de pacientes<sup>(19)</sup>.

El láser de colorante pulsado parece conseguir un excelente índice de curación en hemangiomas ulcerados y además se asocia a una mejoría del dolor. Tiene también buenos resul-

**Tabla 1.** Datos clínicos y celulares de lesiones vasculares pediátricas

Hemangiomas	Malformaciones
Proliferación de células endoteliales	Ciclo celular endotelial normal
Al nacimiento, 40% existe como una mancha roja pequeña	Al nacimiento, 90% es visible
Crecimiento posnatal rápido	Crecen en proporción al crecimiento del niño
La mayor parte involucionan lentamente	Habitualmente no involucionan

**Tabla 2.** Clasificación de las anomalías vasculares

Proliferativas	No proliferativas
Hemangiomas	Malformaciones
• Cutáneo o superficial (capilar)	• Capilar
• Subcutáneo o profundo (cavernoso)	• Venosa
• Compuesto o mixto	• Linfática
• Visceral	• Arterial
	• Combinada



tados en hemangiomas superficiales o de reciente aparición, apreciándose una detención del crecimiento<sup>20,21</sup>. La terapia fotodinámica con luz pulsada intensa es un procedimiento que requiere de la administración de una sustancia fotosensibilizante, habitualmente un derivado de la porfirina, previamente a la exposición a la radiación. Tras la captación selectiva de estas sustancias por las células tumorales o células endoteliales anómalas, y posterior exposición a la radiación lumínica, se induce una reacción fotoquímica con la generación de radicales libres citotóxicos que destruyen el tumor o la anomalía vascular; es una alternativa para el tratamiento de hemangiomas que aún está en investigación<sup>22</sup>.

Los corticoides sistémicos son la primera elección en el tratamiento de grandes hemangiomas destructivos o con riesgo de la vida<sup>3</sup>. Se emplea prednisona o prednisolona vía oral en dosis de 2 a 5 mg/kg/día por la mañana (dosis única), durante 4 a 6 semanas; la dosis es disminuida de manera gradual durante meses<sup>23</sup>. Por lo general, se mantiene el tratamiento de 10 a 12 meses. Los hemangiomas deben responder dentro de los 7 a 10 días. Si no hay respuesta el corticoide debe ser suspendido. Se ha observado crecimiento acelerado de rebote en casos en los que se ha reducido la dosis demasiado rápido<sup>18,23,24</sup>.

Los hemangiomas resistentes al tratamiento con corticoides sistémicos han sido documentados y se considera de primera línea la terapia con el interferón  $\alpha$ -2a sistémico. Otras alternativas efectivas son la criocirugía y la cirugía convencional<sup>24-27</sup>. La ciclofosfamida y la vincristina han sido usadas con éxito en grandes hemangiomas con mal pronóstico, en hemangiomatosis neonatal difusa y en tumores vasculares asociados al fenómeno de Kasabach-Merritt<sup>28,29</sup>.

En el Hospital Pediátrico 'José Luis Miranda' de Santa Clara es vista la gran mayoría de niños con hemangiomas que necesitan tratamiento sistémico de la ciudad de Santa Clara y áreas de influencia (región central del país). Pero, ¿se sabe cuál es la eficacia de los corticoides sistémicos y sus efectos adversos más frecuentes en los infantes con hemangiomas en esta región del país? Teniendo en cuenta estas consideraciones y con la finalidad de tener información en este aspecto de la Dermatología Pediátrica decidimos realizar el presente estudio en un grupo de infantes con el diagnóstico de hemangioma.

## OBJETIVOS

El objetivo general fue evaluar el comportamiento de los hemangiomas con el uso de corticoides sistémicos.

Los objetivos específicos fueron: establecer la eficacia clínica de los corticoides sistémicos a altas dosis en hemangiomas; determinar los efectos adversos debido a la terapéutica con corticoides sistémicos a altas dosis; precisar con qué frecuencia se utiliza el tratamiento con corticoides sistémicos así como la necesidad de realizar otras terapéuticas.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio prospectivo y de intervención (ensayo clínico) sobre un universo de 201 pacientes con 238 hemangiomas que acudieron a una consulta multidisciplinaria semanal en el Hospital Infantil 'José Luis Miranda' de Santa Clara en el período comprendido septiembre 2003 a febrero 2005 (18 meses). Esta consulta exclusiva para tratar hemangiomas y malformaciones vasculares está integrada por un dermatólogo, un angiólogo y cirujano pediátrico. Este equipo a través de la clínica realizó el diagnóstico y posterior conducta terapéutica de los hemangiomas ya sean capilares, cavernosos o mixtos. Se incluyeron todos los pacientes que cumplieron los criterios de inclusión siendo 24 pacientes seleccionados (de los 201 pacientes con diagnóstico de hemangioma) para ser tratados con corticoides sistémicos. De estos, culminaron satisfactoriamente el tratamiento 21 pacientes con 28 hemangiomas. A estos pacientes se les administró prednisona a la dosis de 3 mg/kg/día por la mañana (dosis única) durante 12 semanas, disminuyendo luego la dosis progresivamente.

El registro de la información se realizó por medio de 2 fichas de recolección de datos (anexos 1 y 2) que se basaron en el interrogatorio, examen físico, revisión de la historia clínica del paciente y exámenes de laboratorio. Estos datos fueron recolectados al inicio del tratamiento, al mes y a los 3 meses de comenzada la terapia.

Los criterios de inclusión fueron: pacientes con diagnóstico de hemangioma, que el equipo médico, por las características de la lesión (tumores de crecimiento acelerado que se asientan sobre estructuras relevantes tanto de carácter funcional como estético, en zonas de fácil ulceración e infección y en la hemangiomatosis neonatal difusa), considere tributario de tratamiento con corticoides sistémicos.

Los criterios de exclusión fueron: pacientes que hayan recibido tratamiento o que abandonaron la terapia con corticoides sistémicos y pacientes que por enfermedades asociadas no puedan recibir la dosis adecuada o no puedan ser tratados con corticoides sistémicos.

Se tuvo en cuenta para medir la eficacia clínica el tamaño del hemangioma, medido en centímetros; la consistencia, que se dividió en dura, semiblanda y blanda; y, el color de la lesión, que se clasificó en intenso, medianamente intenso, apagado y blanqueamiento de la lesión. Señalamos que una respuesta adecuada logrará disminución o detención del tamaño, consistencia blanda y color apagado o con zonas de blanqueamiento.

Para determinar los efectos adversos se evaluaron el peso y la talla del niño en percentiles de acuerdo a su edad, agrupándose en los siguientes percentiles: < 5°, 5°, 10°, 25°, 50°.



75°, 90°, 95° y > 95°<sup>(30)</sup> obteniéndose tres medidas. Se tuvo en cuenta las alteraciones clínicas y de laboratorio (hemograma, hemoglobina, hematocrito, eritrosedimentación, creatinina, glicemia, transaminasa glutámico-pirúvica, recuento de plaquetas, tiempo de protrombina, tiempo parcial de tromboplastina, tiempo de sangría y coagulación), de igual forma se recolectó esta información al inicio, al mes y a los y tres meses de tratamiento.

Se creó una base de datos para la introducción de la información recopilada de las fichas de recolección de datos (donde las variables tomaron un valor numérico). Los datos así obtenidos fueron analizados para su interpretación respectiva.

Se utilizaron pruebas estadísticas acordes al diseño de un estudio de intervención (ensayo clínico), correspondientes a la comparación pareada del grupo contra sí mismo en tres cortes de tiempo. Para las variables cuantitativas se utilizaron pruebas de medias pareadas y para las variables cualitativas se utilizó la prueba de Friedman. Dado que la muestra fue poco numerosa se decidió utilizar criterios de medianas en las variables tanto cuantitativas como ordinales por ser la mediana un mejor reflejo de los centroides grupales en el caso de muestras pequeñas.

Para la asociación de variables como la localización de las lesiones se utilizó la prueba no paramétrica de Kruskal-Wallis teniendo en cuenta la nimiedad de los estratos, y al mismo tiempo el carácter independiente de los grupos determinados por los mismos, así como el carácter ordinal de las variables. En todos los casos se aceptó el intervalo de error del 1 al 5% por lo que la interpretación de los estadígrafos fue como sigue:

$p > 0,05$ : no significativo;  $p > 0,01$  a  $< 0,05$ : significativo;  $p < 0,01$ : muy significativo

## RESULTADOS

En el periodo de septiembre del 2003 a febrero del 2005 fueron diagnosticados 238 hemangiomas en 201 pacientes que recibieron atención en una consulta multidisciplinaria específica de anomalías vasculares en el Hospital Infantil 'José Luis Miranda'. En esta consulta se decidió tratar 24 pacientes con corticoides sistémicos (11,94%); de los cuales hubo 3 abandonos (1,49%) y 21 pacientes terminaron el tratamiento (10,44% del total de casos). De los 21 niños tratados hubo una hemangiomatosis neonatal benigna y una hemangiomatosis neonatal difusa con compromiso hepático.

En cuanto al tipo de hemangiomas, 7,1% fue superficial o capilar; 17,9%, profundo o cavernoso y 75%, mixto.

Con respecto a la localización de los hemangiomas tratados (Figura 1) el mayor porcentaje se encontró en cara y cuello (53,6%), seguido del tronco (28,6%).

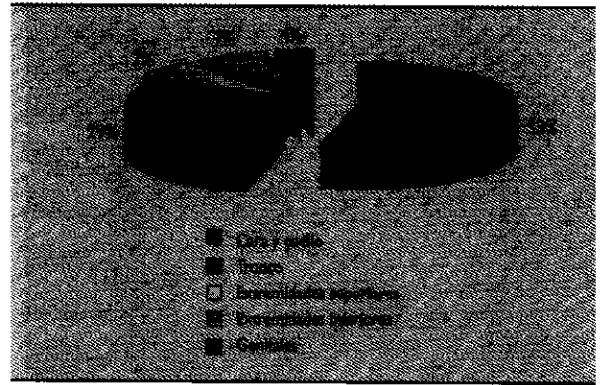


Figura 1. Localización de los hemangiomas tratados

La media del tamaño de la lesión al inicio fue 2,59 cm; en la segunda medición (al mes de tratamiento), 2,33 cm ( $t = 3,558$   $p = 0,001$ ); y, en el tercer mes, 1,99 cm ( $t = 4,940$ ;  $p < 0,001$ ). La disminución del tamaño, al contraste final, también fue muy significativo ( $t = 5,252$ ;  $p < 0,001$ ). Tabla 3; Figuras 2 y 3.

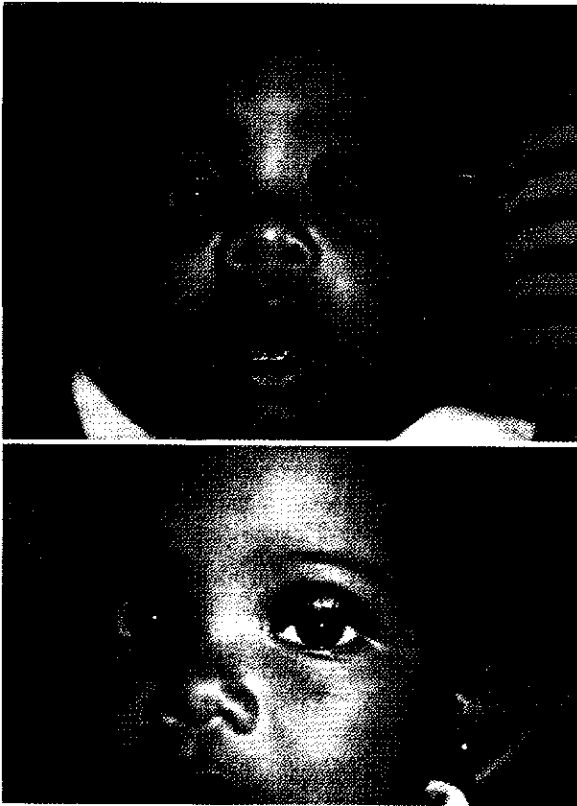
Sólo en dos pacientes el corticoide sistémico no pudo frenar el crecimiento, ambos tenían hemangiomas de localización específica en la frente.

La Tabla 4 muestra el número de lesiones que evolucionaron hacia el ablandamiento. Al primer mes de tratamiento, las lesiones duras desaparecieron en su totalidad y la mayoría de las lesiones (64,3%) tenía consistencia blanda; al tercer mes de tratamiento, el 92,9% de las lesiones (26 de 28) era blando. La prueba de Friedman corroboró que estos cambios son muy significativos. ( $X^2 = 43,77$ ;  $p < 0,001$ ). Individualmente, ningún hemangioma con consistencia dura, tensa dejó de responder al tratamiento.

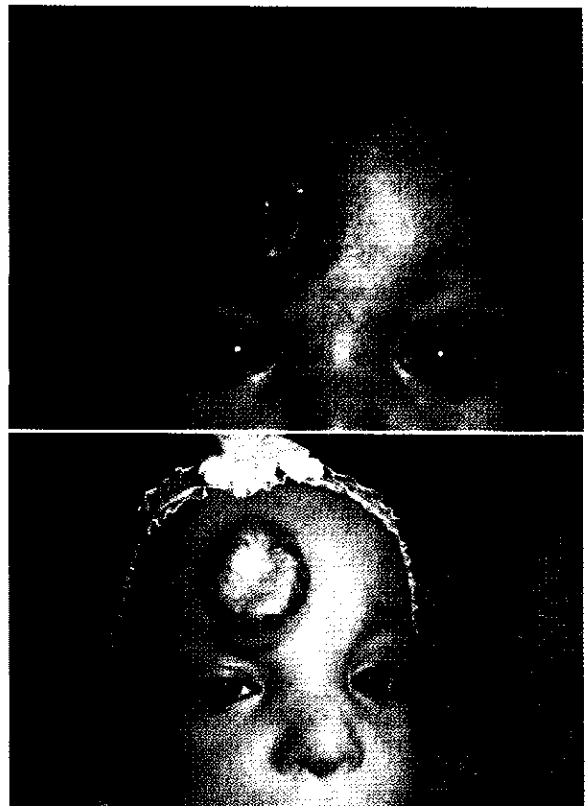
El color evolucionó favorablemente también desde el primer mes de tratamiento. Al inicio, el 67,9% de las lesiones tenía

Tabla 3. Evolución del tamaño de las lesiones durante el tratamiento.

Descriptores	Inicio	Primer mes	Tercer mes
* Media (cm)	2,59	2,33	1,99
* Valor mínimo	1,0	0,4	0
* Valor máximo	5,0	4,0	4,0
* Estadígrafos	$t = 3,558$ $p = 0,001$	$t = 4,940$ $p < 0,001$	$t = 5,252$ $p < 0,001$



**Figura 2.** Niña de 7 meses con hemangioma en párpado superior de rápido crecimiento, con obstrucción total del campo visual. Arriba: antes del tratamiento. Abajo: después de dos meses con prednisona oral, a la dosis de 3 mg/kg/día. Nótese la disminución del tamaño.



**Figura 3.** Arriba: paciente con hemangioma ulcerado infectado que invade párpado superior. Abajo: después de 3 meses de tratamiento con corticoides orales, se inició la involución y el cambio de coloración es evidente.

una coloración intensa; al primer mes, 0,0%. Las lesiones de color apagado o blanquecino representaban el 10,7% al inicio, y al tercer mes, el 71,4%. Los cambios muy significativos del color quedan evidenciados mediante la prueba de Friedman ( $X^2 = 41,54$ ;  $p < 0,001$ ). Ningún hemangioma mantuvo el color intenso después del primer mes de tratamiento. Tabla 4.

Respecto al seguimiento del peso y talla, se evaluó la evolución de sus percentiles mediante la comparación de la mediana grupal y la prueba de Friedman.

En cuanto al peso, al inicio la mediana grupal estaba en el percentil 50, después al mes y a los 3 meses descendió al percentil 25, sobre todo a costa de niños que descienden su percentil en el intervalo 50-90. Estas diferencias no resultan significativas, constatándose que no existió una variación significativa del peso de los niños bajo tratamiento por la prueba de Friedman que arroja valores no significativos  $X^2 = 0,662$   $p = 0,515$ . Dos pacientes con bajo peso al nacer se encontraban en desventaja porque iniciaron el tratamiento por

debajo del percentil 5 y se mantuvieron así en las tres evoluciones; sin embargo, su curva de peso-edad y talla-edad no se detuvo en ningún mes del tratamiento.

**Tabla 4.** Evolución de la consistencia y el color durante el tratamiento

	Inicio		Primer mes		Tercer mes	
	N	%	N	%	N	%
• Total	28	100,0	28	100,0	28	100,0
• Consistencia						
- Dura	11	39,3	0	0,0	0	0,0
- Semiblanda	13	46,4	10	35,7	2	7,1
- Blanda	4	14,3	18	64,3	26	92,9
• Color						
- Intenso	19	67,9	0	0,0	0	0,0
- Mediana intensidad	6	21,4	10	35,7	8	28,6
- Apagado	3	10,7	16	57,1	10	35,7
- Blanqueamiento	0	0,0	2	7,1	10	35,7

Prueba de Friedman:  $X = 43,77$   $p < 0,001$



Tabla 5. Reacciones adversas en niños bajo tratamiento

Reacción adversa	Primer mes		Tercer mes	
	N	%	N	%
• Cara de liria fiend	7	33,3	6	28,5
• Perturbaciones digestivas	4	19,0	4	19,0
• Excoriabilidad	7	33,3		
• Infección de la lesión	5	23,8		
• Ulceración	3	14,3		
• Rash cutáneo	1	4,8		
• TGP alterada	4	19,0	1	4,0
• Índice de alteraciones	1,47		0,52	

p = 0,015

En cuanto a la talla, los percentiles se mantuvieron estables durante el tratamiento, la mediana grupal en las tres evoluciones fue 25 y la mayoría de los niños se mantuvo dentro del intervalo 10-90. La prueba de Friedman acusa valores no significativos:  $X^2 = 0,662$ ;  $p = 0,515$ .

Por otra parte, los dos niños con bajo peso al nacer y otros dos mostraron un declive en el crecimiento, del percentil 50 de talla en la primera evolución descendieron al 25 el primer mes y a 10 a los tres meses.

En la Tabla 5 se presenta la frecuencia de los efectos adversos clínicos y de laboratorio independientes del peso y la talla. Se observó 31 reacciones adversas en 19 de los 21 niños (90,5%) durante el primer mes de tratamiento (un paciente podía tener más de una reacción adversa), con un índice de 1,47 reacciones *per cápita*, y 11 reacciones adversas en 8 niños (38%) en el tercer mes, con un índice *per cápita* de 0,52. El último examen evaluatorio (al tercer mes) se realizó entre los días 7 y 14 después de disminuir la dosis de corticoides, por lo general, a 1 a 2 mg/kg/día. Las reacciones adversas mostraron un descenso significativo ( $p = 0,015$ ) durante el tiempo de observación.

En cuanto a los exámenes de laboratorio, solo se observó elevaciones leves de transaminasas en 4 pacientes, pero a los tres meses sólo uno persistió con niveles de TGP ligeramente elevados.

## DISCUSIÓN

Se define como anomalías vasculares a un grupo heterogéneo de desordenes caracterizados por defectos en el desarrollo del aparato circulatorio. Son divididas en hemangiomas y malformaciones vasculares; en el caso de los hemangiomas, son considerados proliferaciones vasculares benignas de línea endotelial que generalmente sufren involución parcial o total espontánea<sup>(30)</sup>.

La historia natural de los hemangiomas se divide en tres fases:

La fase proliferativa ocurre durante los primeros 6 a 12 meses de vida, en ella el tumor crece y se eleva. Si se localiza superficialmente (el tipo capilar) adquiere un color rojo intenso y si se encuentra más profundo en la dermis o tejido subcutáneo (el tipo cavernoso) producirá una mácula violácea o azulada y de menor relieve. El pico de crecimiento suele alcanzarse hacia el año de vida.

Tras un período de meseta que suele durar otro año, comienza una lenta y progresiva fase involutiva hasta los 5 a 10 años de edad. El inicio de la involución viene marcada por signos característicos como cambio del color rojo intenso o violáceo, aclaramiento de la piel, aparición de un manto grisáceo y consistencia menor.

La involución completa (fase involutiva) en el 50% de los niños se alcanza a los 5 años; en el 70%, a los 7 años, y en prácticamente el 100%, a los 10 años. Aun así, sólo en el 50% la piel recobra un aspecto totalmente normal<sup>(7,31)</sup>. Esto es más frecuente en los hemangiomas más profundos pero los superficiales y mixtos suelen alterar más la textura cutánea pudiendo dejar una zona de piel atrófica, hipoplástica, hipopigmentada o hiperpigmentada<sup>(32)</sup>.

Los hemangiomas viscerales son vistos en órganos internos, principalmente en el hígado, colon o cerebro. El hígado es el más común. Los hemangiomas hepáticos ocurren en un 16%, seguidos de los del cerebro (13%), del intestino (13%), de los pulmones (13%) y de la lengua (11%)<sup>(33-35)</sup>.

Los hemangiomas pueden también clasificarse por el número. La mayoría de los pacientes presenta solo una lesión; sin embargo, 20% de los pacientes tiene más de un hemangioma. Cuando el infante presenta 3 o más hemangiomas entonces ellos son referidos como hemangiomas múltiples o hemangiomatosis. Si el niño con múltiples hemangiomas no presenta lesiones viscerales se denomina hemangiomatosis neonatal benigna (en nuestra serie se reportaron 7 casos) y cuando presenta compromiso visceral se les designa hemangiomatosis neonatal difusa; en la cual han sido reportados casos fatales<sup>(35-37)</sup>. En nuestro trabajo sólo tuvimos un caso con afectación hepática.

En nuestra estadística, los pacientes tratados con corticoides sistémicos fueron el 11,94% del total de pacientes, datos similares a los reportados por Bruckner y Frieden que estiman que entre 10% y 20% de los hemangiomas necesita tratamiento activo<sup>(38)</sup>. Además, Cohen afirma que dentro de estos tratamientos los corticoides sistémicos están indicados inicialmente en la mayoría de hemangiomas complicados<sup>(39)</sup>.

El mecanismo de acción de los corticoides sistémicos parece ser multifactorial, ya que ocurre una inhibición de la angiogénesis, una disminución de mastocitos y citoquinas, un au-





mento de la vasoconstricción y una interferencia hormonal<sup>(40)</sup>. Un estudio de Hasan y col. investigó los efectos *in vitro* de varios corticoides en un modelo de hemangioma, encontrando que ni el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) ni el factor 2 de crecimiento de fibroblastos (FGF-2) juegan un papel vital en la inhibición del crecimiento capilar inducida por corticoides. Todos los corticoides indujeron un marcado descenso en la transcripción del gen de interleuquina 6 (IL-6), citoquina de actividad proangiogénica<sup>(41)</sup>. Zweifach y col. demostraron que los corticosteroides aumentan la sensibilidad a sustancias vasoconstrictoras en la microcirculación y de esta manera impiden la proliferación endotelial<sup>(42)</sup>. Existe un mecanismo hormonal implicado en la respuesta a la corticoterapia, ya que los pacientes que responden presentan niveles elevados de estradiol sérico y receptores de estradiol aumentados en el hemangioma. Parece que los corticosteroides se unen a receptores esteroideos en los hemangiomas en fase proliferativa y así inhiben la unión del 17-beta estradiol<sup>(24)</sup>.

Es evidente en nuestra serie el predominio de los que poseen componente profundo o mixto frente a los superficiales o capilares, ya que estos suelen responder a terapias locales. En el caso de los hemangiomas tratados con corticoides sistémicos Sadan y Wolach presentaron un estudio de 60 niños donde todos poseían el componente profundo<sup>(43)</sup>. Diferentes reportes señalan este predominio, dado que los hemangiomas con componente profundo o cavernoso son los más destructivos y complicados<sup>(3,44-46)</sup>. Estos no solo causan complicaciones en el tegumento cutáneo sino también en vísceras; han sido reportados casos en órbita, hígado, vías aéreas y sistema nervioso central en varias series<sup>(47-51)</sup>. Casos más aislados han sido vistos en aparato gastrointestinal, corazón, lengua, riñón, pulmón, mediastino, etc.<sup>(52-56)</sup>.

Enjloras y col., en 1990, publicaron una revisión con 25 casos donde llegaron a estas conclusiones: aproximadamente el 30% de los hemangiomas responde bien y rápido al tratamiento con corticoides, independientemente de su vía de administración (sistémica o intralesional); el 40% se estabiliza pero no manifiestan involución; y, el 30% no responde<sup>(3)</sup>. Esto indica una respuesta a los corticoides de un 70%; en nuestro trabajo solo en 2 hemangiomas no se vio respuesta, el resto sí tuvo respuesta favorable lo que correspondió a un 90,5%.

Una reciente revisión sistemática de las series de casos publicados hasta la fecha establece que la respuesta al tratamiento, entendida como disminución o cese en el crecimiento, ocurre en torno al 84% de los casos<sup>(24,57)</sup>. Sadan y Wolach realizaron un estudio comparativo en Tel-Aviv, Israel, con 60 pacientes que poseían hemangiomas alarmantes, a 16 de ellos se les administró 3 mg/kg/día, por 6 a 12 semanas (un esquema muy parecido al nuestro), y al resto 5 mg/kg/día, por igual tiempo, los resultados fueron similares a los nuestros con 93%

de respuesta en los dos grupos, siendo no significativa la diferencia de respuesta entre el primero y el segundo grupo<sup>(43)</sup>.

Generalmente han sido reportados casos con buena respuesta en diferentes localizaciones, tanto cutáneas como viscerales, siendo considerado dentro de los 'Guidelines' (esquemas, normas) de prestigiosos centros. Tal es el caso del Centro de Excelencia de Anomalías Vasculares del Arkansas Children's Hospital que considera como primera opción este tratamiento en hemangiomas alarmantes en fase proliferativa<sup>(58)</sup>. Otros trabajos respaldan estos esquemas<sup>(59-61)</sup>.

En el presente trabajo hubo falta de respuesta en dos niños con lesiones en la frente. Cohen, en su artículo 'Vascular, Hemangiomas', sugiere que las lesiones ubicadas en la frente por poseer delgados planos de piel, tejido subcutáneo y músculo tienden más fácilmente a sangrar profusamente y a volverse exofíticas, recomendando la resección temprana por incisión directa o entrada bicoronal<sup>(39)</sup>.

En nuestra serie no se evidenció cambios significativos en el peso. Solo se observó una ligera disminución del percentil 50 al 25 manteniéndose en este al tercer mes de tratamiento. Son diversos los estudios que tratan el tema referente al desarrollo del niño. Así en cuanto al peso, en un trabajo realizado por Hyams y col. en niños que recibieron tratamiento con corticoides sistémicos a largo plazo, se observó que hubo disminución del peso en 42% de los casos y un retraso transitorio del crecimiento general en 35% de ellos, que cesan al suspender el tratamiento en más de un 90% de los casos<sup>(62)</sup>. Se ha observado también aumento de peso en algunos niños que han recibido altas dosis de corticoides sistémicos<sup>(23)</sup>. Se piensa que los efectos adversos metabólicos de los corticoides, principalmente el balance nitrogenado negativo debido al catabolismo proteico, serían los responsables de producir una pérdida ponderal en el niño, sumado a esto, los disturbios gastrointestinales podrían ayudar a esta disminución en la ganancia de peso<sup>(63,64)</sup>.

En cuanto a la talla, el percentil de la mediana grupal se mantuvo en 25 en las tres evaluaciones. Individualmente aparte de los dos pacientes con bajo peso al nacer que estuvieron por debajo del percentil 5, hubo dos pacientes que mostraron un declive en el crecimiento, observándose que de 50 de percentil de talla en la primera evaluación disminuyó a 25 el primer mes y a 10 a los tres meses. Metry reportó que los niños con hemangiomas tratados con corticoides sistémicos pueden tener un atraso del desarrollo esquelético, el cual puede ser más pronunciado en etapas donde el niño crece con mayor rapidez, como es el primer año de vida, (período en que se inicio por lo general este tipo de tratamiento) resultado de la temporal inhibición de la síntesis de colágeno. También menciona que cerca del total de niños alcanzan valores normales en la curva de crecimiento al descontinuar



la terapia, usualmente cerca de los dos años de edad; no hace referencia sobre la disminución de ganancia ponderal<sup>(18)</sup>. Boon y Mc Donald señalan datos similares<sup>(23)</sup>.

En un estudio realizado en ratas se manifestó también posibles efectos de los corticoides sistémicos administrados en etapas precoces sobre el crecimiento. Según apuntan los modelos experimentales, los corticoides pudieran alterar el tamaño celular y la síntesis de ADN<sup>(65)</sup>. Así, se ha comunicado un efecto negativo sobre el crecimiento en recién nacidos prematuros que recibieron corticoides sistémicos en forma precoz<sup>(66,67)</sup>. Los dos casos que tuvimos con bajo peso al nacer no detuvieron su crecimiento durante nuestro estudio. Mallo y col. coinciden más con nuestros resultados ya que en ocho niños con hemangiomas tratados con corticoides sistémicos, solamente uno presentó disminución de la curva de la talla a niveles significativos<sup>(68)</sup>.

Anexo 1			
Nombre y apellidos		Fecha	
Dirección		Fecha de nacimiento	
Edad:	Sexo:	Raza:	
A término (SI) _____ (NO) _____			
Semanas			
Parto (Normal)		(Distócico)	
Tipo de hemangioma			
Cuándo apareció: (Edad de aparición)			
Localización:			
Examen físico			
Examen	Al comienzo de la terapia	Al mes	A los 3 meses
Peso:			
Talla:			
Otras alteraciones clínicas	Al comienzo de la terapia	Al mes	A los 3 meses
Evolución y respuesta:			
Tamaño consistencia y color	Al comienzo de la terapia	Al mes	A los 3 meses

Pruebas	Laboratorio		
	al inicio	al mes	a los 3 meses de terapia
• Hemoglobina			
• Hematocrito			
• Leucograma			
• CRP			
• Creatinina			
• Glucemia			
• Transaminasa glutámico-oxalacética			
• Recuento de plaquetas			
• Tiempo de protrombina			
• Tiempo parcial de tromboplastina			
• Tiempo de sangrado			
• Tiempo de coagulación			

Por último se observó reacciones adversas en 19 de 21 niños, pero ninguna de gravedad. Las más frecuentes fueron la cara de luna llena, perturbaciones digestivas, excitabilidad, aumento temporal leve de transaminasas e infección y ulceración del hemangioma. Estos resultados son semejantes a los encontrados en la literatura. Por ejemplo, Boon y col. dividen los efectos adversos en: a corto plazo que son aquellos desarrollados hasta los 6 meses; y a largo plazo, los que aparecen después de los 6 meses. Los primeros son los más frecuentes y tienden a desaparecer al disminuir la dosis. Se mencionan como los más comunes la facies cushingoides o cara de luna llena, que aparece ya en el primer mes de tratamiento; cambios de la personalidad, principalmente agitación e insomnio, visto en un tercio de los casos; y también de aparición rápida las perturbaciones digestivas en un 20% de los casos (para ellas recomiendan el uso de bloqueadores H<sub>2</sub> como la ranitidina)<sup>(23)</sup>.

Los corticoides también deprimen el sistema inmune por la reducción de la migración de neutrófilos a los sitios de inflamación, por lo que debe evitarse las vacunas a virus atenuados durante el tratamiento<sup>(69)</sup>. En nuestro estudio se dejaron de administrar las vacunas durante el periodo de tratamiento.

Lloret describe ulceraciones que puede llevar a la infección de la lesión en el 10% de hemangiomas, y constituyen una de las complicaciones más frecuentes<sup>(24)</sup>. Aquí hay que diferenciar que el hemangioma sin tratamiento puede ulcerarse, lo que se observa también en hemangiomas protuberantes que reciben tratamiento con corticoides sistémicos, debido a la involución de los mismos; esto puede ir acompañado de necrosis<sup>(46)</sup>. En el caso de nuestros pacientes la segunda opción se vio en 3 pacientes.



Se han descrito complicaciones raras como otitis media, miopatía esteroidea<sup>(70)</sup>, hipertensión arterial, hipertrofia miocárdica<sup>(63,71,72)</sup>, y en un estudio con recién nacidos prematuros a los que se les administró corticoides sistémicos por problemas pulmonares se observó afectación en el desarrollo neurológico<sup>(73)</sup>. Necrosis aséptica de la cabeza del fémur, osteoporosis y cataratas han sido vistos en forma excepcional, principalmente en niños que recibieron corticoides por más de 6 meses<sup>(74,75)</sup>. En nuestros pacientes no se constató ninguna de estas afecciones.

Se sabe que los corticoides sistémicos pueden alterar pruebas de laboratorio tales como recuento de basófilos, eosinófilos, monocitos, plaquetas, polimorfonucleares, transaminasas, glicemia, glucosuria, concentraciones séricas de calcio, colesterol, potasio, ácido úrico, concentraciones en orina de 17-hidroxiesteroides y 17-cetoesteroides de forma temporal, desapareciendo con la disminución de la dosis<sup>(63)</sup>.

En nuestro estudio solo se observó elevaciones leves de transaminasas en cuatro pacientes, que al ser evaluados a los tres meses sólo en uno se constató esta alteración pero con niveles de TGP levemente elevados. El resto de pruebas estuvieron dentro de los rangos normales.

## CONCLUSIONES

En el presente trabajo se demostró la eficacia de los corticoides sistémicos en los hemangiomas que fue de 90,5%. El tratamiento evidenció evoluciones favorables muy significativas tanto para el tamaño como para la consistencia y color de las lesiones desde el primer mes de tratamiento. Esta evolución favorable fue independiente de la localización de las lesiones.

La mayoría de los niños tratados no se vio afectada en su desarrollo corporal; no hubo cambios significativos en pesos y tallas.

Las reacciones adversas se presentaron en la mayoría de los niños; prevalecieron la cara de luna llena, la excitabilidad, ulceración e infección de la lesión, perturbaciones digestivas y elevación de transaminasas, ya en el primer mes de tratamiento, pero la gran mayoría remitió al tercer mes al disminuir la dosis.

El 12% de los hemangiomas fue tratado con corticoides sistémicos y en los casos refractarios, con corticoides intralesionales y cirugía escisional.

## REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Drolet BA, Esterly NB, Frieden IJ. Hemangiomas in children. *N Eng J Med*. 1999;341:173-9.
2. Mulliken JB. Diagnosis and natural history of Hemangiomas. In: Mulliken JB, Young AE, eds. *Vascular birthmarks: hemangiomas and malformations*. Philadelphia: WB Saunders, 1988:41-62.
3. Enjolras O, Riche MC, Merland JJ, Escande JP. Management of alarming hemangiomas in infancy: a review of 25 cases. *Pediatrics*. 1990;85:491-98.
4. Chiller KC, Passaro D, Frieden IJ. Hemangiomas of infancy. Clinical characteristics, morphologic subtypes and their relationship to race, ethnicity and sex. *Arch Dermatol*. 2002;138:1567-76.
5. Blei F, Walter J, Orlov S, et al. Familial segregation of hemangiomas and vascular malformations as an autosomal dominant trait. *Arch Dermatol*. 1998;134:718-22.
6. Margileth AM, Museles M. Cutaneous hemangiomas in children: Diagnosis and conservative management. *JAMA*. 1965;194:523.
7. Boon LM, Enjolras O, Mulliken JB. Congenital hemangioma: Evidence of rapid involution. *J Pediatr*. 1996;128:329-33.
8. Bischoff J. Monoclonal expansion of endothelial cells in hemangioma: an intrinsic defect with extrinsic consequences? *Trends Cardiovasc Med*. 2002;12:220-24.
9. Waner M, North PE, Scherer KA, Frieden IJ, Waner A, Mihm MC. The non-random distribution of facial Hemangiomas. *Arch Dermatol*. 2003;159:869-75.
10. Berenguer FB, Enríquez de Salamanca J, González Meli B, Rodríguez Urcelay P. No todas las manchas son angiomas. *An Esp Pediat*. 2002;56:127-38.
11. Mulliken JB, Glowacki J. Hemangiomas and vascular malformations in infants and children: a classification based on endothelial characteristics. *Plast Reconstr Surg*. 1982;69:412-22.
12. Finn MC, Glowacki J, Mulliken JB. Congenital vascular lesions. Clinical application of a new classification. *J Pediatr Surg*. 1983;18:894-900.
13. Avery JK. Exercise best judgement to avoid suits. *J Arkansas Med Soc*. 2000;96:440-1.
14. Oranje AP, Waard Vander Spek FB, Devillers AC, De Latt PC, Madem GC. Treatment and pain relief of ulcerative hemangiomas with polyurethane film. *Dermatology*. 2000;200:31-4.
15. Kim HJ, Colombo M, Frieden IJ. Ulcerated hemangiomas: clinical characteristics and response to therapy. *J Am Acad Dermatol*. 2001;44:962-72.
16. Dinerhart SM, Kincannon JM, Geronemus R. Hemangiomas: Evaluation and Treatment. *Dermatol Surg*. 2001;27:475-85. Disponible en: <http://www.dermisurgery.uams.edu/hemangiomas/treatment.htm>
17. Elsas FJ, Lewis AR. Topical treatment of periorcular capillary hemangioma. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus*. 1994;31:153-6.
18. Metry DW. Hemangiomas of infancy: Morphology and location are clinical clues to potential complications. *Postgrad Med*. 2003;114(1) Disponible en: [http://www.postgradmed.com/issues/2003/07\\_03/metry.htm](http://www.postgradmed.com/issues/2003/07_03/metry.htm)
19. Sarihan H, Mocan H, Yildiz K, Abes M, Akyazici R. A new treatment with bleomycin for complicated cutaneous hemangioma in children. *Eur J Pediatr Surg*. 1997;7:158-62.
20. Efficacy of pulse dye laser therapy for the treatment of ulcerated haemangiomas a review of 78 patients. *Br J Plast Surg*. 2003;56:317-27.
21. Hohenleutner S, Badur-Ganter E, Landthaler M, Hohenleutner U. Long-term results in the treatment of childhood hemangioma with the flashlamp-pumped pulsed dye laser: an evaluation of 617 cases. *Lasers Surg Med*. 2001;28:273-7.
22. Middelkamp-Hup MA, Sánchez-Carpintero I, Kossodo S, Waterman P, González S, Mihm MC Jr et al. Photodynamic therapy for cutaneous proliferative vascular tumors in a mouse model. *J Invest Dermatol*. 2003;121:634-9.
23. Boon LM, MacDonald DM, Mulliken JB. Complications of systemic corticosteroid therapy for problematic hemangioma. *Plast Reconstr Surg*. 1999;104:1616-23.
24. Lloret P. Tratamiento médico de los hemangiomas. *An Sist Sanit Navar*. 2004;27(S1):81-92.
25. Grimal I, Duveau E, Enjolras O, Verret JL, Ginies JL. Effectiveness and dangers of interferon-alpha in the treatment of severe hemangiomas in infants. *Arch Pediatr*. 2000;7:163-167.
26. Michel S, Wlotzke U, Hohenleutner U, Landthaler M. Laser and Kriotherapie der Sauglingshamangiome in direkten Vergleich. *Hautarzt*. 1998;49:192-96.
27. Pitangy I, Machado BH, Radwanski HN, et al. Surgical treatment of hemangioma the nose. *Ann Plast Surg*. 1996;36:586-92.
28. Hurvitz SA, Hurvitz CH, Sloninsky L, Sanford MC. Successful treatment



- with cyclophosphamide of life threatening diffuse hemangiomas involving the liver. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2000;22:527-32.
29. Enjolras O, Breviere GM, Roger C, Tovi M, Pellegrino B, Varotti E. Vincristine treatment for function and life-threatening infantile hemangioma. *Arch Pediatr.* 2004;11:99-107.
  30. Vaughan VC. *Pediatría del desarrollo.* En: Nelson WE, Vaughan VC, Mc Kay RJ. *Tratado de Pediatría.* La Habana: Ed. Revolucionaria 1984; pp 13-45.
  31. Fishman SJ, Mulliken JB. *Vascular Anomalies. A Primer for Pediatricians.* *Pediatr Clin North Am.* 1998;45:1455-77.
  32. Metry DW, Hebert AA. Benign Cutaneous Vascular tumors of infancy: when to worry, what to do. *Arch Dermatol.* 2000;136:905-14.
  33. Golitz LE, Rudikoff J, O'Meara OP. Diffuse neonatal hemangiomas. *Pediatr Dermatol.* 1986;3:145-52.
  34. Ho V, Krol A, Bhargava R, Osiovič H. Diffuse neonatal hemangiomas. *J Pediatr Child Health.* 2000;36:286-9.
  35. Rohana J, Boo NY, Hayati AR, Baizura J. Diffuse neonatal Hemangiomas: a rare cause of hemorrhagic shock and refractory coagulopathy in the newborn. *Med J Malaysia.* 2002;57:364-7.
  36. Kryczka T, Nowakowska J, Cynkier D, Ermusz K. Hemangiomas and diffuse neonatal hemangiomas. *Med Wieku Rozwoj.* 2004;8:209-16.
  37. Byard RW, Burrows PE, Izakawa T, Silver MM. Diffuse neonatal hemangiomas: clinicopathological features and management problems in five fatal cases. *Euro J Pediatr.* 1991;150:224-7.
  38. Bruckner AL, Frieden IJ. Hemangiomas of infancy. *J Am Acad Dermatol.* 2003;48:477-93.
  39. Cohen M. *Vascular, Hemangiomas.* Sept 2002. Disponible: <http://www.emedicine.com/plastic/topic469.htm>
  40. Hasan Q, Tan ST, Gush J, Peters SG, Davis PF. Steroid therapy of a proliferating hemangioma: histochemical and molecular changes. *Pediatrics.* 2000;105:117-20.
  41. Hasan Q, Tan ST, Xu B, Davis PF. Effects of five commonly used glucocorticoids on hemangioma in vitro. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2003;30:140-44.
  42. Zweifach BW, Shou Black M. The influence of the adrenal cortex on the behavior of terminal vascular beds. *Ann NY Acad Sci.* 1953;56:626-33.
  43. Sadan N, Wolach B. Treatment of hemangiomas of infants with high doses of prednisone. *J Pediatr.* 1996;128:141-6.
  44. Orlow SK, Isakoff MS, Blei I. Increased risk of symptomatic hemangiomas of the airway in association with cutaneous hemangiomas in a "beard" distribution. *J Pediatr.* 1997;131:643-6.
  45. Metry DW, Dowd CF, Barkovich AJ, et al. The many faces of PHACE syndrome. *J Pediatr.* 2001;139:117-23.
  46. Waner M, Murillo J, Auba C, Hontanilla B. Tratamiento quirúrgico de los hemangiomas. *An Sist Sanit Navar.* 2004;27(Suppl 1):93-101.
  47. Ohtsuka K, Hashimoto M, Suzuki Y. A review of 244 orbital tumors in Japanese patients during a 21-year period: origins and locations. *Jpn J Ophthalmol.* 2005;49:49-55.
  48. Emre S, McKenna GJ. Liver tumors in children. *Pediatr Transplant.* 2004;8:632-8.
  49. Bitar MA, Moukarbel RV, Zalzal GH. Management of congenital subglottic hemangioma: trends and success over the past 17 years. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2005;132:226-31.
  50. Bent JP. Airway hemangiomas: contemporary management. *Lymphat Res Biol.* 2004;2:56-60.
  51. Puca A, Colosimo C, Tirpakova B, Lauriola L, Di Rocco F. Cavemous hemangioma extending to extracranial, intracranial, and orbital regions. Case report. *J Neurosurg.* 2004;101:1057-60.
  52. Varela-Gutiérrez G, Cervera-Servin JA, Fernández-Sobrino G, y col. Hemangioma cavernoso del colon. Reporte de un caso y revisión de la literatura. *Rev Gastroenterol Mex.* 2004;69:94-9
  53. Costa-Neto TF, Renteria JM, Di Biase-Filho G. Renal hemangioma. *Int Braz J Urol.* 2004;30:216-8.
  54. Qureshi SS, Chaukar DA, Pathak KA, et al. Hemangioma of base of tongue. *Indian J Cancer.* 2004;41:181-3.
  55. Soumil VJ, Navin B, Sangeeta D, Na J, Sharma S, Deshpande R. Multiple sclerosing hemangiomas of the lung. *Asian Cardiovasc Thorac Ann.* 2004;12:357-9.
  56. Rai SP, Bharadwaj R, Ganguly D, Panda BN. Mediastinal cavernous haemangioma. *Indian J Chest Dis Allied Sci.* 2004;46:217-9.
  57. Bennet ML, Fleischer AB, Chamlin SL, Frieden IJ. Oral corticosteroid use is effective for cutaneous hemangiomas: An evidence-based evaluation. *Arch Dermatol.* 2001;137:1208-13.
  58. Waner M, Suen JY. Treatment options for the management of hemangiomas. En: Waner M, Suen JY, editores. *Hemangiomas and vascular malformations of the head and neck.* New York: Wiley-Liss, Inc. 1999:233-261.
  59. Chan YC. Current treatment practices in the management of cutaneous haemangioma. *Expert Opin Pharmacother.* 2004;5:1937-42.
  60. Chan YC, Giam YC. Guidelines of care for cutaneous haemangiomas. *Ann Acad Med Singapore.* 2005;34:117-23.
  61. Frieden IJ, Eichenfield LF, Esterly NB, Geronemus R, Mallory SB. Guidelines of care for hemangiomas of infancy. *J Am Acad Dermatol.* 1997;37:631-7.
  62. Hyams JS, Carey DE. Corticosteroids and growth. *J Pediatr.* 1980;113:249-53.
  63. Lépori RL. *Diccionario de Especialidades Farmacéuticas.* 3ª ed Lima: Editorial Científica Propesa, 2001:214-17.
  64. George ME, Sharma V, Jacobson J, Simon S, Nopper AJ. Adverse effects of systemic glucocorticosteroid therapy in infants with hemangiomas. *Arch Dermatol.* 2004;140:963-9.
  65. Cotterell M, Balazs R, Johnson AC. Effects of corticosteroids on the biochemical maturation of rat brain: postnatal cell formation. *J Neurochem.* 1972;19:2151-67.
  66. Yeh TF, Lin YJ, Huang ChC, Chen YJ, Lin CH, Lin HC, et al. Early dexamethasone Therapy in preterm infants: A follow-up study. *Pediatrics.* 1998;101(15). Disponible en: <http://www.pediatrics.org/cgi/content/full/101/5/e7>
  67. Stark AR, Carlo WA, Tyson JE, Papile LA, Wright HH, Shankaran S, et al. Adverse effects of early dexamethasone treatment in extremely-low-birth-weight infants. *N Engl J Med.* 2001;344:95-101.
  68. Mallo S, Tórolo A, Zambrano A. Tratamiento de hemangiomas infantiles con corticoides orales. *Act Dermo-Sifilogr.* 2004;95:370-6.
  69. Williams EF, Stanislaw P, Dupree M, Mourtzikos K, Mihm M, Shannon L. Hemangiomas in infants and children: An algorithm for intervention. *Arch Facial Plast Surg.* 2000;2:103-11.
  70. Stark AR, Carlo WA, Tyson JE, Papile LA, Wright HH, Shankaran S, et al. Adverse effects of early dexamethasone treatment in extremely-low-birth-weight infants. *N Engl J Med.* 2001;344:95-101.
  71. Thedenat B, Leaute-Labreze C, Boralevi F, Roui S, Labbe L, Marlier V et al. Surveillance (ensionnelle des nourrissons traités par corticothérapie generale pour un hemangioma. *Ann Dermatol Venerol.* 2002;129:183-85.
  72. Villa M, Pellicer A, Burgueros M, Quero J. Miocardiopatía hipertrofica en un recién nacido de bajo peso tratado con dexametasona. *An Esp Pediatr.* 1996;44:393-4.
  73. Shinwell ES, Karplus M, Reich D, Weintzaub Z, Blazer S, Bader D, et al. Early postnatal dexamethasone treatment ad increased incidence of cerebral palsy. *Arch Dis Child Fetal Neonatal.* 2000;83:177-81.
  74. Gangopadhyay AN, Sinha CK, Gopal SC, Gupta DK, Sahoo SP, Ahmad M. Role of steroid in childhood haemangioma: a 10 years review. *Int Surg.* 1997;82:49-51.
  75. Zhang ZY. Treatment selection of hemangioma and/or vascular deformities in oral and maxillofacial region. *Shanghai Kou Qiang Yi Xue.* 2000;9:193.

# DERMATOSIS PARANEOPLÁSICAS EN EL HOSPITAL NACIONAL DOS DE MAYO

*Paraneoplastic dermatosis at national hospital*

Willy Ramos, Carlos Galarza, Alex Ortega, Jorge Hancco, Ericson Gutiérrez, Martha Uribe, Deny Gámez, Jack Ávila

## RESUMEN

**Objetivo:** Determinar las características clínicas y anatomopatológicas de las dermatosis paraneoplásicas y las neoplasias subyacentes más frecuentes en el Hospital Nacional Dos de Mayo entre los años 1993-2004. **Material y métodos:** Estudio descriptivo, retrospectivo y observacional. Se incluyó a todo paciente que cumpliera con los criterios de dermatosis paraneoplásica, historia clínica completa, estudio anatomopatológico, exámenes auxiliares e iconografía. **Resultados:** La edad promedio de los pacientes fue de  $41,73 \pm 15,27$  años y el tiempo de enfermedad  $12,67 \pm 8,78$  meses. Se encontró 15 casos de dermatosis paraneoplásicas: acantosis nigricans maligna, queratodermia palmoplantar (tilosis), dermatosis ampollares, dermatomiositis, papulosis linfomatoide, paniculitis vasculítica edematosa cicatricial, sarna costrosa, amiloidosis sistémica primaria, xantomatosis, eritema necrolítico migratorio, dermatitis infecciosa y paniculitis pancreática. Las neoplasias encontradas con mayor frecuencia fueron los linfomas (6 casos), adenocarcinoma gástrico (2 casos) y neoplasia maligna de páncreas (2 casos). **Conclusiones:** Las dermatosis paraneoplásicas son entidades dermatológicas raras, de difícil reconocimiento que en nuestro estudio estuvieron asociadas con mayor frecuencia a linfomas.

**Palabras clave:** Dermatosis paraneoplásicas; Neoplasias asociadas.

*Dermatol Peru. 2005;15(3):206-210*

## ABSTRACT

**Objective:** To determinate the clinical and anatomopathologic characteristics of the paraneoplastic dermatosis and the underlying neoplasm more frequent at National Hospital Dos de Mayo within 1993-2004. **Material and methods:** Descriptive, retrospective and observational study. The clinical histories of the National Hospital

Dos de Mayo and photographic archives of the Cathedra of Dermatology were reviewed. The present study included patients with paraneoplastic dermatosis that had complete clinical history as well anatomopathologic and auxiliary tests and iconography. **Results:** Average age was  $41,73 \pm 15,27$  and the time of illness  $12,67 \pm 8,78$  months. Fifteen cases with 12 different types of paraneoplastic dermatoses were found. Malignant nigricans acanthosis, palmoplantar keratodermie (tylosis), paraneoplastic blistering dermatoses, dermatomyositis, papulosis lymphomatoid, cicatricial vasculitic edematous panniculitis, Norwegian scabby, primary systemic amiloidosis, xantomatosis, migratory necrolitic erythema, infective dermatitis and pancreatic panniculitis. The more frequent neoplasm were: lymphomas (6 cases), gastric adenocarcinoma (2 cases) and malignant neoplasm of pancreas (2 cases). **Conclusions:** Paraneoplastic dermatoses are rare dermatologic entities, of difficult recognition and, in this study were associated more frequently to lymphomas.

**Keywords:** Paraneoplastic dermatosis; Associated neoplasm

1. Instituto de Investigaciones Clínicas. Facultad de Medicina. Universidad Nacional Mayor de San Marcos.

2. Hospital Nacional Dos de Mayo. Servicio-Cátedra de Dermatología. Lima, Perú.

3. Clínica San Pablo. Lima, Perú.

**Correspondencia:** Dr. Willy César Ramos Muñoz

Instituto de Investigaciones Clínicas, Universidad Nacional Mayor de San Marcos.

Av. Grau cuadra 13, Parque Historia de la Medicina Peruana. Barrios Altos. Lima, Perú.

e-mail: investic@yahoo.com; willyrm98@yahoo.com;

Fecha de recepción: 1 de agosto de 2005

Fecha de aceptación: 15 de setiembre de 2005





## INTRODUCCIÓN

Las dermatosis paraneoplásicas representan un grupo heterogéneo de manifestaciones clínicas que aparecen como expresión de las acciones a distancia que puede ejercer una neoplasia. Constituyen el segundo síndrome paraneoplásico siendo superada sólo por las entidades paraneoplásicas endocrinológicas<sup>(1-3)</sup>. Estos cambios cutáneos, de diversa índole, que en ocasiones tienen aspecto de aparente benignidad, muchas veces son ignorados o pueden pasar desapercibidos para el médico<sup>(4)</sup>.

Es de vital importancia conocer la apariencia de las lesiones cutáneas en pacientes con malignidad evidente u oculta para la detección y el manejo del cáncer subyacente, dado que la piel es de fácil acceso para ser examinada y biopsiada. El examen de la piel nos puede proveer importantes datos sobre procesos malignos ocultos o sobre posibles complicaciones del tratamiento del cáncer<sup>(5,6)</sup>.

En 1976, H. Curth presentó los criterios que deben ser reunidos para que una enfermedad de la piel sea catalogada como dermatosis paraneoplásica<sup>(1,12)</sup>: a) ambas condiciones empiezan casi al mismo tiempo; b) ambas condiciones siguen un curso paralelo; c) nunca la presentación ni el curso de cada condición es dependiente sobre la otra; d) un tumor específico ocurre con una manifestación de la piel específica; e) la dermatosis no es común en la población general; f) un alto porcentaje de asociación entre las dos condiciones. Actualmente sólo los dos primeros son suficientes para declarar a una dermatosis como paraneoplásica<sup>(5,9)</sup>.

La frecuencia con que algunas dermatosis benignas se asocian con neoplasia interna sugiere que esta ocurrencia no es al azar. Sin embargo, en la mayoría de los casos una relación causa-efecto con el tumor primario no se puede demostrar. La literatura científica actual sugiere que estos fenómenos son el resultado de una interacción tipo tríada entre el tumor, algunos factores mediadores y el tejido involucrado<sup>(9)</sup>. Los mediadores generalmente son polipéptidos, hormonas, citoquinas, anticuerpos y factores de crecimiento. Estos agentes mediadores desorganizan la comunicación célula a célula, resultando en incremento de la actividad celular<sup>(9)</sup>.



Figura 1. Acanthosis nigricans maligna en paciente de 33 años



Figura 2. Histopatología de lesiones de acantosis nigricans maligna a 40X y 400X: Observe la presencia de orlo/hiperqueratosis, papilomatosis y aumento del pigmento de la capa basal.

Las dermatosis paraneoplásicas pueden agruparse en tres categorías<sup>(12)</sup>: a) dermatosis que siempre o muy frecuentemente son paraneoplásicas (acantosis nigricans, eritema gyratum repens, acroqueratosis paraneoplásica, hipertrichosis lanuginosa adquirida, eritema necrolítico migratorio, pénfigo paraneoplásico), b) dermatosis paraneoplásicas facultativas, cuya aparición puede o no estar relacionada con malignidad (tromboflebitis migrans, síndrome de Sweet, dermatomiositis, pioderma gangrenoso, eritema anular centrifugo, queratosis seborreica múltiples), c) dermatosis que sólo ocasionalmente aparecen en relación con neoplasias (amiloidosis, crioglobulinemia, melanodermia, ictiosis, herpes zona, etc).

En este trabajo se reporta 15 casos de dermatosis paraneoplásicas evaluadas en el Servicio-Cátedra de Dermatología del Hospital Dos de Mayo entre los años 1993 y 2004, así como las neoplasias subyacentes más frecuentes.

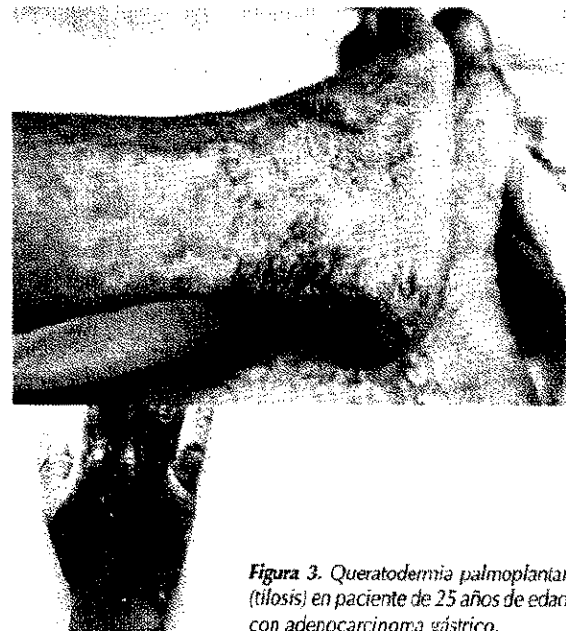


Figura 3. Queratodermia palmoplantar (tilosis) en paciente de 25 años de edad con adenocarcinoma gástrico.

**Tabla 1.** Distribución de casos de dermatosis paraneoplásicas por grupo etario

Grupo etario (años)	Frecuencia	%
• 0-9	0	0,0
• 10-19	2	13,3
• 20-29	1	6,7
• 30-39	4	26,7
• 40-49	3	20,0
• 50-59	2	13,3
• 60-69	3	20,0
Total	15	100,0

## MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio descriptivo, retrospectivo y observacional en el Hospital Nacional Dos de Mayo recopilando casos de dermatosis paraneoplásicas que se presentaron durante los años 1993-2004. Se incluyó a todo paciente que cumpliera con los criterios de dermatosis paraneoplásica (H. Curth, 1976), que tuviera una historia clínica completa, estudio anatomopatológico, exámenes auxiliares e iconografía disponible.

Los datos de filiación, antecedentes de importancia, aspectos clínicos, del diagnóstico, así como los resultados de exámenes auxiliares y anatomía patológica realizados para confirmar el diagnóstico fueron consignados en un instrumento de recolección de datos.

La estadística descriptiva se realizó con el programa SPSS v. 13.0.

## RESULTADOS

La edad promedio de los pacientes con diagnóstico de dermatosis paraneoplásicas fue de  $41,73 \pm 15,27$  años. La mayor frecuencia de casos se encontró entre los 30 y 49 años de edad (46,7%). El grupo etario más comprometido fue el de 30 a 39 años (Tabla 1). Del total de pacientes (15), el 53,3% (8) correspondió al sexo masculino y el 46,7% (7), al sexo femenino.

En relación con las características clínicas, en los pacientes se evaluó el tiempo de enfermedad, la pérdida de peso, el tipo de lesión dermatológica, la localización de estas lesiones, el diagnóstico dermatológico y la neoplasia asociada (Tabla 2).

**Tabla 2.** Dermatosis paraneoplásicas, neoplasias asociadas y anatomía patológica de las lesiones. Hospital Nacional Dos de Mayo.

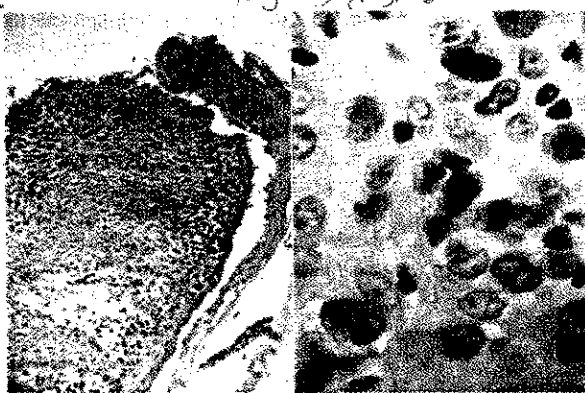
Diagnóstico dermatológico	Edad	Sexo	Neoplasia asociada	Anatomía patológica de piel
• Acantosis nigricans maligna	33	M	Adenocarcinoma gástrico.	Ortohiperqueratosis, papilomatosis y aumento del pigmento de la capa basal.
• Queratodermia palmoplantar (tilosis)	25	M	Adenocarcinoma gástrico	Ortohiperqueratosis compacta intensa, hipergranulosis, acantosis con papilomatosis, infiltrado inflamatorio leve en dermis papilar.
• Pénfigo vegetante	45	M	Timoma	Células acantolíticas suprabasales.
• Eritrodermia de tipo vesicular	38	M	Linfoma cutáneo a células T	Espangiosis y acantólisis
• Pénfigo paraneoplásico	55	M	Linfoma no Hodgkin	Células acantolíticas suprabasales y necrosis de queratinocitos
• Dermatomiositis	60	F	Cáncer de ovario	Aplanamiento epidermal, edema de la dermis papilar, mucina positiva a la coloración de Alcian Blue.
• Dermatomiositis	42	F	Cáncer de pulmón	Degeneración vacuolar de la capa basal y edema en dermis papilar
• Papulosis linfomatoide	17	F	Linfoma no Hodgkin	Acantosis con papilomatosis. Infiltrado en dermis de linfocitos atípicos.
• Pariculitis vasculítica	19	M	Linfoma cutáneo angiocéntrico	Úlcera, costra e hiperplasia vascular con leucocitoclasia.
• Sarna costrosa	34	F	Linfoma a células T del adulto	Acantosis y espangiosis con abundante acaros, dermis con infiltrado inflamatorio linfocitocitario denso. Material amiloide en la pared vascular.
• Amiloidosis sistémica primaria	60	F	Mieloma múltiple	Células espumosas en la dermis superficial.
• Xantomatosis	40	F	Cirrosis biliar primaria	Células espumosas en la dermis superficial.
• Eritema necrótico migratorio	65	F	Glucagonoma	Necrosis epidérmica con intenso infiltrado inflamatorio mixto.
• Dermatitis infectiva	35	M	Linfoma cutáneo a células T	Hiper/paraqueratosis, acantosis e hiperplasia vascular en dermis superficial.
• Pariculitis pancreática	58	M	Neoplasia maligna de cola	Necrosis de células adiposas o células fantasma de páncreas en dermis.



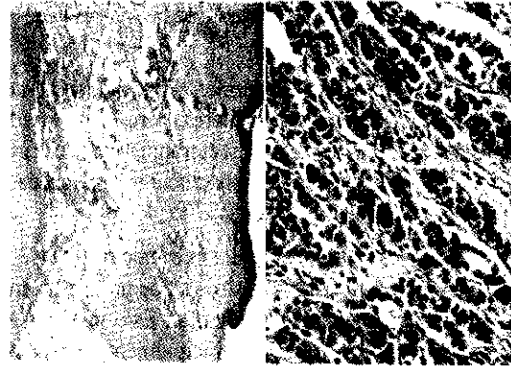
**Tabla 3.** Tipos de lesión dermatológica encontradas en pacientes con dermatosis paraneoplásicas.

Tipo de lesión	Frecuencia	%
• Pápulas	9	60,0
• Eritema	4	26,6
• Descamación	3	20,0
• Ampollas	3	20,0
• Placas	2	13,3
• Vesículas	2	13,3
• Nódulos	2	13,3
• Hiperpigmentación	1	6,6
• Máculas	1	6,6
• Pústulas	1	6,6
• Alopecia	1	6,6
• Erosiones	1	6,6
• Tumefacción	1	6,6
• Úlceras	1	6,6

Se documentaron 15 casos con 12 tipos distintos de dermatosis paraneoplásicas. De ellos, los más frecuentes fueron las dermatosis ampollares (20% de casos) como el pénfigo paraneoplásico, pénfigo vegetante, eritrodermia de tipo vesicular (pénfigo-like); y la dermatomiositis (13,3% de casos). Las neoplasias asociadas con mayor frecuencia fueron los linfomas no Hodgkin (40% de casos), adenocarcinoma gástrico (13,3% de casos) y las neoplasias malignas de páncreas (13,3% de casos). Los hallazgos anatomopatológicos son detallados en la Tabla 2.



**Figura 3.** Histopatología de eritrodermia de tipo vesicular que muestra presencia de células linfocíticas atípicas CD4+ como falsas células acantolíticas.



**Figura 4.** Histopatología de lesiones de pancreatitis pancreática a 40 X y 400 X. Presencia de 'necrosis de células adiposas', células fantasma en dermis.

El tiempo de enfermedad al momento del diagnóstico fue en promedio  $12,67 \pm 8,78$  meses; fue frecuente la pérdida de peso en promedio de  $4,87 \pm 2,25$  kilogramos y la evolución fue fatal en 11 casos (73,3%). Las lesiones dermatológicas que se presentaron con mayor frecuencia fueron las pápulas (9 casos), eritema (4 casos), descamación y eritema (3 casos). Tabla 3.

Las lesiones se localizaron con mayor frecuencia en miembros superiores, miembros inferiores, tórax y en región facial. En 11 pacientes (73,3%) el diagnóstico de dermatosis paraneoplásica se realizó antes del diagnóstico de la neoplasia; en 4 pacientes (26,7%) el diagnóstico fue simultáneo; en ningún caso se diagnóstico dermatosis paraneoplásica después del diagnóstico del tumor. En el caso de dos pacientes se encontró serología reactiva para HTLV- I (dermatitis infecciosa y sarna costrosa) mediante la técnica de Elisa.

## DISCUSIÓN

Las dermatosis paraneoplásicas son entidades dermatológicas raras, de difícil reconocimiento, se presentan predominantemente en adultos jóvenes entre la tercera y cuarta décadas de la vida y están asociadas con mayor frecuencia a linfomas. El conocimiento de estas dermatosis permiten diagnosticar precozmente el tumor al que se asocian, aumentando así la supervivencia de los pacientes.

La sintomatología aparece en promedio un año antes del diagnóstico, los pacientes no muestran una pérdida de peso importante pero una vez realizado el diagnóstico la evolución es rápidamente fatal en la mayoría de los pacientes. El tipo de lesión que se presentó con mayor frecuencia fueron las



pápulas y la localización más frecuente de las lesiones fue en miembros superiores e inferiores.

La quinta parte de los casos de dermatosis paraneoplásicas simulaban ser enfermedades ampollares, pero la evolución rápida y la mala respuesta a la corticoterapia sistémica fueron los indicios para sospechar la presencia de malignidad, las cuales se asociaron con linfomas<sup>(12-16)</sup>.

En dos pacientes hubo positividad para infección por HTLV-I, con dermatitis infectiva y sarna costrosa, que progresaron a leucemia-linfoma de células T del adulto. Esto reafirma el rol oncogénico del virus asociado principalmente a neoplasias hematológicas<sup>(17-22)</sup>.

Stojanovic y col. (1995) reportaron 14 casos de dermatosis paraneoplásicas en el que, a diferencia de nuestro estudio, 35,7% de casos (5 pacientes) presentó herpes zoster. Nosotros excluimos este grupo de pacientes debido a que esta patología es muy frecuente en otras etiologías no neoplásicas (inmunosupresión, infección por VIH) y sería un marcador inespecífico. Otras dermatosis paraneoplásicas en este reporte fueron acroqueratosis paraneoplásica, dermatosis ampollares, eritema multiforme exudativo, eritema figurado y herpes labial necrótico<sup>(23)</sup>.

Existen publicadas a nivel internacional escasas series de casos de dermatosis paraneoplásicas y ninguna en nuestro medio (sólo algunos reportes de casos)<sup>(24,25)</sup>, por lo cual es difícil generalizar estos hallazgos pero permiten hacernos una idea de la forma de las características clínicas y neoplasias asociadas a las dermatosis paraneoplásicas en pacientes peruanos.

Las limitaciones del presente estudio son debidas a la poca muestra debido a la baja frecuencia de casos y la escasez de bibliografía en nuestro medio, motivo por el cual recomendamos la realización de estudios multicéntricos que permitan incrementar el número de pacientes.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Weismann K. Skin disorders as markers of internal disease. *Paraneoplastic dermatoses*. *Ugeskr Laeger*. 2000;162:6834-9.
2. Mori S. Useful cutaneous markers of internal malignancy in the early stage. *Can To Kagaku Ryoho*. 1988;15(4 Pt 2-3):1564-8.
3. Falabella R, y col. Manifestaciones cutáneas de las enfermedades sistémicas. En: *Fundamentos de Medicina: Dermatología*. 5ª ed. Medellín: CIB, 1997;471-8.
4. Cohen PR. Cutaneous paraneoplastic syndromes. *Am Fam Physician*. 1994;50:1273-82.
5. Boyce S, Harper J. Paraneoplastic dermatoses. *Dermatol Clin*. 2002;20:523-32.
6. Penven K, Verneuil L, DompMartin A, Louvet S, Leroy D. An association of paraneoplastic syndromes in a patient. *Ann Dermatol Venerol*. 2002;129:1042-5.
7. Stone SP, Buescher LF. Life-threatening paraneoplastic cutaneous syndromes. *Clinics Dermatol*. 2005;23:301-6.
8. Valdivielso M, Bueno C. Síndromes paraneoplásicos mucocutáneos. *Medicine*. 2002;90:4873-8.
9. Ghul G, Aruabarrena C, Escalante L, Serrano P. Síndromes paraneoplásicos cutáneos. *Semergen*. 2004;30:506-13.
10. Robson KJ, Piette WW. Cutaneous manifestations of systemic diseases. *Med Clin North Am*. 1998;82:1359-70.
11. Unamuno P. Síndromes paraneoplásicos de expresión cutánea. En: *Farreras-Rozman*, editor. *Medicina Interna*. Madrid: Ed. Harcourt SA. 2000;1540-3.
12. Ng PP, Rencic A, Nousari HC. Paraneoplastic pemphigus: a refractory autoimmune mucocutaneous disease. *J Cutan Med Surg*. 2002;6:434-7.
13. Kimyai-Asadi A, Jih MH. Paraneoplastic pemphigus. *Int J Dermatol*. 2001;40:367-72.
14. Wade MS, Black MM. Paraneoplastic pemphigus: a brief update. *Australas J Dermatol*. 2005;46:1-10.
15. Mutasim DF. Autoimmune bullous dermatoses in the elderly: Diagnosis and management. *Drugs Aging*. 2003;20:663-81.
16. Schlesinger T, McCarron K, Camisa C, Anhalt G. Paraneoplastic pemphigus occurring in a patient with B-cell non-Hodgkin's lymphoma. *Cutis*. 1998;61:94-6.
17. Uchiyama T. Human T cell leukemia virus type I (HTLV-I) and human diseases. *Annu Rev Immunol*. 1997;15:15-37.
18. Blas M, Bravo F, et al. Norwegian scabies in Peru: The impact of human T cell lymphotropic virus type I infection. *Am J Trop Med Hyg*. 2005;72:855-7.
19. Tschachler E, Franchini G. Infective dermatitis: a pabulum for human T-lymphotrophic virus type I leukemogenesis? *Arch Dermatol*. 1998;134:487-8.
20. Goncalves DU, Guedes AC, et al. HTLV-I associated infective dermatitis may be an indolent HTLV-I associated lymphoma. *Braz J Infect Dis*. 2000;4:100-2.
21. Hanchard B, LaGrenade L, Carberry C, et al. Childhood infective dermatitis evolving into adult T-cell leukaemia after 17 years. *Lancet*. 1991;338:21-8.
22. Bravo F. Nuevas enfermedades dermatológicas inducidas por virus. *Diagnóstico (Perú)* 2004;43:176-79.
23. Stojanovic S, et al. Clinical and epidemiologic aspects of paraneoplastic dermatoses in hospitalized patients treated at the clinic for dermatologic and venereal diseases in Novi Sad over a 10-year period (1980-90). *Med Pregl*. 1995;48:44-7.
24. Piscoya A, Ríos R, Valdivia J, y col. *Acantosis nigricans maligna*: Reporte de un caso y revisión de la literatura. *Rev Gastroenterol Peru*. 2005;25:101-5.
25. Kumakawa Z, Chávez de Paz P, Galarza C, y col. *Paniculitis pancreática*. *Dermatol Peru*. 2004;14:204-7.

# NEOPLASIAS DE GLÁNDULAS SUDORÍPARAS

## *Sweat gland neoplasms*

José María Ollague-Torres<sup>1</sup>, María E. Vera<sup>2</sup>

### RESUMEN

Las neoplasias sudoríparas están constituidas por diferentes tipos de lesiones tumorales sólidas o quísticas cuyo origen puede ser ecрино o apocrino, su comportamiento biológico es variable, la mayor parte de las lesiones benignas tienen una contrapartida maligna y su agresividad, capacidad destructiva local, capacidad de dar metástasis y pronóstico varían de una clase a otra. La identificación de estas tumoraciones es, en terrenos clínicos, habitualmente sencilla; sin embargo, en ocasiones la biopsia es la única forma de diferenciarlas. El uso de técnicas de inmunohistoquímica y microscopía electrónica hoy en día facilita aún más su identificación y naturaleza. Hasta el momento es imposible diferenciar estructuras comunes como los ductos ecrínicos de los apocrínicos, inclusive, se ha sugerido la posibilidad incierta de una glándula apo-ecrina que tendría comportamiento fisiológico igual a la ecrina pero tendría rasgos anatómicos de ambas. La clasificación de estas neoplasias está habitualmente basada en su origen o diferenciación y continúa siendo modificada de acuerdo a nuevos hallazgos y descripciones.

**Palabras clave:** Glándula sudorípara; Tumor; Apocrino; Ecрино; Nevus; Quiste; Hamartoma.

*Dermatol Peru. 2005;15(2):211-221*

### ABSTRACT

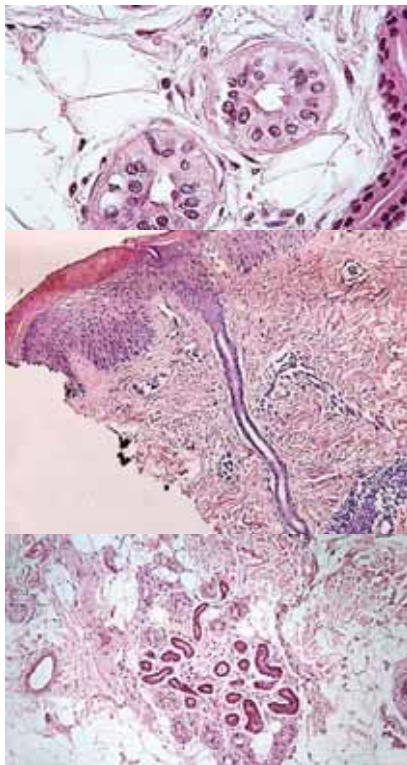
Glandular sweat tumors are a very distinctive category of neoplasms; most of them are divided in two groups depending upon their resemblance to eccrine or apocrine normal sweat glands. Clinical appearance of these tumors is similar but some differences could be pointed out allowing clinical diagnosis. In numerous occasions only the histological picture can make de final approach. Decapitation secretion use to be the only way under light microscopy to differentiate between apocrine and eccrine tumors, currently some specials techniques such as electron microscopy, immunoperoxidases and monoclonal antibodies are necessary to disclose the true nature of some of these neoplasms. Clinical behavior is different even in benign conditions and some of the malignant tumors are capable to metastasize or induce local destruction. A comprehensive review of the subject is made in this evolving matter and a special emphasis has been done in clinical and histological grounds.

**Keywords:** Sweat gland; Tumor; Apocrine; Eccrine; Nevus; Cysts; Hamartoma.

1. Dermatólogo y dermatopatólogo Servicio de Dermatología 'Dr. W. Ollague L.' Hospital T. Maldonado IESS. Profesor de Dermatología y Dermatopatología Postgrado de Dermatología Universidad Estatal. Guayaquil, Ecuador
2. Residente 2º año; Postgrado de Dermatología, Universidad Estatal. Guayaquil, Ecuador

### GENERALIDADES

Las glándulas sudoríparas son estructuras normales en la especie humana cuya función principal es la elaboración y secreción de sudor. Esta función es termorreguladora y se ejerce en los humanos gracias a la variedad ecrina. Filogenéticamente estas glándulas sudoríparas se encuentran en animales inferiores cumpliendo diferentes funciones, inclusive en algunos de ellos de atracción sexual. Hay mamíferos que carecen de ellas como el elefante. En el hombre las sudoríparas ecrínicas predominan y se localizan en la mayor parte del cuerpo. La histogénesis es diferente ya que la ecrina procede del germen ecрино primario a partir del cuarto mes de vida intrauterina y la apocrina lo hace del germen epitelial primario un mes después. La porción secretora de ambas es la única estructura idéntica que comparten y que no ha podido ser diferenciada todavía con ninguna de las técnicas actuales (Figura 1). Estructuralmente ambas tienen un acrosiringio, en el caso de la apocrina, éste desemboca en la porción superior del folículo piloso, y el de la ecrina lo hace en la epider-



**Figura 1.** Arriba: Glándula sudorípara porción secretora. Centro: Conducto excretor. Abajo: Glomérulo sudoríparo.

mis directamente. El conducto excretor es sinuoso e idéntico para ambas variedades, contiene una cutícula luminal eosinófila y se continúa con la porción secretora que se manifiesta como un ovillo (Figura 1) que resulta ser diez veces más grande en la variedad apocrina. En las ecrinas este ovillo tiene células claras (componente seroso o hídrico) y oscuras (componente mucinoso). En las apocrinas puede verse con frecuencia secreción por decapitación que resulta ser característica de estas. El sudor ecrino es transparente, continuo, hipotónico al final y ligeramente alcalino. Se sabe poco del sudor apocrino el cual es blanco lechoso, de secreción esporádica, estimulado por el sistema adrenérgico y de pH neutro.

## CLASIFICACIÓN

### Nevus, quistes y hamartomas

- Nevus apocrino y ecrino
- Nevus ecrino del acrosiríngeo
- Nevus ecrino comedónico de la palma
- Nevus ecrino lineal con comedones
- Nevus ecrino ostial poroqueratósico
- Nevus ecrino centrado
- Hidrocistoma apocrino y ecrino
- Hamartoma angiomaso ecrino

## NEVUS, QUISTES Y HAMARTOMAS

### NEVUS

#### Nevus apocrino

Suele ser congénito o aparecer poco después, consta de pápulas del color de la piel acomodadas formando placas asintomáticas, localizadas en parte superior del tórax o de las axilas; histológicamente contiene gran cantidad de glándulas apocrinas maduras en relación al tejido las cuales muestran secreción por decapitación<sup>(1,2)</sup>.

#### Nevus ecrino

Es una alteración muy rara que se manifiesta como un área de la epidermis normal con marcado incremento de la sudoración, puede ser segmentario e histológicamente muestra aumento del número y el tamaño de los glomérulos sudoríparos ecrinos<sup>(3,4)</sup>.

#### Otros

Algunas variantes de nevus aún más raras con mínimas diferencias clinicopatológicas han sido descritas en la literatura tales como nevus del acrosiríngeo (cordones anastomóticos en la dermis superficial que contienen acrosiríngeos, se confunde con el siringofibroadenoma)<sup>(5,6)</sup>, comedónico de la palma (tapones córneos deprimidos en los ostiums), lineal con comedones (comedones superficiales con agregados dérmicos que semejan espiroadenomas)<sup>(7,8)</sup>, ostial poroqueratósico<sup>(9-12)</sup> (lamelas paraqueratósicas en los ostiums) y central (células névicas rodeando los tubos excretores ecrinos)<sup>(13,14)</sup>.

## HIDROCISTOMAS

### Apocrino (cistadenoma)

Es considerado una proliferación adenomatosa que se localiza preferentemente alrededor de la región periorbitaria en la cara y en el cuello, lejos de áreas donde clásicamente se encuentran las glándulas apocrinas, afectan por igual a ambos sexos, únicos o múltiples, son pequeños (> 1 cm), asintomáticos, pueden aumentar de tamaño o incluso desaparecer con los cambios de temperatura o en épocas frías; tienen un color azulado aunque pueden ser translúcidos o hiperpigmentados (Figura 2).<sup>4</sup>

Histológicamente lucen como una estructura quística que contiene sudor rodeada por un epitelio con dos hileras de células, una interna columnar de citoplasma claro tenuemente eosinofílico con núcleo basal, la cual ocasionalmente muestra secreción por decapitación y una hilera externa de células mioepiteliales alargadas (Figura 4).



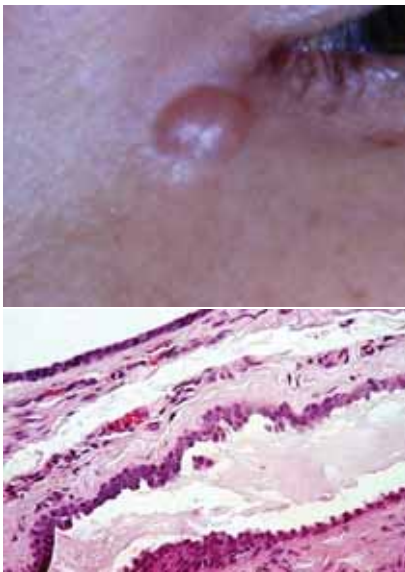


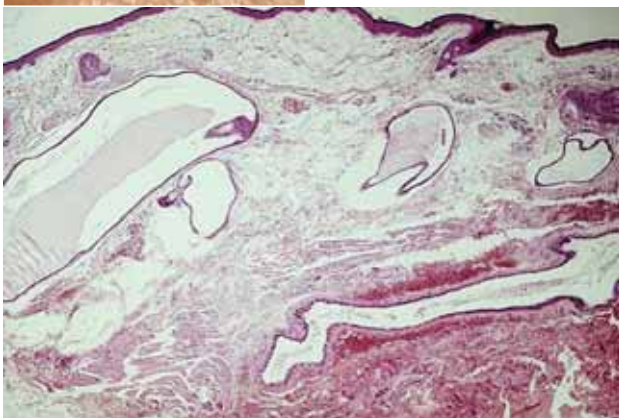
Figura 2. Hidrocistoma apocrino.

### Ecrino

No es aceptado por algunos autores. Tiene una imagen clínica idéntica pero histológicamente muestra un epitelio aplastado compuesto por dos hileras de células pequeñas, poliédricas con escaso citoplasma y color oscuro del núcleo sin secreción por decapitación y ocasionalmente mostrando zonas con una cutícula eosinofílica<sup>(15)</sup> (Figura 3).



Figura 3. Hidrocistoma ecrino.



### Hamartoma angiomatoso ecrino

Es una lesión extremadamente rara que se presenta en solitario y puede congregarse mucina, capilares sanguíneos dilatados y aun folículos pilosebáceos alrededor de las glándulas sudoríparas ecricas que están aumentadas de tamaño y de número<sup>(16-19)</sup>.

### NEOPLASIAS APOCRINAS

#### Adenoma y adenocarcinoma apocrinos

El adenoma apocrino ha sido descrito en axilas, mejillas y mamas; suele ser un nódulo recubierto por piel normal, bien circunscrito, que histológicamente tiene un patrón glandular tapizado por una capa de células de citoplasma eosinófilo que posee proyecciones citoplasmáticas (yemas) en la luz de la cavidad, no infiltra el tejido circundante y es bien delimitado con bordes lisos.

El adenocarcinoma apocrino, la contrapartida maligna del adenoma, también se localiza en las axilas y en la región anogenital y es una masa única, habitualmente multinodular exo-endofítica de hasta 9 cm de diámetro. La tumoración se extiende hasta la dermis reticular y profunda con estructuras glandulares que tienen áreas papilares y tubulares, otras sólidas formando cordones de células de citoplasma eosinófilo abundante granular o vacuolado, existe marcado pleomorfismo y mitosis en cantidad variable. Hay discreta tendencia a la infiltración y las células tumorales suelen ser PAS positivas resistentes a la digestión de la diastasa<sup>(20-29)</sup>.

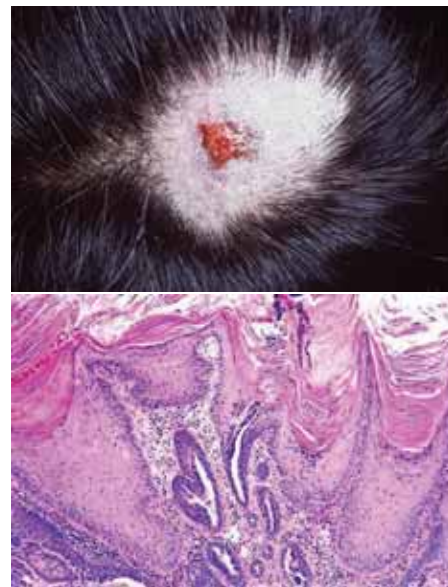


Figura 4. Adenoma tubular.



### Adenoma tubular apocrino

Prefiere las extremidades inferiores y el cuero cabelludo de mujeres de edad media; se manifiesta como un nódulo asintomático<sup>(28,30-32)</sup>, único, duro, hemisférico, bien circunscrito y puede medir hasta 6 cm; recubierto por una superficie lisa o verrugosa ocasionalmente erosionada. Su extirpación completa es seguida de curación total; su histología incluye lóbulos bien delimitados de estructuras tubulares bien diferenciados, acompañados de quistes con proyecciones papilares en su luz, hendiduras entre los agregados tumorales y el estroma, el que contiene escaso infiltrado inflamatorio (Figura 4).

### Hidradenoma papilífero

Ha sido preferentemente descrito en la vulva<sup>(33)</sup> y en la región perianal de mujeres entre los 20 y los 80 años de edad, como un nódulo solitario de 1 cm de diámetro en promedio, bien delimitado, no adherente, del color de la piel normal, ocasionalmente translúcido. Histológicamente presenta una cavidad con prolongaciones papilares irregulares que protruyen en la luz de espacios quísticos tapizados de epitelio columnar con células altas eosinófilas o pálidas, con proyecciones citoplasmáticas que tienen un patrón trabecular y/o arciforme<sup>(34-37)</sup> (Figura 5).

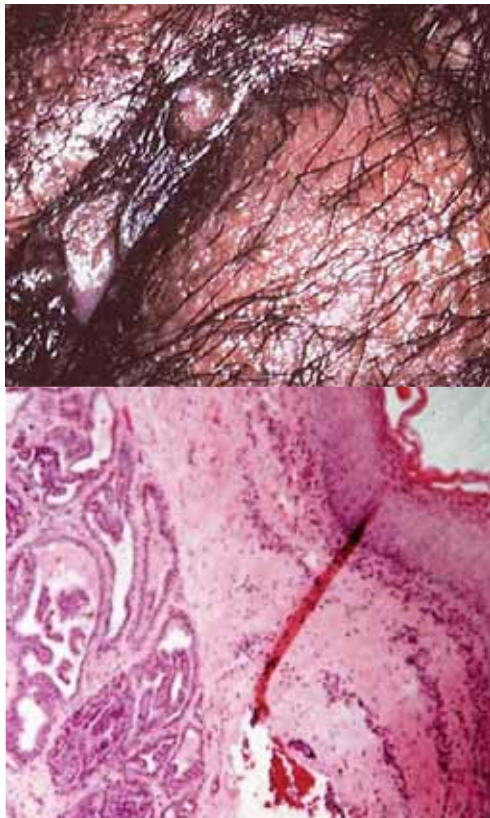


Figura 5. Hidradenoma papilífero.

### Siringocistadenoma papilífero

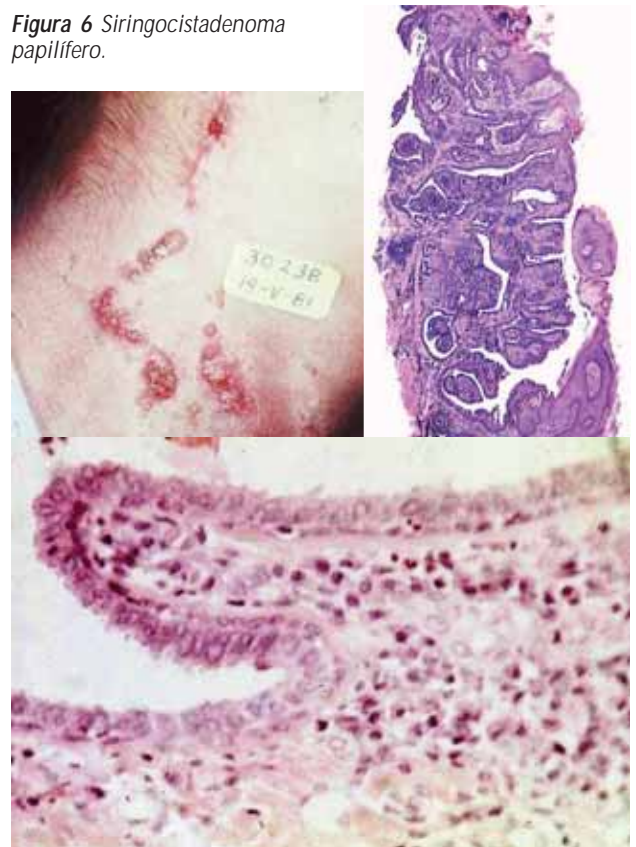
Esta neoplasia se localiza de preferencia en el cuero cabelludo, cuello y frente; generalmente aparece en la infancia como una lesión nodular eritematosa o una placa verrugosa de crecimiento lento que deja escapar un exudado seroso, provoca alopecia en cuero cabelludo, puede aparecer sobre un nevus verrugoso, es solitario<sup>(38-41)</sup>.

En la histología del siringocistadenoma papilífero se ven cavidades que se abren al exterior o a folículos pilosebáceos, tapizadas por un epitelio glandular doble que muestra secreción por decapitación<sup>(38)</sup>, pueden tener proyecciones papilares y el infiltrado denso es característicamente plasmocitario, existe discreto grado de pleomorfismo y algunas mitosis<sup>(42,43)</sup> (Figura 6).

### Tumor apocrino mixto

Al microscopio, se observan estructuras tubulares ramificadas delimitadas por epitelio apocrino con dos capas de células que pueden mostrar una diferenciación folículo-sebácea focal y el estroma suele ser fibroso, mixoide y condroide<sup>(4,45)</sup>.

Figura 6 Siringocistadenoma papilífero.







## Enfermedad de Paget extramamaria

Se presenta ordinariamente en región perineal o perianal, axila y conducto auditivo externo, generalmente en mujeres de edad avanzada, como placas de aspecto eccematoso o liquenificado acompañadas de intenso prurito y con zonas entremezcladas de hiperpigmentación y despigmentación<sup>(46)</sup>. La imagen histológica más frecuente se caracteriza por una hiperplasia epidérmica importante, con la presencia de células claras de citoplasma abundante cargado de mucina PAS positiva, localizadas sobre todo en la unión dermoepidérmica y en estratos inferiores del epitelio, algunas tienen forma de 'anillo de sello'. Con frecuencia, se nota la presencia de estas células en folículos pilosebáceos y en los conductos sudoríparos formando estructuras con luces glandulares. La dermis superficial suele tener un infiltrado inflamatorio denso en los casos crónicos. Algunos autores consideran que esta entidad tiene un real origen epidérmico<sup>(47-50)</sup>.

## Tumor apocrino mixto (siringoma condroide apocrino)

Como las anteriores neoplasias, se aprecia preferentemente en la cabeza de hombres de edad media, suele ser una lesión solitaria de superficie lisa con telangiectasias en su superficie que puede alcanzar los 3 cm de diámetro. Este tumor es controversial porque sería una variante de tumor mixto o siringoma condroide ecrino con un estroma fibroso, a veces condroide y mixoide que contiene estructuras tubulares ramificadas semejantes al ovillo secretor de la glándula sudorípara apocrina, con doble hilera de células y con ocasional secreción por decapitación. Las técnicas inmunohistoquímicas actuales aún no contribuyen con una clara diferenciación entre la naturaleza ecrina o apocrina de los tumores mixtos.

## TUMORES DE GLÁNDULAS SUDORÍPARAS MODIFICADAS

### Adenocarcinoma de Moll y tumores ceruminosos

Las glándulas de Moll, en los párpados, y las glándulas ceruminosas, en el conducto auditivo externo, son una modificación de glándulas apocrinas. Estas glándulas están en capacidad de generar tumoraciones que se pueden parecer a los adenomas apocrinos o inclusive a su contraparte maligna, los adenocarcinomas apocrinos. Clínicamente son muy pocos los casos descritos de adenocarcinoma de Moll e histológicamente algunos presentan acumulación de hierro intracelular y otros han sido confundidos con carcinomas sebáceos; los tumores ceruminosos ofrecen adicionalmente mucha dificultad de diagnóstico entre las variedades benignas y malignas.

## Adenoma papilar de pezón

También conocido como papilomatosis florida o adenomatosis erosiva, es una tumoración que clínicamente recuerda la enfermedad de Paget mamaria; su naturaleza es discutida pero parece provenir de los conductos galactóforos del pezón, afecta casi exclusivamente a mujeres<sup>(25)</sup>. Histológicamente, la tumoración a pesar de no estar encapsulada, es bien delimitada y contiene estructuras tubulares que muestran proyecciones papilares en cavidades de diferente tamaño. En ocasiones y en diferentes focos la tumoración está conectada con la epidermis la cual a veces forma parte de la proliferación sobre todo en los niveles superiores, el estroma suele ser rico en células plasmáticas. No se observan atipias histológicas.

Las glándulas anogenitales son similares a las glándulas mamarias de acuerdo a estudios recientes (1999) suelen tener secreción por decapitación y pueden producir tumores cuya diferenciación histológica con los apocrinos es muy difícil. El número de casos descritos es limitado y su aceptación completa aún es controversial.

## NEOPLASIAS ECRINAS

### Adenoma papilar ecrino

Fue descrito en 1977 y llama la atención por presentarse como un nódulo solitario, benigno, de crecimiento lento en las piernas de pacientes de raza negra. Parece ser la contrapartida ecrina del adenoma tubular apocrino. En los casos descritos no se ha reportado secreción por decapitación y la tumoración que es bien delimitada muestra estructuras tubulares que tienen dos tipos de células, una de ellas clara con abundante citoplasma y ocasionales proyecciones papilares a pequeños lúmenes (Figura 7). Las inmunoperoxidasas como la proteína S100 y citoqueratinas han resultado positivas.

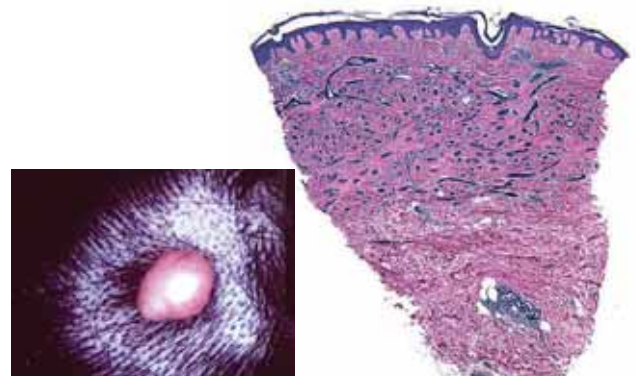


Figura 7. Adenoma papilar ecrino



### Adenoma papilar digital agresivo

Ha sido descrito recientemente y llama la atención por ser menor de 2 cm, tener aspecto quístico, localizarse exclusivamente en dedos de pies y manos o áreas adyacentes, con un comportamiento biológico agresivo generando frecuentes recidivas locales y metástasis pulmonares en la variedad maligna: el adenocarcinoma papilar digital agresivo. Histológicamente destaca la poca delimitación de la lesión que se puede extender hasta el tejido celular subcutáneo. El estroma fibroso de colágeno condensado tiene estructuras quísticas de mediano tamaño pero más grandes que las del adenoma papilar ecrino, conteniendo proyecciones papilares de epitelio, con dos o más hileras de células, algunas de citoplasma claro, acompañadas ocasionalmente de diferenciación escamosa focal. En ocasiones se ha reportado también un patrón cribiforme y mitosis esporádicas. La variante maligna muestra una tendencia marcada a la infiltración de tejidos adyacentes que incluyen hueso, con escasa diferenciación glandular, mucha atipia y mitosis atípicas. Los estudios de microscopía electrónica e inmunoperoxidasas apuntan a un origen o diferenciación ecrina.

### Siringomas

Son tumores muy frecuentes, de localización preferente en párpados de mujeres jóvenes, constituidos por pápulas recubiertas de piel normal que no sobrepasan los 6 mm. de diámetro, asintomáticos, pero que pueden aparecer también en antebrazos, abdomen y regiones genitales<sup>(51,52)</sup>. Una variante eruptiva ha sido descrita, al igual que formas diseminadas, únicas o lineales. Pueden ser más frecuentes en el síndrome de Down y a veces cambian de tamaño con la estación<sup>(53,54)</sup> (Figura 8). Histológicamente son bien delimitados, no sobrepasan la dermis reticular superior, tienen gran cantidad de túbulos sudoríparos compuestos por doble hilera de células, algunos de estos túbulos tienen una forma de 'coma'

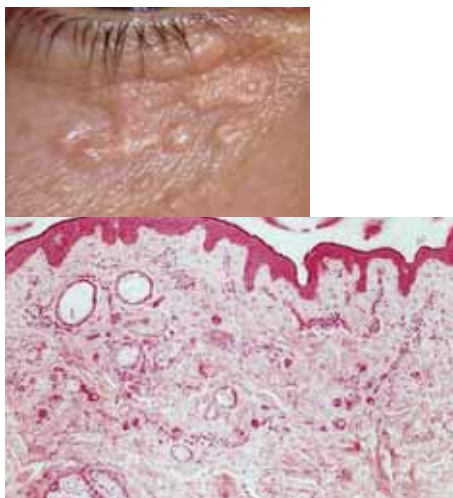


Figura 8.  
Siringomas.

y se encuentran inmersos en un estroma fibroso importante, ocasionalmente sólo se observan nidos o hileras de células basaloides (Figura 8).

La variedad de células claras es arquitecturalmente idéntica pero los agregados están formados de células claras de citoplasma abundante PAS positivo, se han descrito en asociación con diabetes mellitus. Las técnicas de inmunoperoxidasas apuntan a la región secretora de las glándulas ecrinas y se ha reportado la presencia de receptores hormonales para la progesterona. Se debe considerar la frecuente confusión con el carcinoma anexial microquístico.

### Carcinoma siringoide ecrino

Es la contrapartida maligna del siringoma. Suele tener una arquitectura parecida con agregados basaloides y tubulares con varias hileras de células atípicas las cuales forman estructuras tubulares que contiene material amorfo, el estroma es finamente fibrilar y se extienden hasta planos profundos, en la literatura hay muchos casos cuya histología se superpone y que han sido descritos con diferentes nombres<sup>(55-57)</sup>.

### Siringoma condroide (tumor mixto)

Es un nódulo asintomático poco frecuente, recubierto por piel sana ocasionalmente exulcerado que se localiza preferente en el cuero cabelludo y cuello. La característica histológica de este tumor dérmico bien delimitado es su estroma fibroso, mixoide y condroide en el cual se incluyen estructuras tubulares tapizadas con una doble hilera de células cúbicas con racimos sólidos irregulares o cordones de células redondas asociadas con islotes escamosos (Figura 9). Ocasionalmente se pueden ver áreas de calcificación. Algunas variantes de estructuras ductales pequeñas inmersas en estroma hialino han sido descritas. A pesar que los hallazgos inmunohistoquímicos señalan la naturaleza apocrina en la mayor parte de estas tumoraciones, en la actualidad se las considera de naturaleza ecrina en base a que las estructuras apocrinas visibles son en realidad resultado de una metaplasia posterior dentro de la tumoración<sup>(58-61)</sup>. Este hecho parece confirmarse con la microscopía electrónica.

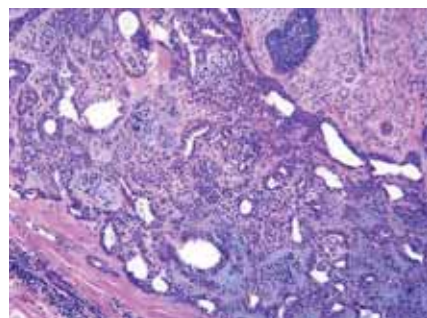


Figura 9  
Siringoma condroide.



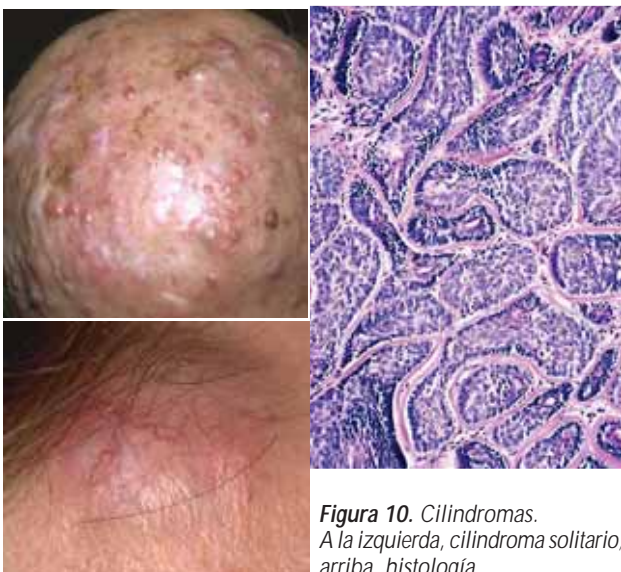


### Siringoma condroide maligno

Puede dar metástasis, pero con prolongados tiempos de sobrevida, prefiere las extremidades y el tronco, al contrario de la variedad benigna. Algunos tumores muestran áreas benignas asociadas, lo que evidencia la transformación. En la histología, por lo general, lesión lobulada con un componente mixomatoso o condroide de disposición central y áreas de cordones o nidos de células epiteliales discretamente atípicas pleomórficas—que ocasionalmente forman estructuras glandulares—en la periferie. Se ha reportado calcificaciones y mitosis atípicas<sup>(56-60)</sup>.

### Cilindroma

Puede presentarse en cualquier parte del cuerpo pero prefiere el cuero cabelludo, sobre todo en la variedad multinodular en turbante (tumor de Spiegler) que es de naturaleza hereditaria autosómica dominante (gen16 q12-q13). Están cubiertos por piel sana, brillante y suelen tener capilares en su superficie, son asintomáticos, firmes, más frecuentes en el sexo femenino, pudiendo alcanzar varios cm. de diámetro<sup>(62-64)</sup>. Se asocian a tricoepiteliomas, espiroadenomas y tumores de parótida. Su naturaleza ecrina o apocrina es controversial pero la mayor cantidad de evidencia apunta hacia la diferenciación ecrina. Al microscopio se notan agregados bien delimitados, redondeados, de bordes lisos y rodeados de una membrana eosinofílica gruesa, estos agregados se colocan como 'piezas de rompecabezas' y contienen dos variedades celulares, una pequeña externa de color basófilo intenso y otra de células más claras de citoplasma abundante que ocasionalmente rodean un material eosinofílico en grumos redondeados (Figura 10). El estroma es escaso, ocasionalmente estos tumores muestran áreas de diferenciación folículo-sebácea. El pronóstico es benigno.



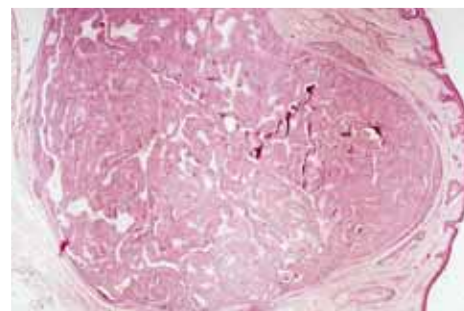
**Figura 10.** Cilindromas. A la izquierda, cilindroma solitario; arriba, histología.

### Cilindroma maligno (cilindrocarcinoma)

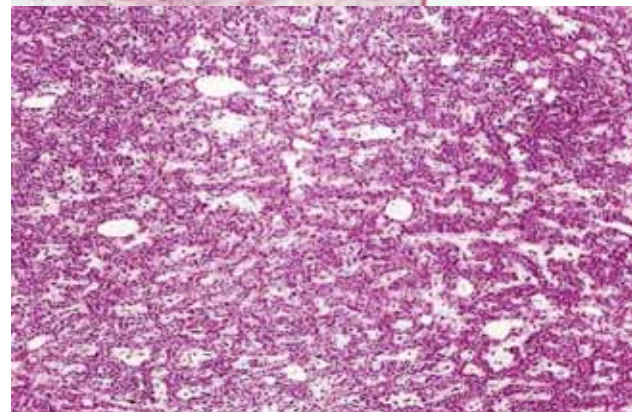
Es raro y crece a partir de un cilindroma múltiple, su agresividad local contrasta con su incapacidad de dar metástasis. Histológicamente tiene cordones epiteliales con atipias, mitosis, áreas de necrosis y pérdida de la membrana hialina, lo que aparentemente esta en relación con su agresividad<sup>(64)</sup>.

### Espiroadenoma ecrino

Prefiere la parte alta del tronco de adultos jóvenes; habitualmente solitarios, son pápulas, nódulos o placas, pero se han descrito casos múltiples y algunos nevoides lineales, en estas últimas variedades se presenta como nódulos profundos notoriamente dolorosos. En la histología, se observan nódulos redondeados, bien delimitados, de bordes lisos, que tienen un estroma marcadamente edematoso con notoria dilatación capilar perinodular. Los nódulos tienen dos tipos de células: una hilera periférica de células cuboidales más basófilas y otra interna de células más claras y con citoplasma más notorio. Estos dos tipos celulares forman cordones que se entremezclan y que ocasionalmente reproducen conductos sudoríparos, como sucede en el cilindroma (Figura 11). En niños tienen una manifestación histológica menos diferenciada y más inmadura que los puede confundir con otras neoplasias malignas mesenquimales<sup>(65)</sup>. Su pronóstico es benigno.



**Figura 11.** Espiroadenoma ecrino.







### Espiroadenoma maligno (espiroadenocarcinoma)

Se forma a partir de uno benigno<sup>(66,67)</sup> y clínicamente se manifiesta por el crecimiento rápido de un nódulo anteriormente estable; citológicamente son muy variables y pueden tener células redondeadas o fusiformes con áreas sarcomatosas, glandulares o escamosas, el diagnóstico es muy difícil cuando no hay un espiroadenoma en la vecindad. La capacidad metastásica es importante.

### Poroma ecрино

Es un tumor peculiar que Weedon lo incluye como parte de varios tumores cuya apariencia histológica es parecida, y se acepta que este grupo de tumores provienen de la parte intraepidérmica de la glándula sudorípara ecrina. El poroma ecрино es un nódulo solitario asintomático de las palmas o plantas de los pies, pero puede afectar cualquier área con glándulas sudoríparas ecrínas. Desde el punto de vista histológico se manifiesta como cordones anchos que se desprenden de la epidermis extendiéndose hasta la dermis<sup>(68)</sup>. La separación de estas áreas es muy clara estando la parte tumoral compuesta por abundantes células pequeñas basaloides ricas en glicógeno PAS positivas y ocasionales estructuras redondas que imitan a conductos sudoríparas (Figura 12).

### Poroma ecрино maligno (porocarcinoma)

Se localiza en extremidades<sup>(69)</sup>, suele ser polipoide, duro, ocasionalmente sangrante y generalmente no metastatiza, tiene la misma arquitectura que su contrapartida benigna pero las células basaloides son más grandes, tienen signos de atipia y ocasionales mitosis con la tendencia a necrosarse. Los agregados son más anchos y hay desorganización arquitectural<sup>(69,70)</sup> (Figura 13).

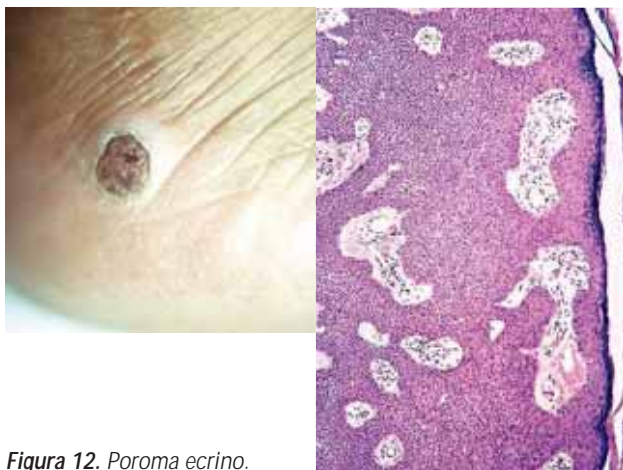


Figura 12. Poroma ecрино.

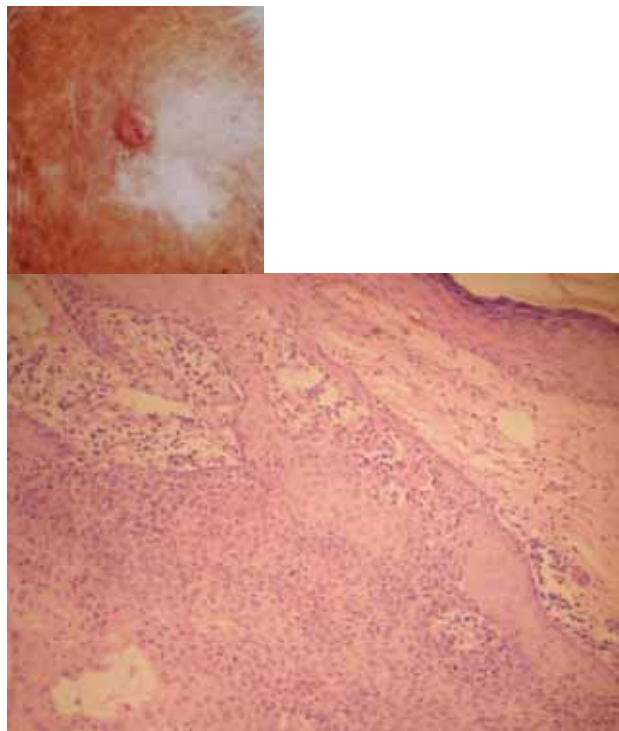


Figura 13. Porocarcinoma.

### Tumor ductal dérmico

Es considerado una variante del poroma<sup>(71,72)</sup> en la cual los agregados se localizan exclusivamente en la dermis pero la citología es la misma (Figura 14). Trabajos actuales han demostrado que después de realizar cortes seriados en los bloques de parafina en la mayor parte de estos tumores se puede observar su conexión con la epidermis suprayacente.

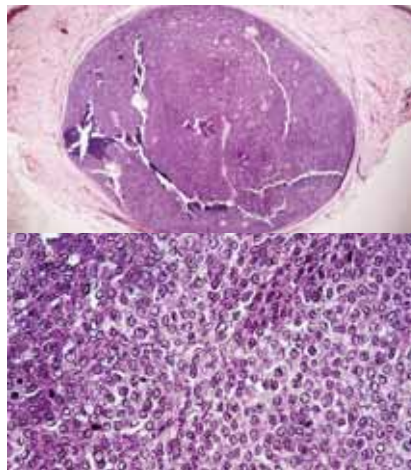


Figura 14. Tumor del conducto dérmico

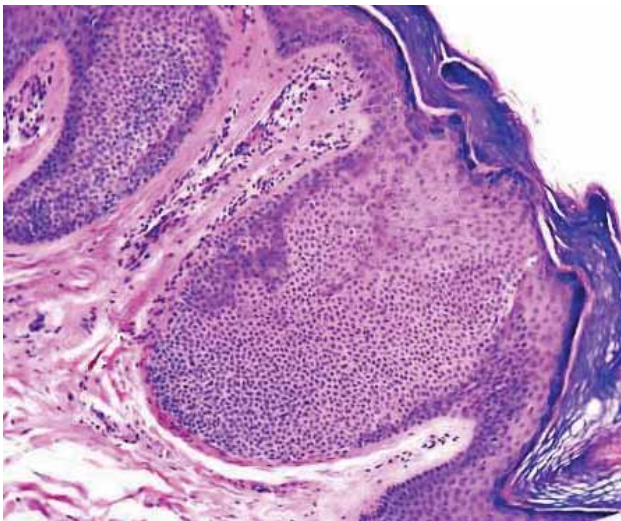


Figura 14. Hidroacantoma simplex.

### Hidroacantoma simplex

Es una variante intraepidérmica de poroma que se presenta como placas en extremidades de adultos, tiene nidos redondeados de células basaloides pequeñas en la epidermis, ocasionalmente acompañadas de estructuras ductales<sup>(73,74)</sup> (Figura 14). Esta tumoración puede confundirse con las queratosis seborreicas 'clonales'.

### Siringoacantoma

Sólo se diferenciaría del anterior en que tiene mayor acantosis epidérmica y más desorden en los agregados intraepiteliales de células basaloides intraepidérmicas.

### Siringofibroadenoma

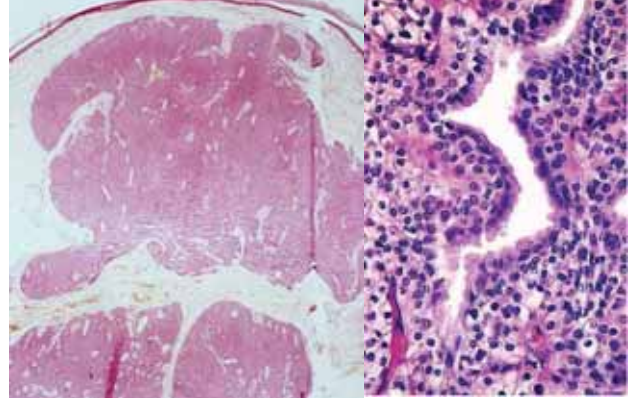
Es una lesión solitaria nodular y de gran tamaño en extremidades, que se caracteriza por tener prolongaciones epiteliales delgadas que se anastomosan entre sí, compuestas por células basaloides pequeñas, se notan formaciones ductales y un estroma fibroso rico en vasos sanguíneos<sup>(75)</sup>.

### Hidradenoma nodular (acrospiroma)

Es un tumor sólido, aislado que no tiene sitio anatómico de predilección, su tamaño es variable, histológicamente es lobulado, bien delimitado pero no encapsulado, puede extenderse hasta el subcutáneo y contiene células redondeadas o fusiformes, algunos tumores tiene células claras de mayor tamaño, las mitosis son frecuentes pero aparentemente no se relacionan con malignidad, el estroma es fibroso y hay dilatación capilar peritumoral<sup>(76)</sup>. Las masas pueden ser sólidas o quísticas. Con frecuencia se observan ductos dentro de los islotes tumorales (Figura 15).



Figura 15. Hidradenoma nodular.



### Hidradenocarcinoma (acrospiroma maligno)

Se presenta como un nódulo rosado en la cara y ha sido descrito hasta en infantes, tiene capacidad de metastatizar a hueso y pulmón. Al microscopio tiene bordes irregulares e infiltrantes, las células son claras y tiene vacuolas intracitoplasmáticas que remedan luces glandulares. Mitosis atípicas e islotes escamosos están presentes<sup>(77,78)</sup>.

## TUMORES DE HISTOLOGÍA ESPECIAL

### Carcinoma aneal microquístico

Tumor que afecta la cara y cuello de gente joven, se presenta como una placa indolente de crecimiento lento, especialmente en el labio superior. Histológicamente muestra su carácter invasivo al extenderse profundamente entre un estroma fibroso e inclusive muscular. Los agregados basaloides más superficiales son más diferenciados y pueden contener luces que semejan ductos (Figura 16). En las partes más profundas del tumor los cordones se transforman en hileras de células pequeñas algunas claras que muestran infiltración y diseminación perinerviosa, la diferenciación ecrina es característica<sup>(79)</sup>.

### Carcinoma polimorfo de glándulas sudoríparas

Recientemente descrito como nódulo solitario de gran tamaño, que tiene agresividad local y poca capacidad de dar metástasis, histológicamente, muestra zonas entremezcladas de diferentes patrones de diferenciación glandular, papilar, escamoso, ductal y a veces cilindromatoso<sup>(80)</sup>.



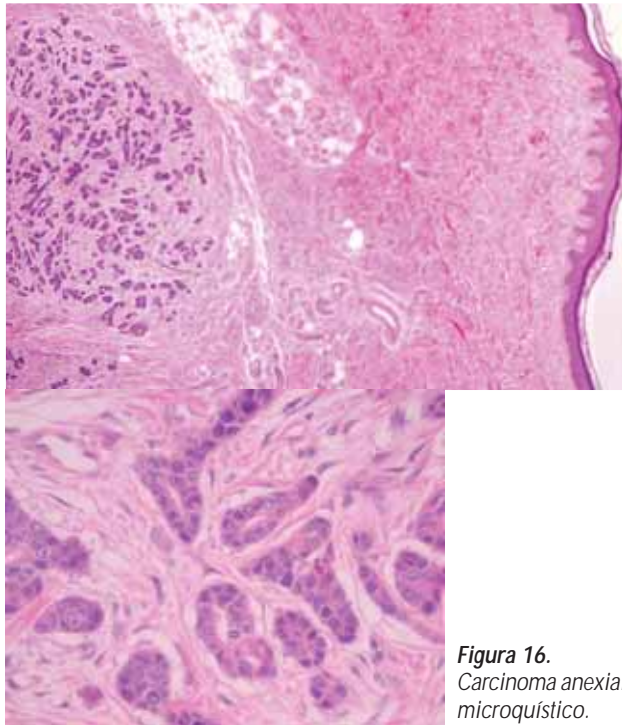


Figura 16.  
Carcinoma aneural  
microquístico.

### Carcinoma adenoide quístico

Tumor con una apariencia histológica que recuerda muy de cerca los tumores de glándulas salivales, tiene estructuras basaloides, algunas de aspecto cribiforme con gran cantidad de mucina, tiene invariablemente propagación perineural<sup>(81)</sup>.

### Carcinoma mucinoso

Crece lentamente y se localiza principalmente en la cara y en los párpados de individuos de mayor edad. Histológicamente, puede extenderse a tejidos muy profundos que incluyen la fascia y tiene grandes cantidades de mucina englobadas por cordones epiteliales y fibrovasculares, islotes de células basaloides son el sobrenadante de esta mucina, la mucina es PAS positiva y se ha identificado como sialomucina<sup>(82)</sup>. El tumor se puede confundir con tumores malignos de mama<sup>(79)</sup>.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Kim JH, Hur H, Lee CW, Kim YT. Apocrine Nevus. *J Am Acad Dermatol*. 1988;18:579-81.
2. Mori O, Hachisuka H, Sarai Y. Apocrine nevus. *Int J Dermatol*. 1993;32:448-9.
3. Neill JSA, Park HK. Apocrine nevus: Light microscopic, immunohistochemical and ultrastructural studies of a case. *J Cutan Pathol*. 1993;20:79-83.
4. Ruiz-de-Erenchum F, Vázquez-Doval FJ, Contreras-Mejuto F, Quintanilla E. Localized unilateral hiperhidrosis: Eccrine Nevus. *J Am Acad Dermatol*. 1992;27:115-6.
5. Weedon D. Eccrine syringofibroadenoma vs. acrosyringial nevus. *J Am Acad*

- Dermatol*. 1987;16:622-4
6. Weedon D, Lewis J. Acrosyringial Nevus. *J Cutan Pathol* 1977;4:166-8.
7. Marsden RA, Flemming K, Dauber RPR. Comedo nevus of the palm. A sweat duct nevus? *Br J Dermatol*. 1979;101:717-22.
8. Blanchard L, Hogde SJ, Owen LG. Linear eccrine nevus with comedos. *Arch Dermatol*. 1981;117:357-9.
9. Driban NE, Cavicchia JC. Porokeratotic eccrine ostial and dermal duct nevus. *J Cutan Pathol*. 1987;14:118-21.
10. Fernandez-Redondo V, Toribio J. Porokeratotic eccrine ostial and dermal duct nevus. *J Cutan Pathol*. 1988;15:393-5.
11. Stooft TJ, Starink TM, Nieboer C. Porokeratotic eccrine ostial and dermal duct nevus. Report of a case of adult onset. *J Am Acad Dermatol*. 1989;20:924-7.
12. Beer K, Medenicka M. Solitary truncal porokeratotic eccrine ostial and dermal duct nevus in a sixty-year old man. *Int J Dermatol*. 1996;35:124-5.
13. Mishima Y. Eccrine-centered nevus. *Arch Dermatol*. 1973;107:59-61.
14. Hollander A. Eccrine-centered nevus. *Arch Dermatol*. 1973;108:177-9
15. Mihara M. Chondroid syringoma associated with hidrocystoma-like changes. Possible differentiation into eccrine gland. A histologic immunohistochemical and electron microscopic study. *J Cutan Pathol*. 1989;16:281-6.
16. Sanmartin O, Botella R, Alegre V, et al. Congenital eccrine angiomatous hamartoma. *Am Dermatopathol*. 1992;14:161-4.
17. Smith VC, Montesinos E, Revert A et al. Eccrine angiomatous hamartoma: report of three patients. *Pediatr Dermatol*. 1996;13:139-42
18. Gabrielsen T, Elgio K, Sommerschild H. Eccrine Angiomatous Hamartoma of the finger leading to amputation. *Clin Exp Dermatol*. 1991;16:44-15
19. Sulica RL, Kao GF, Sulica VI, Penneys NS. Eccrine angiomatous hamartoma (nevus): immunohistochemical findings and review of the literature. *J Cutan Pathol*. 1994;21:71-5.
20. Warkel RL, Helwig EB. Apocrine gland adenoma and adenocarcinoma of the axillae. *Arch Dermatol*. 1978;114:198-203.
21. Okun MR, Finn R, Blumenthal G. Apocrine adenoma vs apocrine carcinoma. *J Am Acad Dermatol*. 1980;2:322-6.
22. De Potter CR, Cuvelier CA, Roels HJ. Apocrine adenoma presenting as gynecomastia in a 14 years old boy. *Histopatology*. 1988;13:697-9.
23. Weigand DA, Burgdorf WHC. Perianal apocrine gland adenoma. *Arch Dermatol*. 1980;116:1051-3.
24. Van der Putte SCJ, Van Gorp LHM. Adenocarcinoma of the mammary-like glands of the vulva. *J Cutan Pathol*. 1994;21:157-63.
25. Yoshida A, Kodama Y, Hatanaka S, et al. Apocrine adenocarcinoma of bilateral axillae. *Acta Pathol Jpn*. 1991;41:927-32.
26. Dhawan SS, Nanda VS, Grekin S, Ranbinovitz HS. Apocrine adenocarcinoma: case report and review of the literature. *J Dermatol Surg Oncol*. 1990;16:468-70.
27. Nishikawa Y, Tokusashi Y, Saito Y, et al. A case of apocrine adenocarcinoma associated with hamartomatous apocrine gland hyperplasia of both axillae. *Am J Surg Pathol*. 1994;18:832-6.
28. Toribio J, Zulaica A, Peteiro C. Tubular apocrine adenoma. *J Cutan Pathol*. 1987;14:114-7.
29. Burket JM, Zelickson AS. Tubular apocrine adenoma with perineural invasion. *J Acad Dermatol*. 1984;11:639-42.
30. Tellechea O, Reis JP, Marquez C, Baptista AP. Tubular apocrine adenoma with eccrine and apocrine immunophenotypes or papillary tubular adenoma? *Am J Dermatopathol*. 1995;17:499-505.
31. Fox SB, Cotton DWK. Tubular apocrine adenoma and papillary eccrine adenoma. Entities or unity? *Am J Dermatopathol*. 1992;14:149-54.
32. Umberto P, Winkelmann RK. Tubular apocrine adenoma. *J Cutan Pathol*. 1976;3:75-87.
33. Woodworth H, Dockerty MB, Wilson RD, Pratt JH. Papillary Hidradenoma of the vulva: a clinico-pathologic study of 69 cases. *Am J Obstet Gynecol*. 1971;110:501-8.
34. Santa Cruz DJ, Prioleau PG, Smith ME. Hidradenoma papilliferum of the eyelid. *Arch Dermatol*. 1981;117:55-6.
35. Nissim F, Gzernobilsky B, Ostfeld E. Hidradenoma papilliferum of the external auditory canal. *J Laringol Otol*. 1981;95:843-8.
36. Brownstein MH, Phelps RG, Magnin PH. Papillary adenoma of the nipple: analysis of the fifteen new cases. *J Am Acad Dermatol*. 1986;12:707-15.
37. Ashimoto K. Hidradenoma papilliferum. An Electron microscopic study.



- Acta Derm Venerol.* 1973;53:22-30.
38. Premalatha S, Rao NR, Yesudia P, et al. Segmental syringocystadenoma papilliferum. *Int J Dermatol.* 1985;24:520-1.
  39. Rostan SE, Waller JD. Siringocistadenoma papilliferum in an unusual location. Report of a case. *Arch Dermatol.* 1976;112:835-6.
  40. Abanmi A, Joshi RK, Atukorala D, Okla R. Siringocistadenoma papillifero mimicking basal cell carcinoma. *J Am Acad Dermatol.* 1994;30:127-8.
  41. Skelton HG III, Smith KJ, Young D, Lupton GP. Condyloma Acuminatum associated with syringocystadenoma papilliferum. *Am J Dermatopathol.* 1994;16:628-30.
  42. Contreras F, Rodriguez-Peralto JL, Palacios J, et al. Verrucous carcinoma of the skin associated with syringadenoma papilliferum: a case report. *J Cutan Pathol.* 1987;14:238-41.
  43. Vanatta PR, Bangert JL. Syringocystadenoma papilliferum. A plasmacytotropic tumor. *Am J Surg Pathol.* 1985;9:678-83.
  44. Requena L, Sanchez Yus E. Apocrine type of cutaneous mixed tumor with follicular and sebaceous differentiation. *Am J Dermatopathol.* 1992;14:186-94.
  45. Hassab-El-Naby HM, Tam S. Mixed tumors of the skin. A histological and immunohistochemical study. *Am J Dermatopathol.* 1989;11:413-28.
  46. Mazoujian G, Pinkus GS. Extramammary Paget's disease-evidence for apocrine origin. *Am J Surg Pathol.* 1984;4:43-50.
  47. Martin VG, Pelletiere EB. Paget's disease in an adolescent arising in a supernumerary nipple. *J Cutan Pathol.* 1994;21:283-6.
  48. Kakinuma H. A case of extramammary Paget's disease with the pigmented macules as the sole manifestation. *Br J Dermatol.* 1994;130:102-5.
  49. Nisago N. A unique case of extramammary Paget's disease: Derivation for eccrine porocarcinoma? *Am J Dermatopathol.* 1992;14:553-9.
  50. Yamamura T. Ultrastructural study of extramammary Paget's disease-histologically showing transition from Bowemoid pattern to Paget's disease pattern. *Br J Dermatol.* 1993;128:189-93.
  51. Yung CW, Soltani K, Bernstein JE. Unilateral linear nevoidal syringoma. *J Am Acad Dermatol.* 1981;4:412-6.
  52. Port M, Farmer ER. Syringoma of the ankle. *J Am Acad Dermatol.* 1984;10:291-3.
  53. Urban CD, Cannon JR. Eruptive syringomas in Down's syndrome. *Arch Dermatol.* 1981;117:374-5.
  54. Lee AY, Kawashima M. Generalized eruptive syringoma. *J Am Acad Dermatol.* 1991;25:570-1.
  55. Alessi E, Caputo L. Syringomatous carcinoma of the scalp presenting as a slowly enlarging patch of alopecia. *Am J Dermatopathol.* 1993;15:503-5.
  56. Evans AT, Parham DM. Metastasizing eccrine syringomatous carcinoma. *Histopathology.* 1995;26:185-7.
  57. Moy RL, Rivkin JE. Syringoid eccrine carcinoma. *J Am Acad Dermatol.* 1991;24:864-7.
  58. Hirsch P. Chondroid syringoma: mixed tumor of the skin, salivary gland type. *Arch Dermatol.* 1961;84:835-47.
  59. Barreto CA. Intraosseous chondroid syringoma of the hallux. *J Am Acad Dermatol.* 1994;30:374-8.
  60. Redondo C, Rocamora A. Malignant mixed tumor of skin. Malignant chondroid syringoma. *Cancer.* 1982;49:1690-6.
  61. Argenyi ZB, Balogh K. Collagenous spherulosis in chondroid syringoma. *J Cutan Pathol.* 1989;26:293-5.
  62. Crain RC, Helwig EB. Dermal cylindroma (dermal eccrine syringoma). *Am J Clin Pathol.* 1961;35:504-15.
  63. Martinez W, Yebra T, Arnald F, et al. Multiple linear cylindroma. *J Am Acad Dermatol.* 1992;26:821-4.
  64. Vernon HJ, Olsen EA, Vollmer RT. Autosomal dominant multiple syringoma associated with solitary lung cylindroma. *J Am Acad Dermatol.* 1988;19:397-400.
  65. Goette DK, Mc Connell MA, Fowler VR. Cylindroma and eccrine spiradenoma coexistent in the same lesion. *Arch Dermatol.* 1982;118:273-4.
  66. Argenyi ZB, Nguye AV, Balogh K, et al. Malignant eccrine spiradenoma: a clinicopathologic study. *Am J Dermatopathol.* 1992;14:381-90.
  67. Biernat W, Wozniak L. Spiradenocarcinoma: a clinicopathologic and immunohistochemical study of three cases. *Am J Dermatopathol.* 1994;26:377-82.
  68. Ogino A. Linear eccrine poroma. *Arch Dermatol.* 1976;112:841-4.
  69. Tarkham II, Domingo J. Metastasizing eccrine porocarcinoma developing in a sebaceous nevus of Jadassohn. Report of a case. *Arch Dermatol.* 1985;121:413-5.
  70. Gschnait F, Horn F, Lindlbauer R, Sponer D. Eccrine porocarcinoma. *J Cutan Pathol.* 1980;7:349-53.
  71. Ishikawa K. Dermal duct tumor. *Australas J Dermatol.* 1976;17:30-2.
  72. Hu C-H, Marquez AS, Winckelmann RK. Dermal duct tumor. A histochemical and electron microscopic study. *Arch Dermatol.* 1978;114:1659-64.
  73. Zina AM, Bundino S, Pippione MG. Pigmented hidroacantoma simplex with porocarcinoma: light and electron microscopy study of a case. *J Cutan Pathol.* 1982;9:104-112.
  74. Bardash H. Hidroacanthoma simplex with in situ porocarcinoma. A case suggesting malignant transformation. *J Cutan Pathol.* 1968;5:236-48.
  75. Aloï FG, Torre C. Hidrotic ectodermal dysplasia with diffuse eccrine syringofibroadenomatosis. *Arch Dermatol.* 1989;125:15-7.
  76. Mehregan AH, Marufi M, Medenica M. Eccrine syringofibroadenoma (Mascara). Report of two cases. *J Am Acad Dermatol.* 1985;13:433-6.
  77. Hernandez-Perez E, Cestoni-Parducci R. Nodular hidradenoma and hidradenocarcinoma. *J Am Acad Dermatol.* 1985;12:15-20.
  78. Roth MJ, Stern JB, Hijazi Y et al. Oncocytic nodular hidradenoma. *Am J Dermatopathol.* 1996;18:314-6.
  79. Nakhleh RE, Swanson PE, Wick MR. Cutaneous adnexal carcinoma with divergent differentiation. *Am J Dermatopathol.* 1990;12:325-34.
  80. Berg JW, Mc Divitt RW. Pathologic of sweat gland carcinoma. *Pathol Annu.* 1968;3:123-44.
  81. Bergman R, Lichtig C, Moscona RA, Friedam-Birmbaum R. A comparative immunohistochemical study of adenoid cystic carcinoma of the skin and salivary glands. *Am J Dermatopathol.* 1991;13:162-8.
  82. Headington JT. Primary mucinous carcinoma of skin. Histochemistry and electron microscopy. *Cancer.* 1977;39:1055-63.

# SARCOMA DE KAPOSI CLÁSICO

## *Classic Kaposi's Sarcoma*

María del Carmen Fuertes-Anaya\*

### RESUMEN

El sarcoma de Kaposi es una neoplasia vascular no dolorosa, que compromete la piel y órganos internos. Ha sido clasificada en cuatro grupos: clásico, endémico (africano), relacionado con el tratamiento inmunosupresor y epidémico (asociado al sida). El sarcoma de Kaposi clásico es mayormente observado en personas de edad avanzada inmunocompetentes, de ascendencia judía o mediterránea, y está localizado usualmente en la piel de las extremidades inferiores, en forma de máculas de color rojo-azulado. Con el tiempo las lesiones se incrementa en número, tamaño y color. En este artículo se hace una revisión actualizada del sarcoma de Kaposi clásico.

**Palabras clave:** Sarcoma; Sarcoma de Kaposi; Sarcoma de Kaposi clásico.

*Dermatol Peru. 2005;15(3):222-228*

### ABSTRACT

Kaposi's sarcoma (KS) is an indolent vascular neoplasm involving skin and intern organs. This disease has been classified in four groups: classic, endemic (African), immunosuppression-associated and epidemic (Aids-related). Classic KS is mostly observed in immune competent elderly men of Mediterranean or Jewish ascendance. It is usually located in the skin of the lower extremities as a bluish-red macule. After a time, the lesion increase in number, size and color. In this article, it's made a complete review about classic KS.

**Keywords:** Sarcoma; Kaposi's sarcoma; Classic Kaposi's sarcoma.

### INTRODUCCIÓN

El sarcoma de Kaposi (SK) fue descrito por primera vez, en 1872, por el dermatólogo austro-húngaro Moritz Kaposi<sup>(1)</sup>. Antiguamente el SK era un tumor poco frecuente hasta la aparición del síndrome de inmunodeficiencia adquirida (sida) donde aumentó su frecuencia y adquirió una real importancia debido a la gran morbilidad y mortalidad producida.

El sarcoma de Kaposi clásico (SKC) es una entidad que afecta predominantemente a individuos del sexo masculino, edad avanzada y por lo general tiene un curso indolente<sup>(2)</sup>.

El mayor número de casos se observa en varones del este europeo, o del mediterráneo, descendientes de judíos. Se presentan lesiones en extremidades inferiores<sup>(3)</sup>. Su preponderancia en ciertas poblaciones sugiere una predisposición genética<sup>(4)</sup>.

El propósito de este artículo es revisar todos los aportes sobre los distintos aspectos del SKC con la finalidad de actualizar nuestros conocimientos sobre esta variante un poco olvidada a consecuencia del impacto epidemiológico que ha supuesto la infección por el VIH.

### EPIDEMIOLOGÍA

La distribución mundial del SKC es muy variable. Está presente en poblaciones de la región del Mediterráneo con una alta incidencia entre judíos askenazíes, italianos y griegos<sup>(3,5-8)</sup>. En un estudio realizado en Italia se evaluaron los porcentajes de incidencia del SKC durante el período de 1985-1998 y se evidenció la amplia variación dentro del país en ambos

Médico Dermatólogo. Clínica El Golf  
carmenfuertes@hotmail.com

Fecha de recepción: 19 de julio de 2005  
Fecha de aceptación: 25 de octubre de 2005





géneros<sup>(9)</sup>. Se confirmaron los anteriores reportes del sur de Italia, Cerdeña (isla en el mar Mediterráneo)<sup>(10-12)</sup> que demostraban que la incidencia era cuatro veces mayor comparada con el norte<sup>(13)</sup> y el centro de Italia. Las razones para tales variaciones no están aún bien entendidas. La población de Cerdeña es genéticamente muy homogénea. La alta incidencia y el aspecto genético de esta población han estimulado investigaciones sobre el posible rol de factores genéticos en la patogénesis del SKC.

En el Perú, Mohanna y col.<sup>(14)</sup>, describieron una incidencia de 2,54/10 000 pacientes atendidos en el Instituto de Enfermedades Neoplásicas (INEN) durante un período de 48 años (1946-2004). La incidencia es bastante alta comparada con otros estudios, a pesar de que la afección en muchos casos puede no ser diagnosticada ni reportada, especialmente en áreas de estrato socioeconómico bajo. Por otro lado, esta incidencia estuvo basada en los casos confirmados por histología, pudiendo disminuir aún más este dato.

Esta enfermedad suele presentarse comúnmente entre los 50 y 70 años de edad, pero puede presentarse de la tercera a la novena década de vida<sup>(8)</sup>. Es sumamente raro observar SKC en niños, sólo 30 casos reportados a nivel mundial en los últimos 50 años<sup>(14)</sup>. Es más frecuente en hombres que en mujeres en una relación de 2:1 a 3:1<sup>(8,14,15)</sup>.

Aunque se han descrito casos familiares (dos o más miembros afectados), éstos son muy infrecuentes<sup>(8,14,16-18)</sup>. La rareza de SKC familiar puede ser por que los individuos infectados por el virus del herpes humano tipo 8 (VHH-8) o herpes virus asociado a sarcoma de Kaposi (KSHV) tienen un bajo riesgo de desarrollar la enfermedad.

## ETIOPATOGENIA

Varios estudios epidemiológicos sugerían que el sarcoma de Kaposi (SK) pudiera tener una etiología infecciosa, involucrándose desde entonces, diferentes agentes infecciosos como el citomegalovirus (CMV), el papilomavirus humano 16 (PVH-16), el herpesvirus humano 6, VIH entre otros<sup>(19-24)</sup>, hasta que en 1994 Chang y col.<sup>(25)</sup> descubrieron el VHH-8 o KSHV (el último herpesvirus descrito) en biopsias de SK. Este virus fue identificado mediante análisis de diferencia representacional donde se observaron secuencias de ADN del virus, presentes en las lesiones tumorales de SK. Desde entonces varios estudios han confirmado la presencia del VHH-8 en todas las formas del SK, sugiriendo un rol central del virus en el desarrollo de esta enfermedad, así como ser el principal factor causal en todas ellas<sup>(26-28)</sup>; sin embargo, otros factores como la inmunosupresión, ambientales y epidemiológicos cumplen también un rol en el desarrollo de esta enfermedad.

El VHH-8 es un virus de la familia de los herpesviridae, subfamilia gamaherpesvirinae y del género Rhadinovirus. Este es el único Rhadinovirus conocido en el ser humano. Este virus oncógeno también está asociado a linfoma de cavidades<sup>(29)</sup>, enfermedad de Castleman<sup>(30)</sup> y presente en lesiones cutáneas de pacientes sometidos a trasplantes<sup>(31)</sup>, por lo que su aparición no está asociada específicamente al SK.

Además, la secuencia de ADN del VHH-8 ha sido detectada en mieloma múltiple<sup>(32)</sup>, pacientes inmunosuprimidos con glomerulonefritis<sup>(33)</sup>, pénfigo vulgar<sup>(34)</sup>, micosis fungoide<sup>(35)</sup>, cáncer de piel<sup>(36)</sup>, sarcoidosis<sup>(37)</sup>, angiosarcoma e hiperplasia angioliñofoidea<sup>(38)</sup>. El VHH-8 no es un virus ubicuo. En la población adulta, la seroprevalencia global del virus varía de menos del 5% en la mayoría de los países occidentales (Estados Unidos y Europa del Norte) y en el Sudeste de Asia, a más del 50% en África Central y del Este, mientras que es de 10 a 20% en los países de la cuenca Mediterránea (Italia, Grecia), en América del Sur y en África occidental<sup>(39)</sup>.

En América del Sur, los estudios de seroprevalencia realizados en la población general y en donadores de sangre demostraron un bajo porcentaje, mientras que en la población indígena los porcentajes de seroprevalencia fueron altos<sup>(40)</sup>. En los indígenas del Brasil, que tuvieron una prevalencia alta (53%), no se han reportado casos de SK. Este hallazgo puede sugerirnos que algunos cofactores pueden ser necesarios para el desarrollo del SK o que pueda ser causado por una predisposición genética<sup>(40)</sup>.

Los datos epidemiológicos de seroprevalencia se basan en la detección de anticuerpos contra el virus VHH-8 (anti VHH8) por medio de la inmunofluorescencia indirecta (IFI), Elisa, inmunoperoxidasa y Western Blot. Los anticuerpos detectados pueden ser dirigidos contra los antígenos de latencia, en primer lugar se encuentra el antígeno nuclear asociado a la latencia – LANA-1 (ORF73) y contra los antígenos líticos (proteína de la cápside (ORF65), glicoproteína de la membrana K8, etc). Por otro lado, la detección del ADN viral por PCR en el suero, plasma, etc., son de menor interés para los estudios epidemiológicos por ser de baja sensibilidad<sup>(39)</sup>.

Los modos de infección parecen ser diferentes entre las áreas de baja y alta incidencia. En los países de baja incidencia, la mayoría de individuos infectados por el VHH-8 es de hombres homosexuales, en los que la transmisión del virus es por vía sexual<sup>(41,42)</sup>, a diferencia de lo descrito en las áreas altamente endémicas como África Central y del Sur, donde la transmisión del VHH-8 ocurre principalmente de madre a niño y entre hermanos<sup>(43,44)</sup>. La transmisión heterosexual permanece baja<sup>(45)</sup>; así como la transmisión por productos sanguíneos<sup>(46,47)</sup>. La saliva parece jugar un rol principal en la transmisión viral y puede ser el reservorio para el VHH-8<sup>(48)</sup>. Guttman-Yassky y col.<sup>(49)</sup> realizaron un estudio sobre la ruta de transmisión del VHH-8 en pacientes israelíes con SKC y



sus parientes de primer grado (cónyuge, hijo o hermanos), donde sugieren una ruta de transmisión del virus predominantemente en forma horizontal no sexual.

Se han realizado estudios sobre el genotipo del virus y se han reportado 6 subtipos principales, basados sobre el gen K1 altamente variable<sup>(50)</sup>. Estos subtipos están correlacionados muy fuertemente con los antecedentes geográficos y étnicos. Los subtipos A y C son encontrados en Europa, Estados Unidos y Australia y los subtipos B y A5, principalmente en África y Guyana Francesa. El subtipo C predomina en Asia; es descrito en habitantes aborígenes de la margen del Pacífico, incluyendo Taiwan, Japón y Australia. El subtipo E ha sido encontrado entre la población indígena del Brasil y la región amazónica del Ecuador y el subtipo N, sólo en África del Sur<sup>(14)</sup>.

Se han realizado varios estudios sobre el posible rol de factores genéticos en la patogenia del SKC. Se ha pensado en ellos debido a la alta incidencia de HLA DR-5 en los pacientes portadores de SK<sup>(2)</sup>. Contu y col.<sup>(51)</sup> reportaron en un pequeño número de casos, una asociación positiva con el HLA DR-5 y asociación negativa con el HLA DR-3 en Cerdeña (alta incidencia de SKC). Masala y col.<sup>(4)</sup> describieron una fuerte asociación positiva con el alelo DQB1\*0604 y DRB1\*1104, siendo éste último el más importante alelo asociado con el SKC. Además es notable la fuerte asociación negativa con B58, donde éste pudiera representar el más importante factor protector contra el SKC en la población de Cerdeña. Esta demostración de asociación negativa fue realizada por que la población estudiada era genéticamente homogénea. Estos resultados sustentan la hipótesis de una predisposición genética al SKC.

Actualmente, el desarrollo del SK se considera un proceso de varias etapas, que implican factores celulares y virales, los cuales incluyen la infección de la célula fusiforme por el VHH-8 y la producción de varias citoquinas, quimoquinas y factores angiogénicos<sup>(52)</sup>. Estas moléculas son producidas por las células inflamatorias (monocito/macrófago, linfocitos infiltrados, linfocitos infectados por VIH-1) y/o por las células fusiformes. Entre las citoquinas inflamatorias tenemos, IFN-gama, FNT- $\alpha$  y  $\beta$ , IL-1, IL-6, GM-CSF, factores angiogénicos ( $\beta$ -FGF, VEGF, PDGF) y quimoquinas (MCP-1, IL-8)<sup>(53,54)</sup>. Las células lesionales del SK expresan varios receptores de quimoquinas (CCR1, CCR2, CXCR4 y CXCR3), algunas de los cuales nos pueden ayudar a explicar la predilección por la piel<sup>(55)</sup>. Además, se sugiere al hierro como un importante cofactor en la patogenia del SK<sup>(56,57)</sup>. Los datos epidemiológicos que sustentan esta idea se basan en la observación de que esta patología aparece en zonas geográficas con barro volcánico rica en óxido de hierro. Asimismo, la mutación genética de la hemocromatosis hereditaria- HFE C2822Y, ha demostrado ser un importante factor de riesgo

para SK-relacionado a sida<sup>(55)</sup>. Sin embargo, Simonart y col.<sup>(58)</sup> describieron en un paciente la progresión del SKC posterior a la inyección intralesional de desferrioxamina (quelante de hierro). Este aumento de lesiones fue dentro del área de difusión del fármaco, por lo que se amerita posteriores estudios sobre el rol del hierro en la patogenia del SK. Las metaloproteinasas de la matriz (MMP) son una familia de proteinasas dependientes de zinc y están asociadas con la tumorigénesis del SK. Naranatt y col.<sup>(59)</sup> demostraron que el VVH-8 induce a MMP-1 y en menor grado a TIMP-1 (inhibidor tisular de las metaloproteinasas).

El hallazgo de que algunas células tumorales pueden permanecer en un estado atrófico, aún en las lesiones aparentemente regresionadas en forma completa, nos sugiere que ellas tienen un potencial de recurrencia<sup>(55)</sup>.

## CUADRO CLÍNICO

El SKC suele comenzar en las porciones distales de los miembros inferiores (tobillos y la región plantar) y se extiende centripéticamente de forma muy lenta en la mayoría de los casos (Figura 1). Usualmente se manifiesta en forma de mácula eritematoviolácea y a medida que éstas envejecen adquieren un color parduzco, pudiendo presentar una superficie verrucosa e hiperqueratótica (Figura 1). Estas máculas pueden coalescer y formar grandes placas, mientras que algunas lesiones aisladas pueden crecer y progresar a formas tumorales habitualmente dolorosas, ulcerándose con traumatismos leves, lo que conlleva a una infección sobreagregada<sup>(60)</sup>.

La consistencia de las lesiones también varía con la duración de la enfermedad siendo al inicio blandas al tacto y posteriormente duras y sólidas. Al inicio, las lesiones comprometen



**Figura 1.** Arriba: sarcoma de Kaposi clásico. Abajo: superficie verrucosa e hiperqueratótica



ten un solo lado, luego se convierten en bilaterales y posteriormente adoptan un patrón ´multifocal´.

Mohanna y col.<sup>(40)</sup> describen que el SKC en la mayor parte de América del Sur tiene una presentación clínica muy similar, pero no idéntica, a lo descrito en los pacientes con SKC en la región Mediterránea; pero los casos de SKC descritos en Colombia se asemejan a lo observado en las comunidades africanas.

En las formas de larga evolución puede observarse un edema secundario por estasis venosa y obstrucción linfática, ésto debido a los factores de crecimiento endotelial, a diferencia del SK asociado a sida en que el edema se presenta en etapas más tempranas<sup>(61)</sup>. Inicialmente el edema es unilateral, blando, pero posteriormente puede comprometer ambas extremidades, ser severo y convertirse en una tumefacción fibrótica dura de las extremidades pudiendo limitar la marcha.

Se ha observado una forma micronodular que imita a un hemangioma capilar, en una mujer caucásica de 51 años, VIH negativa<sup>(62)</sup>.

Además de la piel, el SKC puede comprometer la cavidad oral y el resto del tracto gastrointestinal<sup>(1,2)</sup>. Es raro el compromiso visceral, observándose en un 10% de casos<sup>(28)</sup>. La evolución del SKC gastrointestinal es generalmente asintomática, siendo su hallazgo realizado durante la necropsia. En algunos casos puede describirse hemorragia digestiva, SK con compromiso gastrointestinal y enteropatía perdedora de proteínas<sup>(63)</sup> u obstrucción intestinal<sup>(64,65)</sup>. Otros órganos afectados en menor proporción son pulmón, corazón, médula ósea, ganglios linfáticos<sup>(6)</sup> y pene<sup>(66-68)</sup>. Los casos que afectan riñón, cerebro y testículos son de muy mal pronóstico. No presentan lesión cutánea el 3% de casos con afección visceral<sup>(2)</sup>.

El SKC presenta una variante agresiva, si bien esto es raro, tiene una gran relevancia debido a sus características evolutivas que están vinculadas a una gran morbilidad y mortalidad. Alrededor de un tercio de los casos puede acompañarse de otras neoplasias principalmente linfoproliferativas<sup>(69,70)</sup>.

Un nuevo sistema de estadiaje fue propuesto para SKC para facilitar la decisión terapéutica, que la divide en cuatro estadios: I) máculo-nodular, cuando las lesiones están localizadas en la parte inferior de las extremidades; II) infiltrativo, cuando el sarcoma de Kaposi, implica áreas extensas de los miembros inferiores; III) florido, para las lesiones exuberantes, frecuentemente ulceradas que comprometen uno o más miembros y IV) diseminado, cuando el sarcoma de Kaposi, se extiende a otros sitios cutáneos además de los miembros. La progresión de la enfermedad fue catalogada adicionalmente como A: lenta y B: rápida (definida como un incremento en el número o área total de lesiones en 3 meses). También fueron consideradas, las complicaciones (ulceración, linfedema o dolor) así como el compromiso visceral<sup>(71)</sup>.

## HISTOGÉNESIS

El origen linfático del sarcoma de Kaposi ha sido confirmado por estudios de inmunohistoquímica usando D2-40, un nuevo anticuerpo monoclonal contra el epítipo sialoglicoproteína que está presente en el endotelio linfático<sup>(72,73)</sup>.

Otra evidencia de que las células fusiformes se originan del endotelio linfático es el estudio realizado por Carroll y col.<sup>(74)</sup>, donde observan que la expresión de varios genes específicos del endotelio linfático, que incluye VEGFR3, podoplanina, LYVE-1 y Prox-1 estuvieron aumentados significativamente en las células endoteliales de la microvasculatura dermal luego de la infección por el VHH-8.

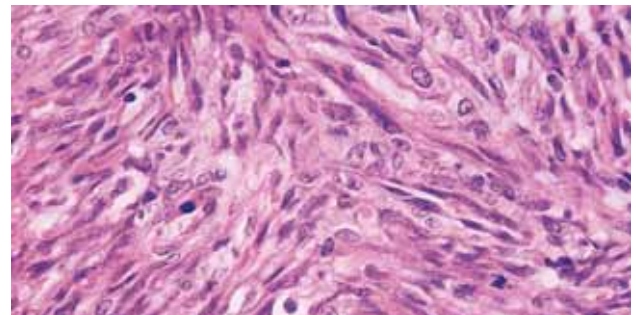
## DIAGNÓSTICO PATOLÓGICO

### Histopatología

A pesar de las importantes diferencias clínicas y epidemiológicas entre los 4 grupos de SK, desde el aspecto anatómico-patológico son muy similares<sup>(27,75)</sup>.

El estadio temprano de parche se caracteriza por la presencia de espacios vasculares de paredes delgadas angulosas, irregulares, en forma de hendidura en la dermis. Estos son más numerosos y las células endoteliales son más grandes, pudiendo protruir hacia el lumen, sin ser atípicos. Además se observa un infiltrado inflamatorio mononuclear variable, compuesto por linfocitos, células plasmáticas y algunos macrófagos. Frecuentemente están presentes los glóbulos rojos y gránulos de hemosiderina, que usualmente están extravasados entre las células fusiformes.

En las lesiones tardías nodulares, las células que predominan son las células fusiformes, representando el rasgo histopatológico más prominente en el estadio nodular del SK. Una histología intermedia frecuentemente se observa en las lesiones tipo placa. Los cordones de células fusiformes se extienden irregularmente en varias direcciones. Así, en un con-



**Figura 2.** Proliferación de células fusiformes asociada con la inflamación y la neoangiogénesis.





texto general, la proliferación de las células fusiformes (consideradas las células tumorales del SK) está asociada con la inflamación y la neoangiogénesis<sup>(39,75)</sup>. (Figura 2).

### Inmunohistoquímica

Actualmente, la inmunohistoquímica es una técnica accesible y es usada rutinariamente para localizar al virus VHH-8 en las lesiones del SK. El anticuerpo monoclonal usado más frecuentemente está dirigido contra el antígeno nuclear asociado a la latencia (LANA-1, ORF 73)<sup>(55,75)</sup>. La tinción positiva es encontrada en la gran mayoría de las células fusiformes en el estadio nodular tardío. Vale la pena señalar que en las lesiones del estadio temprano de parche, la expresión LANA-1 es siempre encontrada en las células fusiformes que están formando las paredes de los vasos angulosos irregulares en forma de hendidura (neoangiogénesis de los vasos linfáticos). En el estadio en placa, el LANA-1 se expresa en las células fusiformes que forman las paredes de los vasos dilatados y en las células fusiformes infiltrantes<sup>(76)</sup>.

Debido a que existen una fuerte asociación entre el VHH-8 y SK, la positividad anti LANA-1 ha demostrado ser una útil herramienta diagnóstica para ayudarnos a diferenciar SK de las formas similares al SK<sup>(77)</sup>. Además, los valores del LANA-1 son marcadores para el diagnóstico temprano en las lesiones del SK<sup>(78)</sup>. Sólo una pequeña fracción de las células fusiformes, expresan marcadores de la replicación lítica del VHH-8.

Martin y col.<sup>(79)</sup> observaron que el ganciclovir reduce significativamente el riesgo de padecer SK en una cohorte de pacientes con sida, lo que sugiere fuertemente un importante rol de la replicación lítica en el desarrollo del SK.

### Reacción en cadena de polimerasa (PCR)

La mayoría de estudios iniciales que detectaban el ADN del VHH-8 en las lesiones de SK fue realizada mediante la reacción en cadena de polimerasa (PCR) y la hibridación *in situ*<sup>(80-83)</sup>. Se sabe que el VHH-8 puede ser detectado en más del 95% de las lesiones de SK clásico, endémico, asociado al sida, usando ADN extraído de tejidos frescos, congelados o incluidos en parafina<sup>(75)</sup>.

### Hibridación *in situ*

La hibridación *in situ* puede ser usada para localizar las células específicas (células endoteliales y fusiformes) donde se halla el VHH-8 en las lesiones de sarcoma de Kaposi y evaluar la expresión de los genes virales, cuando los anticuerpos a los genes de interés no están disponibles. Actualmente, esta siendo reemplazado por los métodos de inmunohistoquímica<sup>(75)</sup>.

## TRATAMIENTO

El tratamiento para SKC está basado en el estadio, sitio y dimensiones de la lesión, además de la progresión de la enfermedad.

Se han usado múltiples modalidades de tratamiento para el SKC. En caso de lesiones únicas o aisladas se puede usar crioterapia, electrocauterización, curetaje, láser, terapia intraleisional y exéresis quirúrgica<sup>(2,14,84,85)</sup>. La exéresis quirúrgica puede ser beneficiosa en algunos pacientes con lesiones pequeñas y superficiales, pero puede haber recidiva local. Cuando las lesiones son múltiples, la radioterapia local es la más adecuada<sup>(2,86)</sup>.

La terapia sistémica fue proporcionada con éxito para los estadios III y IV (florido y diseminado) y para el estadio II sólo en el caso que el crecimiento fuera rápido (IIB) o se acompañe de complicaciones<sup>(71)</sup>. La quimioterapia sistémica alcanza un relativo buen control de las lesiones. Entre los fármacos utilizados se encuentran la vimblastina, bleomicina y etopósido<sup>(2,87-89)</sup>. Otro fármaco aprobado por la FDA como terapia sistémica es el interferón alfa, con sus efectos antineoplásico, inmunomodulador y antiviral<sup>(2,90-92)</sup>.

La quimioterapia liposomal constituye una terapéutica menos tóxica que la sistémica. Los fármacos liposomales incluyen a las antraciclinas: doxorubicina y daunorubicina (versiones encapsuladas). La capsulación liposomal aumenta drásticamente la vida media del fármaco y resulta en mayores concentraciones del fármaco en los tumores, lo que a su vez disminuye teóricamente los efectos adversos en los órganos no afectados<sup>(93-95)</sup>.

También se tiene al paclitaxel, un agente quimioterapéutico con actividad antiangiogénica, que es bien tolerado y ofrece un buen porcentaje de respuesta (49%-71%)<sup>(90,96)</sup>.

Otros tratamientos son los derivados del ácido retinoico: ácido 9-cis-retinoico (alitretinoína) por vía oral<sup>(97)</sup> y en forma tópica –alitretinoína en gel– que debe aplicarse dos veces al día, en general es bien tolerada y el principal efecto secundario es una irritación cutánea de las lesiones<sup>(98,99)</sup>.

Por otro lado, Clifford y col.<sup>(100)</sup> observaron la rápida progresión de un paciente con SKC después de recibir rituximab (anticuerpo monoclonal contra el antígeno CD20 de las células B) para el tratamiento de su anemia hemolítica autoinmune.

Finalmente, se está realizando estudios de terapia génica utilizando citoquinas antiangiogénicas o TIMP que han demostrado *in vitro* inhibir efectivamente la angiogénesis relacionada al sarcoma de Kaposi<sup>(55)</sup>.

Tener un mejor conocimiento del mecanismo de transmisión y la patogénesis nos permitirá la prevención de la infección y el desarrollo de una terapia curativa.



## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Kaposi M. Idiopathisches multiples pigmentsarkom der hant. *Arch Derm Syph.* 1872;4:265.
- Cancela B, Álvarez V. Sarcoma de Kaposi clásico. *Rev Cent Dermatol Pascua.* 2000;9:6-10.
- Brenner B, Weissmann-Brenner A, Rakowsky E, et al. Classical Kaposi sarcoma: prognostic factor analysis of 248 patients. *Cancer.* 2002; 95:1982-7.
- Masala MV, Carcassi C, Cottoni F, et al. Classic Kaposi's sarcoma in Sardinia: HLA positive and negative associations. *Int J Dermatol.* 2005; 44:743-5.
- Wahman A, Melnick SL, Rhame FS, et al. The epidemiology of classic, African and immunosuppressed Kaposi's sarcoma. *Epidemiol Rev.* 1991; 13:178-99.
- Stratigos JD, Potouridov I, Katoulis AC. Classic Kaposi's sarcoma in Greece: a clinic-epidemiological profile. *Int J Dermatol.* 1997;36:735-40.
- Iscovich J, Boffetta P, Brennan P. Classic Kaposi's sarcoma in Arabs living in Israel, 1970-93: a population-based incidence study. *Int J Cancer.* 1998;77:319-21.
- Digiiovanna IJ, Safai B. Kaposi's sarcoma: a retrospective study of 90 cases with particular emphasis on the familial occurrence, ethnic background and prevalence of other diseases. *Am J Med.* 1981;71:779-82.
- Dal Maso L, Poessel J, Ascoli V, et al. Classic Kaposi's sarcoma in Italy, 1985-1998. *Br J Cancer.* 2005;92:188-93.
- Atzori L, Fadda D, Ferrelli C, et al. Classical Kaposi's sarcoma in Southern Sardinia, Italy. *Br J Cancer.* 2004;91:1261-2.
- Santarelli R, De Marco R, Masala MV, et al. Direct correlation between human herpesvirus-8 seroprevalence and classic Kaposi's sarcoma incidence in Northern Sardinia. *J Med Virol.* 2001;65:368-72.
- Cottoni F, De Marco R, Montesu MA. Classical Kaposi's sarcoma in north-east Sardinia: an overview from 1977 to 1991. *Br J Cancer.* 1996;72: 1132-3.
- Ascoli V, Zanbon P, Manno D, et al. Variability in the incidence of classic Kaposi's sarcoma in the Veneto region, Northern Italy. *Tumori.* 2003; 89:122-4.
- Mohanna S, Ferrufino J, Sanchez J, et al. Epidemiological and clinical characteristic of Classic Kaposi's sarcoma in Peru. *J Am Acad Dermatol.* 2005;53:435-41.
- Lim Tw, Lee MH, Park JG, et al. Classic Kaposi sarcoma presenting as rapidly growing nodules. *Cutis.* 2001;68:50-2.
- Zeligman I. Kaposi's sarcoma in a father and son. *Bull John Hopkins Hosp.* 1960;107:208
- Gutma-Yassky E, Cohen A, Kra-Oz Z, et al. Familial clustering of classic Kaposi's sarcoma. *J Infect Dis.* 2004;189:2023-6.
- Cottoni F, Masia IM, Masala MV, et al. Familial Kaposi's sarcoma: case reports and review of the literature. *Acta Derm Venereol.* 1996;76:59-61.
- Drew WL, Conant MA, Miner RC, et al. Cytomegalovirus and Kaposi's sarcoma in young homosexual men. *Lancet.* 1982;2:125-7.
- Huang YQ, Li JJ, Rush MG, et al. HPV-16 related DNA sequences in Kaposi's sarcoma. *Lancet.* 1992;339:515-8.
- Bovenzi P, Mirandola P, Secchiero P, et al. Human herpesvirus 6 (variant A) in Kaposi's sarcoma. *Lancet.* 1993;341:1288-9.
- Vogel J, Hinrichs SH, Reynolds RK, et al. The HIV tat gene induces dermal lesions resembling Kaposi's sarcoma in transgenic mice. *Nature.* 1988; 335:606-11.
- Wang RY, Shih JW, Weiss SH, et al. *Mycoplasma penetrans* infection in male homosexuals with AIDS: high seroprevalence and association with Kaposi's sarcoma. *Clin Infect Dis.* 1993;17:724-9.
- Zucker-Franklin D, Huang YQ, Grusky GE, et al. Kaposi's sarcoma in a human immunodeficiency virus-negative patient with asymptomatic human T lymphotropic virus type I infection. *J Infect Dis.* 1993;167:987-9.
- Chang Y, Cesarman E, Pessiu MS, et al. Identification of new herpesvirus-like DNA sequences in AIDS-associated Kaposi's sarcoma. *Science.* 1994; 266:1865-9.
- Moore PS, Boshoff C, Weiss RA, et al. Molecular mimicry of human cytokine and cytokine response pathway genes by KSHV. *Science.* 1995;274:1739-44.
- Antman K, Chang Y. Kaposi's sarcoma. *N Engl J Med.* 2000;342:1027-38.
- Iscovich J, Boffetta P, Franceschi S, et al. Classic Kaposi's sarcoma. *Cancer.* 2000;88:500-17.
- Cesarman E, Chang Y, Moore PS, et al. Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus-like DNA sequences in AIDS-related body-cavity-based lymphomas. *N Engl J Med.* 1995;332:1186-91.
- Gessain A, Sudaka A, Briere J, et al. Kaposi's sarcoma-associated herpes-like virus (human herpesvirus type 8) DNA sequences in multicentric Castelman's disease: is there any relevant association in non-human immunodeficiency virus infected patients? *Blood.* 1996;87:414-6.
- Rady PL, Yen A, Rollefson JL, et al. Herpesvirus-like DNA sequences in non-Kaposi's sarcoma skin lesions of transplant patients. *Lancet.* 1995; 345:1339-40.
- Rettig MB, Ma HJ, Vessico RA, et al. Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus infection of bone marrow dendritic cells from multiple myeloma patients. *Science.* 1997;276:1851-4.
- Noel JC, Hermans P, Andre J, et al. Herpesvirus-like DNA sequences and Kaposi's sarcoma: relationship with epidemiology, clinical spectrum and histological features. *Cancer.* 1996;77:2132-6.
- Memar OM, Raddy PL, Goldblum RM, et al. Human herpesvirus 8 DNA sequences in blistering skin from patients with pemphigus. *Arch Dermatol.* 1997;133:1247-51.
- Uccini S, Sirianni MC, Vincenzi L, et al. Kaposi's sarcoma cells express the macrophage-associated antigen mannose receptor and develop in peripheral blood cultures of Kaposi's sarcoma patients. *Am J Pathol.* 1997; 150:929-38
- Boshoff C, Talbot S, Kennedy M, et al. HHV-8 and skin cancers in immunosuppressed patients. *Lancet.* 1996;347:338-9.
- Di Alberti L, Piatelli A, Artese L, et al. Human herpesvirus 8 variants in sarcoid tissues. *Lancet.* 1997;350:1655-61.
- Gyulai R, Kemeny L, Kiss M, et al. Herpesvirus-like DNA sequence in angiosarcoma in a patient without HIV infection. *N Engl J Med.* 1996; 334:540-1.
- Plancoulaine S, Gessani A. Epidemiological aspect of human herpesvirus 8 infection and of Kaposi's sarcoma. *Med Mal Infect.* 2005;35:314-21.
- Mohanna S, Maco V, Bravo F, et al. Epidemiology and clinical characteristic of classic Kaposi's sarcoma, seroprevalence and variants of human herpesvirus 8 in South America: A critical review of an old disease. *Inter Infect Dis.* 2005;9:239-50.
- Cannon MJ, Laney AS, Pellett PE. Human herpesvirus 8: current issues. *Clin Infect Dis.* 2003;37:82-7
- Martin JN, Ganem DE, Osmond DH, et al. Sexual transmission and the natural history of human herpesvirus 8 infection. *N Engl J Med.* 1998; 338:948-54.
- Bourboullia D, Whitby D, Boshoff C, et al. Serologic evidence for mother to child transmission of Kaposi's sarcoma-associated Herpesvirus infection. *JAMA.* 1998;280:31-2.
- Plancoulaine S, Abel L, Van Beveren M, et al. Human Herpesvirus 8 transmission from mother to child and between siblings in an endemic population. *Lancet.* 2000;356:1062-5.
- Janier M, Agbalika F, de La Salmoniere P, et al. Human herpesvirus 8 seroprevalence in STD clinic in Paris: a study of 512 patients. *Sex Transm Dis.* 2002; 29:698-702.
- Martin JN. Diagnosis and epidemiology of human herpesvirus 8 infection. *Semin Hematol.* 2003;40:133-42.
- Dukers NH, Rezza G. Human herpesvirus 8 epidemiology: What we do and do not know. *AIDS* 2003;17:1717-30.
- Coluzzi M, Calabro ML, Manno D, et al. HHV-8 transmission via saliva to soothe blood-sucking arthropod bites. *Br J Cancer.* 2004;91:998-9.
- Guttman-Yassky E, Kra-Oz Z, Dubnov J, et al. Infection with Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus among families of patients with classic Kaposi's sarcoma. *Arch Dermatol.* 2005;141:1429-34.
- Meng YX, Sata T, Stamey FR, et al. Molecular characterization of strains of human herpesvirus 8 from Japan, Argentina and Kuwait. *J Gen Virol.* 2001;82:399-506.
- Contu L, Cerimele D, Pintus A, et al. HLA and Kaposi's sarcoma in Sardinia. *Tissue Antigens.* 1984;23:240-5.
- Bubman D, Cesarman E. Pathogenesis of Kaposi's sarcoma. *Hematol Oncol Clin N Am.* 2003;17:717-45.





53. Ensoli B, Sgadari C, Barillari G, et al. *Biology of Kaposi's sarcoma*. *Eur J Cancer*. 2001; 37:1251-69.
54. Sgadari C, Monini P, Barillari G, Ensoli B. Use of HIV protease inhibitors to block Kaposi's sarcoma and tumor growth. *Lancet Oncol*. 2003;4:537-47.
55. Pantanowitz L, Dezube BJ. Advances in the pathobiology and treatment of Kaposi's sarcoma. *Curr Opin Oncol*. 2004;16:443-9.
56. Simonart T, De Dobbeleer G, Stallenberg B: Classic Kaposi's sarcoma of the palm in an metallurgist: role of iron filings in its development? *Br J Dermatol*. 2003;148:1061-3.
57. Simonart T. Iron: a target for the management of Kaposi's sarcoma? *BMC Cancer*. 2004;4:1.
58. Simonart T, Boelaert JR, van Vooren JP. Enhancement of classic Kaposi's sarcoma grow after intralesional injections of desferrioxamine. *Dermatology*. 2002;204:290-2.
59. Naranatt PP, Krishnan HH, Svojanovsky SR, et al. Host gene induction and transcriptional reprogramming in Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus (KSHV/HHV-8)-infected endothelial, fibroblast, and B cells: insights into modulation events early during infection. *Cancer Res*. 2004, 64:72-84.
60. Perniciaro C, Gross D, White J, Adrian R. Familial Kaposi's sarcoma. *Cutis*. 1996;57:220-2.
61. Whitte M, Stunz M, Witte C. Kaposi's sarcoma: A lymphologic perspective. *Int J Dermatol*. 1989;28:561-8.
62. Kempf W, Cathomas G, Burg G, et al. Micronodular Kaposi's sarcoma – a new variant of classic- sporadic Kaposi's sarcoma. *Dermatology*. 2004; 208:255-8.
63. Novis Bh, King H, Bank S. Kaposi's sarcoma presenting with diarrhea and protein-losing enteropathy. *Gastroenterology*. 1974;67:996-1000.
64. Mohanna S, Sanchez J, Ferrufino JC, y col. Sarcoma de Kaposi clásico en yeyuno: reporte del caso. *Rev Gastroenterol Peru*. 2005;25:285-7.
65. Biggs BA, Crowe SM, Lucas CR, et al. AIDS related Kaposi's sarcoma presenting as ulcerative colitis and complicated by toxic megacolon. *Gut*. 1987; 28:1302-6.
66. Micali G, Nasca MR, De Pasquale R, Innocenzi D. Primary classic Kaposi's sarcoma of the penis: Report of a case and review. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2003;17:320-3.
67. Pacifico A, Piccolo D, Fagnoli MC, et al. Kaposi's sarcoma of the glans penis in an immunocompetent patient. *Eur J Dermatol*. 2003;13:582-3.
68. Mohanna S, Sanchez J, Ferrufino JC, y col. Sarcoma de Kaposi clásico en pene: reporte de 2 casos. *Folia Dermatol Peru*. 2004;15:183-5.
69. Fossati S, Boneschi V, Ferruci S, et al. Human immunodeficiency virus-negative Kaposi's sarcoma and lymphoproliferative disorders. *Cancer*. 1999;85:1611-5.
70. Safai B, Mike V, Giraldo G. Association of Kaposi's sarcoma with second primary malignancies. *Cancer*. 1980;45:1472-9.
71. Brambilla L, Boneschi V, Taglioni M, et al. Staging of classic Kaposi's sarcoma: a useful tool for therapeutic choices. *Eur J Dermatol*. 2003;13:83-6.
72. Kahn HJ, Baily D, Marks A: Monoclonal antibody D2-40, a new marker of lymphatic endothelium, reacts with Kaposi's sarcoma and a subset of angiosarcoma. *Mod Pathol*. 2002;15:434-40.
73. Pantanowitz L, Tahan SR, Dezube BJ, et al. Dendritic, endothelial and lymphatic cell markers in Kaposi's sarcoma. *Mol Pathol*. 2004;17:97A.
74. Carroll PA, Brazeu E, Lagunoff M. Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus infection of blood endothelial cells induces lymphatic differentiation. *Virology*. 2004;328:7-18.
75. Bubman D, Cesarman E. Pathogenesis of Kaposi's sarcoma. *Hematol Oncol Clin N Am*. 2003;17:717-45.
76. Dupin N, Fisher C, Kellam P, et al. Distribution of human herpesvirus-8 latently infected cells in Kaposi's sarcoma, multicentric Castleman's disease and primary effusion lymphoma. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1999; 96: 4546-51.
77. Audard V, Lok C, Trabattoni M, et al. Misleading Kaposi's sarcoma: usefulness of anti HHV-8. Immunostaining (French) *Ann Pathol*. 2003; 23:345-8.
78. Hbid O, Belloul L, Fagali N, et al. Kaposi's sarcoma in Morocco: A pathological study with immunostaining for human herpesvirus-8 LNA-1. *Pathology* 2005;37:288-95.
79. Martin D F, Kuppermann B D, Wolitz R A, et al. Oral ganciclovir for patients with cytomegalovirus retinitis treated with a ganciclovir implant. Roche Ganciclovir Study Group. *N Engl J Med*. 1999;340:1063-70.
80. Boshoff C, Schulz TF, Kennedy MM, et al. Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus infects endothelial and spindle cells. *Nat Med*. 1995;1:1274-8.
81. Li JJ, Huang YQ, Cockerell CJ, et al. Localization of human herpes-like virus type 8 in vascular endothelial cells and perivascular spindle-shaped cells of Kaposi's sarcoma lesions by in situ hybridization. *Am J Pathol*. 1996;148:1741-8.
82. Reed JA, Nador RG, Spaulding D, et al. Demonstration of Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus cyclin D homolog in cutaneous Kaposi's sarcoma by colorimetric in situ hybridization using a catalyzed signal amplification system. *Blood*. 1988;91:3825-32.
83. Pan L, Milligan L, Michaeli J, et al. Polymerase reaction detection of Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus – optimized protocols and their application to myeloma. *J Mol Diagn*. 2001;3:32-8.
84. Leão JC, Caterino-de-Araújo A, Porter S, et al. Human herpesvirus (HHV-8) and the etiopathogenesis of Kaposi's sarcoma. *Rev Hosp Clin Fac Med S Paulo*. 2002;57:175-86.
85. Mora Morillas I. Sarcoma de Kaposi. *An Med Interna (Madrid)*. 2003; 20:167-9.
86. Stein ME, Lakier R, Kuten A, et al. Radiation therapy in endemic (African) Kaposi's sarcoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1993;27:1181-4.
87. Turk HM, Buyukberber S, Camci C, et al. Chemotherapy of disseminated cutaneous classic Kaposi's sarcoma with Vinblastine. *J Dermatol*. 2002; 29:657-60.
88. Zidan J, Robenstein W, Abzah A, et al. Treatment of Kaposi's sarcoma with Vinblastine in patient with disseminated dermal disease. *Isr Med Assoc J*. 2001;3:251-3
89. Jang HS, Cha JH, Oh CK, et al. A case of classic Kaposi's sarcoma with multiple organ involvement. *J Dermatol*. 2000;27:740-4.
90. Landau H, Poiesz B, Dube S, et al. Classic Kaposi's sarcoma associated Human herpesvirus 8 infection in a 13-year-old male: A case report. *Clin Cancer Res*. 2001;7:2263-8.
91. Tur E, Brenner S. Classic Kaposi's sarcoma: Low-dose Interferon alpha treatment. *Dermatology*. 1998;197:37-42.
92. Hautschild A, Petres-Dunsche C. Intralesional treatment of classic Kaposi's sarcoma with interferon alpha. *Hautarzt*. 1992;43:789-91.
93. Cheung TW. AIDS-related Kaposi's sarcoma: a phase II study of liposomal doxorubicin. The TLC D-99 Study Group. *Clin Cancer Res*. 1999; 5: 3432-7.
94. Avilés JA, Recarte C, Pastor L, y col. Características del sarcoma de Kaposi. Estudio retrospectivo en un hospital de Tercer Nivel. *An Med Interna (Madrid)*. 2003;20:170-4.
95. Gottlieb JJ, Washneki K, Chachova A, et al. Treatment of Classic Kaposi's sarcoma with liposomal encapsulated doxorubicin. *Lancet*. 1997; 350:1363-4.
96. Tur E, Brenner S. Treatment of Kaposi's sarcoma. *Arch Dermatol*. 1996; 132:327-31.
97. Somos S. Immunomodulatory treatment with low-dose interferon-alpha and oral retinoic acid in lymphangioma-like Kaposi's sarcoma. *Anticancer Res*. 2000;20(1B):541-5.
98. Morganroth GS. Topical 0,1% alitretinoin gel for classic Kaposi sarcoma. *Arch Dermatol*. 2002;138:542-3.
99. Walmsley S. Treatment of AIDS-related cutaneous Kaposi's sarcoma with topical alitretinoin (9-cis retinoic acid) gel. Panretin Gel North American study Group. *J AIDS*. 1999;22:235-46.
100. Clifford K, Demierre MF. Progression of classic Kaposi's sarcoma with rituximab. *J Am Acad Dermatol*. 2005;53:155-7.

# CÁNCER DE PULMÓN CON METÁSTASIS A PIEL

*Lung cancer with skin metastases*

Sandra García<sup>1</sup>, Florencio Cortez<sup>2</sup>, Sergio Rodríguez<sup>2</sup>, Juan Medina<sup>1</sup>, Marcela Leyva<sup>1</sup>, Armando Betanzos<sup>1</sup>,  
Lisbeth Rengifo<sup>1</sup>, José Ontón<sup>1</sup>

## RESUMEN

La metástasis cutánea de tumores sólidos ha sido reportada con una frecuencia variable de 0,7% a 10%. El cáncer de pulmón con metástasis a piel es raro y puede ser la primera manifestación de cáncer; el tipo de cáncer más frecuente es el adenocarcinoma. Reportamos el caso de un paciente de sexo femenino, de 88 años de edad, quien hizo diseminación neoplásica a través del tubo de drenaje torácico; la biopsia de piel permitió hacer el diagnóstico de un adenocarcinoma pulmonar con metástasis a piel.

**Palabras clave:** Metástasis cutánea; Cáncer de pulmón

*Dermatol Peru. 2005;15(3):229-232*

## ABSTRACT

Cutaneous metastases of solid tumors have been reported with a variable frequency of 0,7% to 10%. Lung cancer with skin metastases is rare and may be the first manifestation of cancer; adenocarcinoma is the most frequent type of cancer. We report a 88 years-old woman that had local metastasis of thoracic drainage, the skin biopsy permitted the diagnosis of lung adenocarcinoma with cutaneous metastases.

**Keywords:** Cutaneous metastases; Lung cancer

## INTRODUCCIÓN

La enfermedad cutánea metastásica es infrecuente, aunque puede ser sobrediagnosticada. La metástasis cutánea puede representar la primera evidencia de malignidad<sup>(1)</sup>.

Se define como metástasis cutánea a la presencia de un tumor en cualquiera de los estratos de la piel, procedente generalmente de un tumor extracutáneo, casi siempre diseminado y agresivo y por tanto indicativo de mal pronóstico<sup>(2)</sup>.

La incidencia de las metástasis cutáneas de tumores sólidos no ha llegado a tener un consenso<sup>(3)</sup>, ha sido reportada con una frecuencia variable que va del 0,7% a 4,4% en base a estudios de autopsias<sup>(4)</sup>, en un metaanálisis publicado alcanzan una incidencia de 5,3%<sup>(5)</sup>; sin embargo, otros estudios han reportado mayor frecuencia, hasta 8,7%<sup>(5)</sup> y 10%<sup>(2)</sup>.

Las metástasis cutáneas de cáncer de pulmón son raras<sup>(4,6)</sup>. Generalmente, este cáncer tiende a hacer metástasis antes que el de otros órganos y también puede comprometer la piel. Se describe que de 1 a 12% de pacientes con cáncer de pulmón desarrollará metástasis cutánea<sup>(4)</sup>.

Nosotros presentamos un caso de cáncer de pulmón con metástasis a piel cuya diseminación se hizo por el drenaje torácico y cuyo diagnóstico se hizo con la biopsia de piel.

## CASO CLÍNICO

Paciente mujer de 88 años de edad, natural de Chiclayo, procedente de Lima, que fue hospitalizada 5 meses antes de acudir al Servicio de Dermatología por presentar derrame pleural. Sometida a drenaje torácico, luego de muchos estudios diagnósticos, mejora, siendo dada de alta sin diagnóstico definitivo.

Luego de 3 meses, presenta nódulo doloroso en cara lateral de hemitórax izquierdo, que se ulcera e infecta mejorando

1. Médico residente de Dermatología del Hospital Daniel Alcides Carrión  
2. Médico Asistente de Dermatología del Hospital Daniel Alcides Carrión

Fecha de recepción: 4 de octubre de 2005  
Fecha de aceptación: 29 de noviembre de 2005

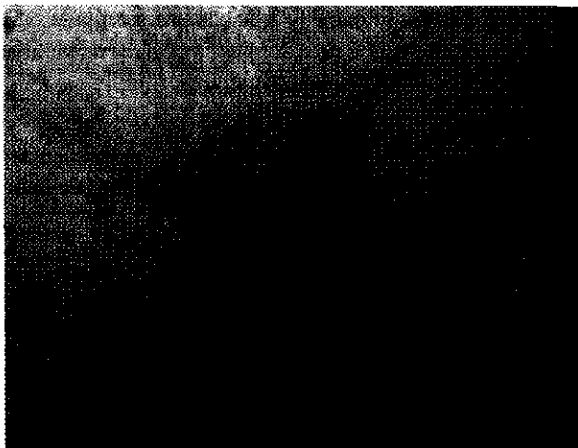


**Figura 1.** Nódulo en región lateral de hemitórax izquierdo.

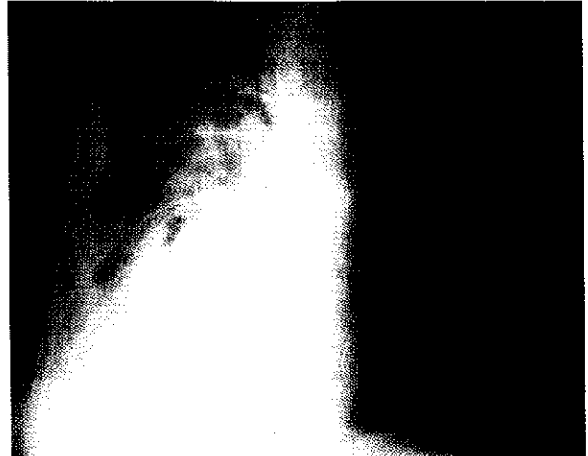
parcialmente con tratamiento antibiótico, pero no cura, y sigue aumentando de tamaño, por lo cual es transferida al servicio de dermatología.

Entre sus antecedentes familiares presenta un hermano fallecido con diagnóstico de tuberculosis, hace 10 años.

Al examen clínico paciente pálida, en regular estado general, adelgazada; en la piel presenta un nódulo multilobulado sobre base eritematosa, adherido a planos profundos, muy doloroso a la palpación, de 20 x 15 mm, localizado en cara lateral de hemitórax izquierdo sobre cicatriz de drenaje torácico (Figuras 1 y 2). Pulmones: murmullo vesicular y vibraciones vocales abolidas en hemitórax izquierdo. Resto del examen sin variación.



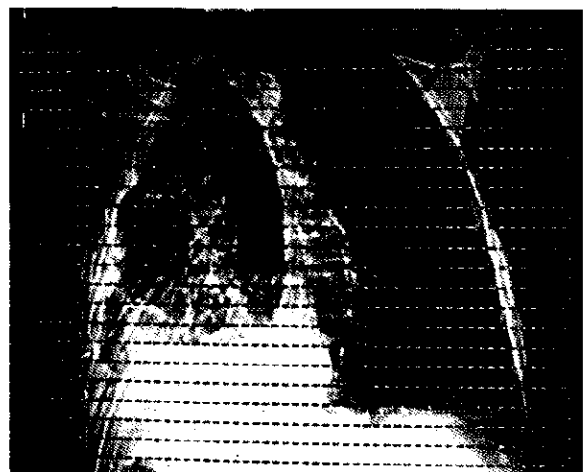
**Figura 2.** Nódulo multilobulado de base eritematosa sobre cicatriz de drenaje torácico.



**Figura 3.** Radiografía de tórax: opacidad heterogénea del campo pulmonar izquierdo y retracción de mediastino ipsilateral.

### EXÁMENES AUXILIARES

Radiografía de tórax: opacidad heterogénea del campo pulmonar izquierdo y retracción de mediastino ipsilateral (Figura 3). Examen de líquido pleural: exudado linfomononuclear. Test adenosina deaminasa (ADA) y Papanicolaou y bacilo de Koch (BK) de aspirado de secreción bronquial negativos. Fibrobroncoscopia: en rama bronquial izquierda, lóbulo superior, proliferación de mucosa; Papanicolaou y BK negativos. Biopsia pleural: fibrosis pleural con reacción inflamatoria crónica a predominio linfocitario. Mamografía normal. Tomografía (TAC) pulmonar: nódulo pulmonar en hemitórax izquierdo (Figura 4). Biopsia de piel: adenocarcinoma medianamente diferenciado en dermis y tejido celular subcutáneo (Figura 5).



**Figura 4.** Tomografía: Nódulo pulmonar en hemitórax izquierdo.



Figura 5. Izquierda: Biopsia de piel, masa tumoral de aspecto glandular en dermis profunda y tejido celular subcutáneo. Derecha: Mitosis y atipicidad celular.

## DISCUSIÓN

Las metástasis cutáneas fueron primero demostradas en 1924, siendo el tumor primario de húmero el que hizo metástasis a cuero cabelludo y región submaxilar, antes de expandirse a pulmón y pleura<sup>(4)</sup>.

La base biológica de las metástasis es compleja. La diseminación puede ser vía hematogena o linfática<sup>(2,4)</sup>. Se necesita desprendimiento celular y circulación para ubicarse en un sitio a distancia e iniciar su crecimiento a este nivel<sup>(4)</sup>.

Los tumores más reportados como productores de metástasis varían según el sexo y la frecuencia de cáncer<sup>(2)</sup>; en mujeres, por orden de frecuencia, es mama, colon, melanoma maligno y pulmón; en varones, pulmón, colon y melanoma maligno<sup>(1)</sup>.

En un estudio, se revisó 100 453 casos, 77 de ellos hicieron metástasis a piel (75 varones y 2 mujeres). El origen de las metástasis, en orden de frecuencia, fue: pulmón (28,6%), melanoma metastásico (18,2%), tracto gastrointestinal (14,2%), genitourinario (10,4%), cabeza y cuello (9,1%), mama (5,2%), hematológico (5,2%) y misceláneos (< 2%)<sup>(7)</sup>. Las metástasis a piel de cáncer de pulmón son más frecuentes en varones<sup>(1,7,8)</sup>; sin embargo, el caso que presentamos es de sexo femenino.

Es raro que el cáncer de pulmón haga metástasis cutánea. En general el cáncer tiende a hacer metástasis a otros órganos al mismo tiempo que compromete la piel.

En varones, el cáncer de pulmón metastatiza con mayor frecuencia a cerebro, hueso, hígado y glándulas adrenales y en mujeres la expansión a mama tiene la mayor frecuencia<sup>(6)</sup>.

El tipo de metástasis puede ser a distancia (hematogena o linfática)<sup>(2,4)</sup> o localizada cuya diseminación se realiza a través de la aspiración con aguja o en la cicatriz de la toracotomía<sup>(1,2)</sup>, en el caso presentado la diseminación se produjo a través del tubo de drenaje torácico, presentándose la lesión sobre la cicatriz.

Cerca de 1 al 12% de pacientes con cáncer de pulmón desarrollará metástasis cutánea<sup>(5,6)</sup>. El cáncer de pulmón puede presentarse solamente como metástasis cutánea ya que la lesión primaria a menudo permanece silenciosa. Como otras lesiones, las metástasis a piel reflejan la progresión de la malignidad primaria, a menudo de pronóstico fatal. Por tal motivo los médicos debemos saber reconocer esta entidad en estadios tempranos.

Clínicamente, las metástasis a piel varían considerablemente<sup>(6)</sup>, siendo la lesión nodular<sup>(1,5)</sup> la más común y que a semejanza a los de origen vascular, raramente presenta un patrón zosteriforme<sup>(1)</sup> pero su reconocimiento es importante ya que podría ser la primera manifestación clínica de una neoplasia todavía oculta<sup>(6)</sup>.

Terashima y col<sup>(6)</sup>, en el estudio realizado de 1 084 pacientes con cáncer de pulmón, encontraron 34 (3,1%) que desarrollaron metástasis cutánea, 24 de los cuales fueron varones y 9 mujeres, el rango de edad estuvo entre 32 y 85 años (promedio 61 años). En 5 pacientes la lesión de piel fue la primera manifestación de cáncer (5,7%), en 4 coincidieron los diagnósticos y en 25 pacientes se produjeron tardíamente. Asimismo, de 510 autopsias con cáncer primario pulmonar, 25 tuvieron metástasis a piel tal como se describe en la Tabla 1<sup>(6)</sup>. Se observa que el cáncer de pulmón más frecuente es el adenocarcinoma; sin embargo, el que hace metástasis a piel con mayor frecuencia de acuerdo a este estudio es el carcinoma de células grandes.

Sin embargo, Brownstein y Helwing, de 117 autopsias de cáncer pulmonar con metástasis cutáneas, encontraron que al adenocarcinoma y al carcinoma de células escamosas correspondía cerca del 30% de las metástasis<sup>(9)</sup>, al igual que otros estudios realizados<sup>(5,10)</sup>; asimismo, nuestra paciente presentó un adenocarcinoma pulmonar que hizo metástasis a piel.

El área de piel comprometida por las metástasis está primero cerca del tumor primario. Los sitios frecuentes de metástasis cutánea son el pecho, espalda, abdomen, cuero cabelludo y cue-

Tabla 1. Hallazgos patológicos de cáncer pulmonar y metástasis a piel, según el tipo de cáncer

Tipo de cáncer	Hallazgos patológicos		Autopsias	
	CP	MP	CP	MP
• Adenocarcinoma	532	18 (3,4%)	268	13 (5%)
• Ca. a células grandes	87	9 (10,3%)	39	6 (24%)
• Ca. a células escamosas	348	5 (1,4%)	140	4 (3%)
• Ca. a células pequeñas	117	2 (1,7%)	63	2 (3%)
Total	1 084	34 (3,14%)	510	25 (4,9%)

CP: cáncer pulmonar MP: metástasis a piel



llo; es raro en las extremidades superiores e inferiores<sup>(6)</sup>, hasta ahora solo 138 casos de metástasis digital han sido reportados, y en estos casos el diagnóstico diferencial es con el carcinoma de células escamosas<sup>(11)</sup>.

El pronóstico del cáncer pulmonar con metástasis a piel es muy pobre<sup>(6)</sup>. La supervivencia después de una metástasis cutánea de cualquier cáncer en general es de 6,5 meses y de pacientes con metástasis cutánea de cáncer pulmonar de 2,9 meses<sup>(12)</sup> a 5 meses<sup>(6)</sup>, siendo peor que el de los pacientes con melanoma<sup>(12)</sup>, ya que por lo general la enfermedad se encuentra avanzada con compromiso de otros órganos como cerebro, hígado, hueso y glándulas adrenales<sup>(6)</sup>.

En conclusión, el cáncer de pulmón con metástasis a piel es una entidad poco frecuente, y más si se presenta en sexo femenino, donde las metástasis a la piel se hacen a través del drenaje torácico y el diagnóstico se realiza con la biopsia de piel. Por tanto, los médicos debemos estar alertas y en la capacidad de poder identificar esta patología para realizar una intervención oportuna, ya que su pronóstico, generalmente, es muy malo.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Schwartz R. Cutaneous metastatic disease. *J Am Acad Dermatol.* 1995; 33:161-82.
2. García R, Figueroa Y. Metástasis en Piel. *Folia Dermatol Per.* 2002;13:49-52.
3. Krathen RA. Cutaneous metastasis: a meta-analysis of data. *South Med J.* 2003;96:164-7.
4. Collier D, Busan K, Salob S. Cutaneous metastasis of osteosarcoma. *J Am Acad Dermatol.* 2003;49:757-60.
5. Kamble R, Kumar L, Kochupillai V, et al. Cutaneous metastases of lung cancer. *Postgrad Med J.* 1995;71:741-3.
6. Terashima T, Kanazawa M. Lung Cancer with skin metastasis. *Chest.* 1994;106:1448-50.
7. Saeed S. Cutaneous metastasis: a clinical, pathological and immunohistochemical appraisal. *J Cutan Pathol.* 2004;31:419-30.
8. Vila J, Casanova S, Portero L, Egado R. Skin metastasis as the first manifestation of bronchogenic carcinoma. *Arch Bronchoneumol.* 1994;30: 314-6.
9. Brownstein MH, Helwig EB. Metastatic tumors of the skin. *Cancer.* 1972;29:1298-1307.
10. Ferreira L, Luis F, Cabral F. Lung cancer and cutaneous metastasis. *Rev Port Pneumol.* 2005;11:195-6.
11. Nakamura H, Shimizu T, Kodama K, et al. Metastasis of lung cancer to the finger: a report of two cases. *Int J Dermatol.* 2005;44:47-9.
12. Schoenlaub P, Sarraux A, Grosshans E, et al. Survival after cutaneous metastasis: a study of 200 cases. *Ann Dermatol Venereol.* 2001;128: 1310-5.



## MICOSIS FUNGOIDE HIPOPIGMENTADA

*Hypopigmented mycosis fungoides*Marcela Leyva-Sartori<sup>1</sup>, Sergio Rodríguez-Borrell<sup>2</sup>, Dina Carahyua<sup>3</sup>

## RESUMEN

La micosis fungoide es un linfoma cutáneo de células T que a menudo permanece localizado por muchos años. Aunque las lesiones clásicas son parches, placas y tumores, se describen algunas variantes una de las cuales es la variedad hipopigmentada. Esta constituye un subgrupo especial con características propias que incluye: presentación en pacientes jóvenes, predilección por pacientes asiáticos y de piel oscura, histología característica y evolución lenta. Existen alrededor de 100 casos reportados en la literatura acerca de esta variedad de micosis fungoide. La importancia de esta forma de presentación radica en que imita otras entidades dermatológicas retrasando el diagnóstico por años. Se presenta un caso que tenía criterios epidemiológicos y clínicos de enfermedad de Hansen.

**Palabras clave:** Micosis fungoide, enfermedad de Hansen

*Dermatol Peru 2005;15(3):233-236*

## ABSTRACT

Mycosis fungoides is a cutaneous T cell lymphoma. The classic lesion are patches, plaques and tumors but other variants are described like hypopigmented mycosis fungoides that is usually observed in young patients, dark-skinned and Asian individuals, with characteristic histologic features and a long period of evolution. About 100 patients have been well documented in the literature about this rare clinical variant. The diagnosis may be delayed for years because the confusion with others clinical different diagnoses. We present a case which has clinical and epidemiological features of Hansen disease.

**Keywords:** Mycosis fungoides, Hansen disease

## INTRODUCCIÓN

La micosis fungoide es la forma más frecuente de linfoma cutáneo de células T y representa una neoplasia caracterizada por el epidermotropismo de células CD4<sup>+</sup> (T helper). La

variedad hipopigmentada es una de las formas de presentación menos frecuente, fue descrita por primera vez en 1978<sup>(1)</sup>. Se han reportado alrededor de 100 casos documentados en la literatura<sup>(2-5)</sup>. Generalmente se presenta en personas de raza negra<sup>(3)</sup> y asiáticos, en niños o jóvenes, con un patrón histológico característico, predominio del fenotipo CD 8+ de células T supresoras en la mayoría de los casos<sup>(1,3-5)</sup> y evolución lenta. En el presente trabajo presentamos un caso de micosis fungoide hipopigmentada en un paciente con criterios clínicos y epidemiológicos de enfermedad de Hansen.

## CASO CLÍNICO

Paciente varón de 20 años de edad, natural de Iquitos (Perú) y procedente de Ventanilla, Callao (Perú). El paciente vivió en Tarapoto hasta los 9 años de edad, luego se trasladó al Callao, pero realizaba viajes anuales a Tarapoto hasta hace dos años. Acude con un tiempo de enfermedad de dos años, forma de inicio insidioso y curso progresivo. El cuadro se inició con máculas hipocrómicas, levemente descamativas, alopecicas, asintomáticas en muslo izquierdo que aumentaron progresivamente en tamaño y número hasta la actualidad (Figura 1).

1. Médico Residente de Dermatología del Hospital Nacional Daniel Alcides Carrión (HNDAC)

2. Médico Dermatólogo asistente del Servicio de Dermatología del HNDAC

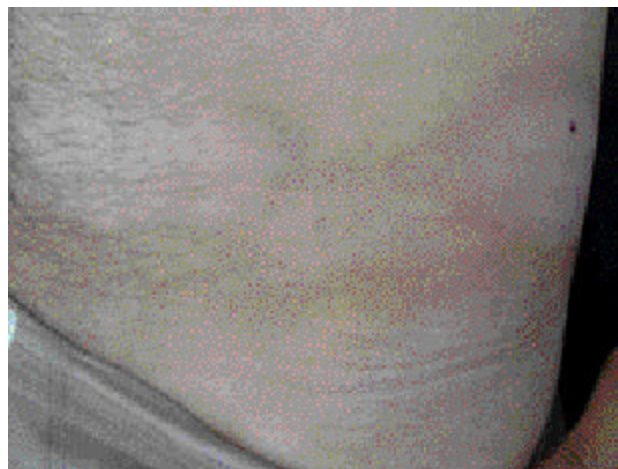
3. Médico anatomopatólogo asistente del Servicio de Anatomía Patológica del HNDAC

Fecha de recepción: 3 de octubre de 2005

Fecha de aceptación: 10 de noviembre de 2005



**Figura 1.** Máculas hipopigmentadas, levemente descamativas, múltiples distribuidas en brazo, tórax, abdomen y muslos.



**Figura 3.** Detalle de las máculas hipopigmentadas de abdomen.

Al examen físico general, el paciente presentó funciones vitales estables; en los aparatos respiratorio y cardiovascular no se encontró alteraciones; en el abdomen, a la palpación, no se encontró visceromegalias ni masas. Se realizó un examen neurológico por un médico neurólogo del Hospital Nacional Daniel Alcides Carrión; al examen, presentó disminución de las sensibilidades térmica, táctil y dolorosa, en las zonas comprometidas.

Al examen preferencial, el paciente presentó máculas hipopigmentadas, algunas con halo hiperpigmentado, alopécicas, de diferente tamaño, múltiples, distribuidas en el brazo izquierdo, el tórax anterior, el abdomen y los miembros inferiores (Figuras 2, 3 y 4).



**Figura 2.** Mácula hipopigmentada, alopécica con disminución de la sensibilidad térmica, táctil y dolorosa.

## EXÁMENES AUXILIARES

### Hemograma, bioquímica y serología

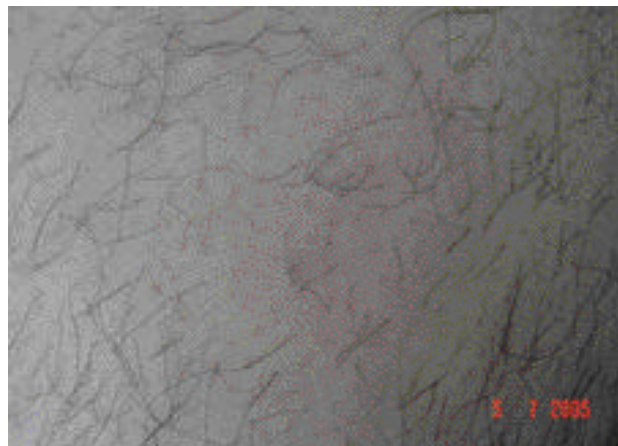
Leucocitos,  $4\ 320/\text{mm}^3$  (abastados, 2%; segmentados, 78%; eosinófilos, 4%; linfocitos, 10%, y monocitos, 6%). Glucosa, urea y creatinina normales. VDRL no reactivo.

### Imagenología

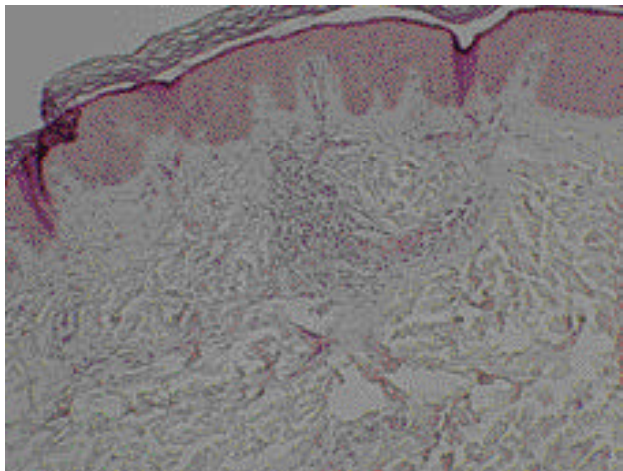
Ecografía abdominal: órganos intraabdominales sonográficamente normales. Radiografía de tórax: sin alteraciones. HTLV-1, no reactivo.

### Baciloscopia

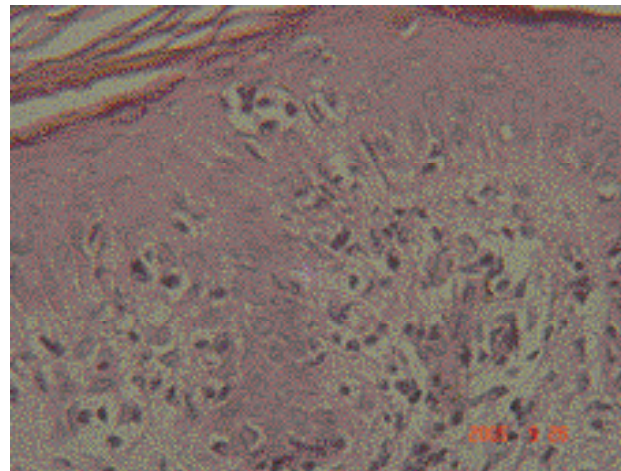
De secreción linfática, negativa.



**Figura 4.** Mácula en estadio inicial, con pelos entrecortados y ausencia de ellos en algunas zonas.



**Figura 5** Primera biopsia: Hiperqueratosis en canastilla, sin mayores cambios epidermales e infiltrado linfohistiocitario perivascular superficial leve.



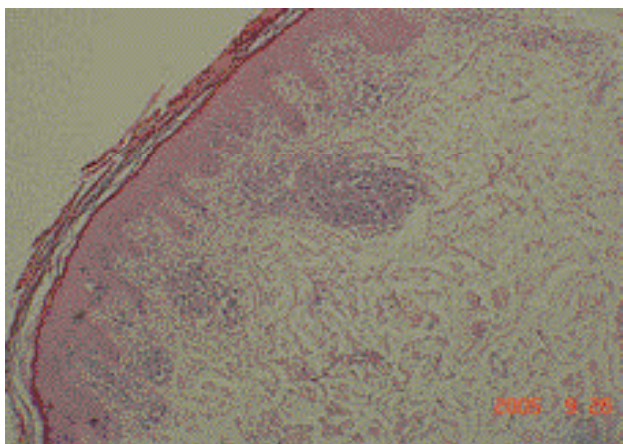
**Figura 7.** Epidermotropismo y formación de microabsceso de Pautrier.

### Histopatología

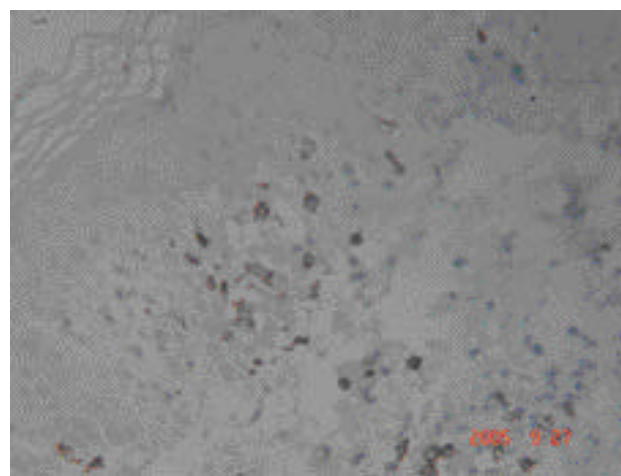
En la primera biopsia se encontró hiperqueratosis en canastilla, sin mayores cambios epidermales e infiltrado celular perivascular leve de tipo linfohistiocitario (Figura 5). Coloración de Ziehl Nielsen negativo a bacilos ácido alcohol resistentes. En la segunda biopsia se halló hiperqueratosis en canastilla, hiperplasia psoriasiforme irregular leve, infiltrado linfocitario perivascular y disperso superficial moderado (Figura 6), se observa leve linfotropismo y presencia de un microabsceso de Pautrier (Figura 7). En la inmunohistoquímica observamos que los linfocitos eran CD 20(-), CD 3 (+) y CD 8 (+) (Figura 8).

### DISCUSIÓN

La micosis fungoide hipopigmentada es una forma rara de presentación. La mayoría de casos corresponde a formas mixtas; es decir, conjuntamente con placas y/o tumores eritematosos<sup>(3)</sup>. La forma hipopigmentada pura, que fue la que presentó nuestro paciente, es aún más rara. Inicialmente, por las características clínicas y los antecedentes epidemiológicos nuestra primera posibilidad diagnóstica fue la de enfermedad de Hansen. Sin embargo, al tratar de hallar un filete nervioso en una de las biopsias que realizamos, encontramos las características ya descritas, propias de la micosis fungoide.



**Figura 6.** Hiperqueratosis en canastilla, hiperplasia psoriasiforme irregular leve, infiltrado linfocitario perivascular y difuso moderado.



**Figura 8.** Inmunohistoquímica CD 8 (+).



Aunque la micosis fungoide es una enfermedad de adultos y ancianos, esta variedad se presenta con mayor frecuencia en niños y jóvenes<sup>(5-7)</sup>. Es más frecuente en personas de piel oscura y de raza asiática<sup>(3,8)</sup>. El paciente que presentamos correspondía al fototipo III.

Histológicamente es característico el escaso infiltrado linfocitario con epidermotropismo discreto<sup>(2-4,9)</sup>. En este caso pudimos encontrar un microabsceso de Pautrier, pero no es lo usual, por este motivo muchas veces no se puede llegar al diagnóstico preciso.

Se describe la predominancia de linfocitos CD 8 (+) en los infiltrados epidérmicos como característico de la variedad hipopigmentada<sup>(3-5)</sup>. Esto se ha observado mayormente en niños y en individuos de raza negra.

Fisiopatológicamente la hipopigmentación podría deberse al efecto citotóxico de los linfocitos T supresores sobre los melanocitos, por lo menos en aquellos casos CD8 (+)<sup>(3,4)</sup>.

Otros diagnósticos diferenciales incluyen vitiligo, dermatitis atópica, pitiriasis liquenoide crónica, hipopigmentación posinflamatoria, pitiriasis versicolor y pitiriasis alba extensa<sup>(2,3,6,9-11)</sup>. Muchas veces esta entidad permanece subdiagnosticada por años debido al curso indolente y prolongado, característico de esta forma de presentación<sup>(1,3,4)</sup>. Existen reportes de casos de vitiligo con infiltrados que simulan micosis fungoide, probablemente se trataba de esta forma de presentación<sup>(10)</sup>.

Los estudios acerca del pronóstico demuestran que en la clasificación TNM, el estadio T es el más importante para determinar la supervivencia; el mejor pronóstico corresponde al estadio T1<sup>(12,13)</sup>. La mayoría de casos se diagnostica en estadio Ia (T1N0M0)<sup>(9,12)</sup>.

En cuanto al tratamiento se han ensayado corticoides tópicos, corticoides sistémicos, mostaza nitrogenada, bexaroteno, radioterapia localizada, metotrexato, interferón, UVB, UVB de banda angosta y PUVA<sup>(3,6,9,14,15)</sup>. En el trabajo

publicado por Akaraphanth y col.<sup>(9)</sup> se realizó un seguimiento de 6,5 años a pacientes con micosis fungoide hipopigmentada tratados con UVB, PUVA, mecloretamina y carmustina tópicos; los pacientes presentaron periodos de remisión de hasta por 3 años, con buena respuesta a los retratamientos en las recaídas<sup>(9,15)</sup>.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Cordel N, Duval Modeste AB, Courville P, et al. Hypopigmented mycosis fungoides. *Ann Dermatol Venereol*. 2005;132:455-7.
2. Bouloc A, Grange F, Delfau-Larue MH, et al. Leucoderma associated with flares of erythrodermic cutaneous T-cell lymphomas: Four cases. *Br J Dermatol*. 2000;143:832-6.
3. Ardigó M, Borrón G, Muscardin L et al. Hypopigmented mycosis fungoides in Caucasian patients: A clinicopathologic study of 7 cases. *J Am Acad Dermatol*. 2003;49:264-70.
4. El Shabrawi-Caelen L, Cerroni L, Medeiros LI, et al. Hypopigmented mycosis fungoides. Frequent expression of a CD-8+ T cell phenotype. *Am J Surg Pathol*. 2002;26:450-7.
5. Whittam LR, Calonje E, Orchard E, et al. CD-8 positive juvenile onset mycosis fungoides: An immunohistochemical and genotypic analysis of six cases. *Br J Dermatol*. 2000;143:1199-204.
6. Neuhaus JM, Ramo-Caro FA, Hassanein AM. Hypopigmented mycosis fungoides in childhood and adolescent. *Pediatr Dermatol*. 2000;17:403-6.
7. Zysman AG, Anderson DN, Glick SA, et al. Hypopigmented mycosis fungoides in children. *J Am Acad Dermatol*. 2004;50(S1):133.
8. Rebat MH, Camille IR, Pavan KN. Cutaneous diseases in the black races. *Dermatol Clin*. 2003;21:679-87.
9. Akaraphanth R, Douglass M, Lim H. Hypopigmented mycosis fungoides: Treatment and a 6-year follow-up of 9 patients. *J Am Acad Dermatol*. 2000;42:33-9.
10. Cribier B, Santinelli F, Lipsker D, et al. Vitiligo with inflammatory raised border mimicking mycosis fungoides: A clinic-pathological study of 4 cases. *Am J Dermatopathol*. 2000;4:349-51.
11. Kazakov DV, Burg G, Kempf W. Clinicopathological spectrum of mycosis fungoides. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2004;18:397-415.
12. Demierre MF, Kim YH, Zackheim HS. Prognosis, clinical outcomes and quality of life issues in cutaneous T-cell lymphoma. *Hematol Oncol Clin N Am*. 2003;17:1485-1507.
13. Kim-James HY, Hefferman MP. The diagnosis, evaluation, and treatment of cutaneous T-cell lymphoma. *Curr Probl Dermatol*. 2001;13:307-32.
14. Rogalski C, Dummer R, Burg G. Immunomodulators in the treatment of cutaneous lymphoma. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 1999;13:83-90.
15. Mc Farlane J, Friedmann PS, Illidge TM. What's new in the management of cutaneous T-cell lymphoma? *Clinical Oncology*. 2005;17:174-184.



# ANGIOSARCOMA DE PARTES BLANDAS

## *Angiosarcoma of soft tissue*

Marcela Leyva-Sartori<sup>1</sup>, Florencio Cortez-Franco<sup>2</sup>, Armando Betanzos-Huatta<sup>1</sup>, Jaime Montes-Gil<sup>3</sup>

### RESUMEN

El angiosarcoma de partes blandas, de muy rara presentación, es un tumor vaso formativo con arquitectura y características citológicas de malignidad, localizado en partes blandas: tejido celular subcutáneo profundo, tejido muscular o tejido conectivo fibroso profundo. El caso presentado corresponde a una paciente joven sin antecedentes de importancia con un angiosarcoma de partes blandas de gran tamaño.

**Palabras clave:** Angiosarcoma; Tejidos blandos

*Dermatol Peru. 2005;15(3):237-240*

### ABSTRACT

Angiosarcoma of soft tissues is a very rare vessel forming tumor with histology and cytology features of malignancy, localized in soft tissues like subcutaneous cellular tissue, muscular or deep fibrous connective tissue. The presented case belongs to a young female patient without important antecedents who had a big angiosarcoma of soft tissues.

**Keywords:** Angiosarcoma; Soft tissues

### INTRODUCCIÓN

El angiosarcoma es un tumor maligno raro, derivado de las células endoteliales. Corresponde al 1 a 2% de los sarcomas de partes blandas<sup>(1)</sup>. El 60% de los angiosarcomas asienta en piel o partes blandas superficiales<sup>(2)</sup>, el resto se originan en hígado<sup>(3)</sup>, bazo, mama, hueso o corazón. El angiosarcoma de partes blandas se localiza en tejido celular subcutáneo profundo, tejido muscular o tejido conectivo fibroso profundo<sup>(4)</sup>. Aunque es considerado un sarcoma de alto grado<sup>(1,4)</sup>, no existen eviden-

cias consistentes que respalden esta afirmación; además las características clinicopatológicas, inmunohistoquímicas y ultraestructurales aún no están bien definidas.

En el estudio de Meis-Kindblom, el pico de incidencia se encontraba alrededor de los 70 años, en el 25% de los casos se encontró condiciones asociadas como historias de otras neoplasias, grapas vasculares sintéticas y trauma o cirugía previa<sup>(1)</sup>.

El caso corresponde al de una mujer joven, sin antecedentes patológicos, que llega al Hospital Nacional Daniel Alcides Carrión (HNDAC) con una tumoración de gran tamaño en la rodilla, correspondiente a un angiosarcoma de partes blandas.

### REPORTE DEL CASO CLÍNICO

Paciente mujer de 42 años de edad, natural de Cajamarca y procedente de Lima. Sin antecedentes patológicos. Ingresó por el Servicio de Emergencia del HNDAC con un tiempo de enfermedad de dos años, forma de inicio insidioso y curso progresivo. Inició su enfermedad con la aparición de una tumoración de aproximadamente 1 cm de diámetro, ubicada en cara lateral externa de rodilla derecha, sin comprometer la piel suprayacente, asintomática y que aumentó progresivamente de tamaño. Tres semanas antes del ingreso, el tumor rompió la piel suprayacente, con episodios de sangrado

1. Médico Residente de Dermatología del Hospital Nacional Daniel Alcides Carrión (HNDAC)

2. Médico Dermatólogo asistente del HNDAC

3. Médico Anatomopatólogo asistente del Servicio de Anatomía Patológica del HNDAC



**Figura 1.** Arriba: vista panorámica de la tumoración. Abajo: vista lateral de la tumoración.

espontáneo. Treinta minutos antes del ingreso la tumoración sangró profusamente y la paciente presentó episodio de lipotimia, por lo que fue traída por familiares al Servicio de Emergencia de nuestro hospital.

Al examen general encontramos una paciente en regular estado general, de hidratación y nutricional, lúcida, orientada en tiempo, espacio y persona. Presión arterial de 60/40 mm Hg, frecuencia cardíaca de 112/min, frecuencia respiratoria 28/min y temperatura axilar de 36,2 °C. En el aparato cardiovascular ruidos cardíacos rítmicos, taquicárdicos y sin



**Figura 2.** Acercamiento de zona ulcerada.



**Figura 3.** Radiografía de tórax: atelectasia de lóbulo superior derecho.

ruidos agregados. Aparato respiratorio, examen abdominal y neurológico sin alteraciones.

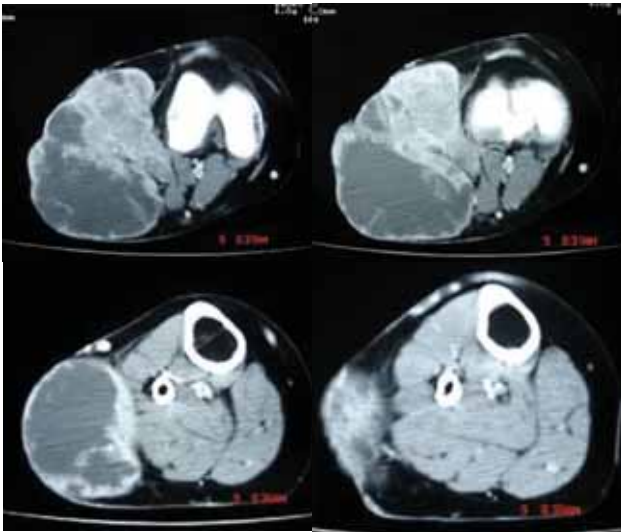
Al examen preferencial se evidencia tumoración de 20 por 13 por 8 cm, con superficie ulcerada (Figura 1), blanda a la palpación, no dolorosa, sangrante a la manipulación, ubicada en cara lateral externa de rodilla derecha: que no impedía la deambulación. Por la zona ulcerada protruída masa eritematosa sangrante (Figura 2). La paciente fue estabilizada del episodio de hipotensión y luego hospitalizada en el Servicio de Medicina para estudio.

En cuanto a los exámenes auxiliares de laboratorio en el hemograma se evidenció anemia normocítica, normocrómica. Perfil de coagulación (tiempo de protrombina, tiempo parcial de tromboplastina, tiempo de trombina, fibrinógeno, plaquetas) dentro de límites normales. Perfil hepático dentro de límites normales. VDRL no reactivo. ELISA para VIH negativo.

Radiografía de tórax: atelectasia del lóbulo superior derecho, de aspecto fibroso residual, imagen semejante en hilio lateral izquierdo (Figura 3). En la radiografía de rodilla se observó ausencia de compromiso óseo (Figura 4).



**Figura 4.** Radiografía de rodilla derecha, incidencia de frente, no se evidencia compromiso óseo.



**Figura 5.** Tomografía contrastada de miembro inferior derecho: Tumoración heterogénea sin compromiso óseo.

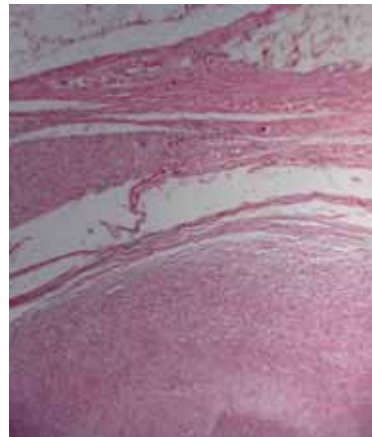
Tomografía contrastada de miembro inferior derecho: tumoración de 100 por 80 mm heterogénea, con captación periférica del contraste. Contenido hipodenso que se localiza paralelamente al borde externo de la articulación de la rodilla derecha, sin compromiso óseo, con aparente compromiso del músculo bíceps crural y que infiltra grasa adyacente (Figura 5).

En primera instancia se obtuvo una muestra de la tumoración que protruía por la zona ulcerada, obteniendo una histología compatible con angiosarcoma. Cirugía oncológica retiró toda la tumoración cuyo estudio anatomopatológico correspondió a un angiosarcoma de partes blandas, con áreas de necrosis en aproximadamente 30% de la tumoración, con diferentes patrones histológicos, predominando el epitelioides (Figuras 6 y 7).

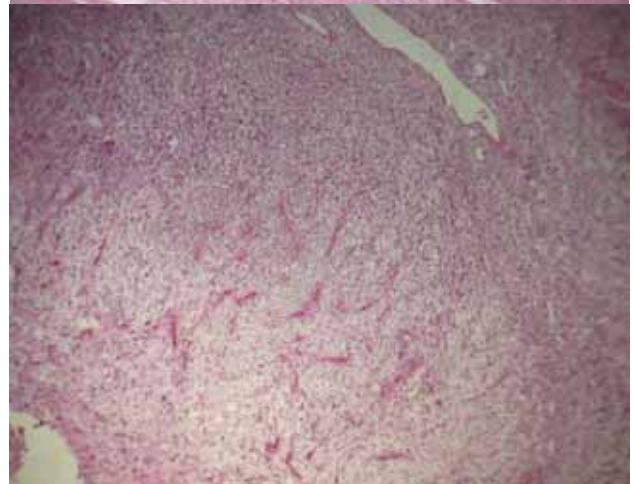
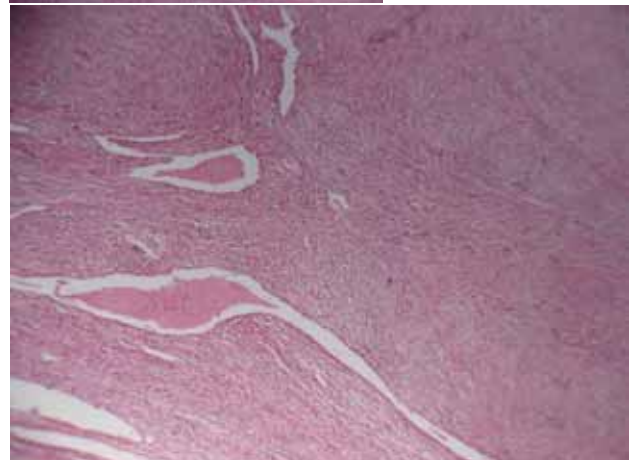
## DISCUSIÓN

El angiosarcoma de partes blandas es una tumoración rara, diferente al angiosarcoma cutáneo, cuyas características clinicopatológicas, inmunohistoquímicas y ultraestructurales aún no están bien definidas<sup>(1,4)</sup>. El angiosarcoma cutáneo asienta en dermis o tejido celular subcutáneo superficial y no es encapsulado; clínicamente su aspecto es el de máculas y placas azuladas rodeadas de piel normal que luego se ulceran y sangran<sup>(2)</sup>.

En el angiosarcoma de partes blandas el síntoma más común es el de una masa de crecimiento progresivo o que causa dolor, el sangrado se observa en casi un tercio de los casos. Se ubica con mayor frecuencia en miembros inferiores (43%)<sup>(5)</sup>, a diferencia del angiosarcoma cutáneo, cuya localización en



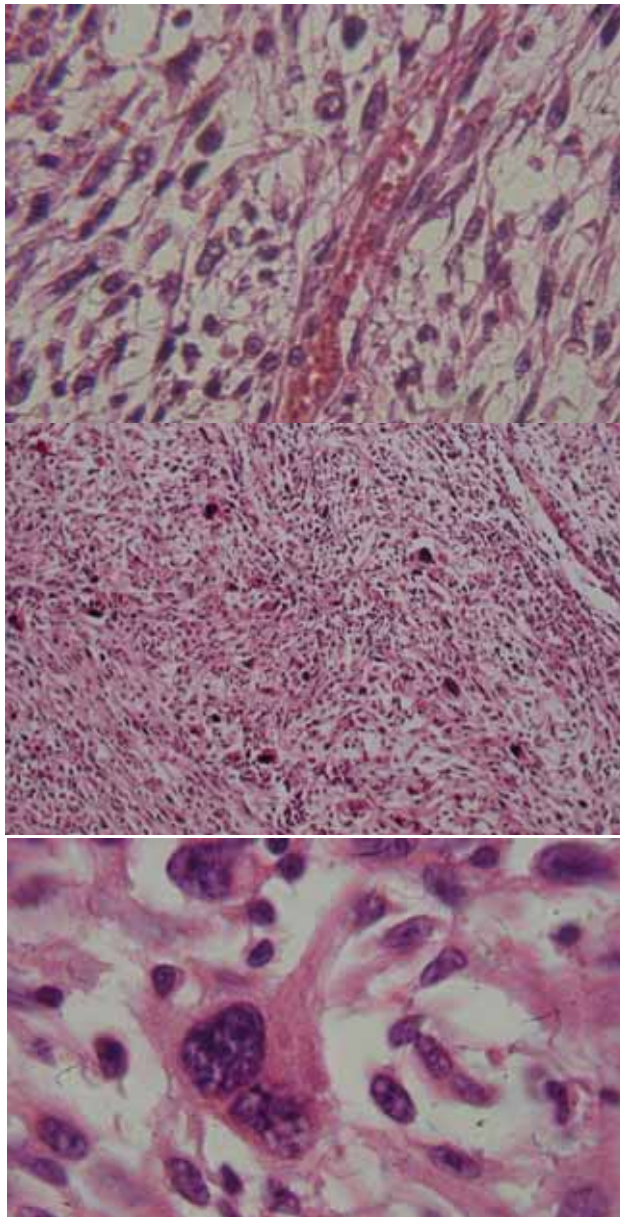
**Figura 6.** Arriba: se observa que por debajo del TCSC se encuentra la túnica fibrosa que envuelve al tumor (de arriba hacia abajo). Centro: células desorganizadas que forman espacios vasculares de diferentes tamaños. Abajo: otra zona del tumor con aspecto más desordenado de células fusiformes.



el 50% de los casos es en cabeza y cuello (principalmente cuero cabelludo en varones de edad avanzada)<sup>(6)</sup>, pudiendo estar bien delimitado o ser infiltrativo.

El pico de incidencia es alrededor de los 70 años, con un rango amplio de presentación entre los 5 y 97 años<sup>(1)</sup>.





**Figura 7.** Arriba: gran atipicidad en las células que conforman los vasos. Centro: gran cantidad de células monstruosas. Abajo: mayor aumento de una célula monstruosa.

Aproximadamente en el 25% de los casos existe algún antecedente de importancia como historia de radiación, exposición a carcinógenos o linfedema crónico. En el caso de nuestra paciente se trata de una mujer joven, sin antecedentes patológicos, que nunca acudió a una consulta médica por la tumoración que presentaba, alcanzando un gran tamaño hasta romper la piel suprayacente y con episodios de sangrado espontáneo.

En la histología suele presentar una mezcla de células y patrones, siendo el más frecuente el de células epitelioideas (70%), seguido por el de células espinosas (34%) y luego las combinaciones de ellos<sup>(1)</sup>. Nuestra paciente presentó como patrón predominante el de células epitelioideas.

En cuanto a la inmunohistoquímica, el 90% de ellos tiene factor VIII positivo. No existe relación entre los hallazgos citogenéticos y el curso clínico de ellos<sup>(7)</sup>. No se realizó inmunohistoquímica en esta paciente por que no era indispensable para el diagnóstico y por falta de recursos económicos. Otro de los marcadores que se usan en este tumor es el LYVE-1, un receptor para el hialuronato que se expresa fuertemente en las células endoteliales de los vasos linfáticos y no de los sanguíneos; se presenta en los angiosarcomas y en el sarcoma de Kaposi, pero es negativo en lesiones vasculares benignas<sup>(8)</sup>. También se han ensayado otros marcadores como la queratina-1, pero con resultados variables<sup>(9)</sup>.

Las metástasis se evidencian en el 49% de los casos; el lugar de ocurrencia más frecuente fue los ganglios linfáticos (45%). Las recurrencias se dan en el 20%, pero la mayoría dentro de los dos primeros años (80% de los casos)<sup>(5)</sup>.

Existen factores asociados con pobre pronóstico<sup>(1)</sup>: pacientes de edad avanzada, gran tamaño del tumor, localización retroperitoneal y valores del Ki 67 altos. De los factores evaluados, la paciente presenta solo el de gran tamaño del tumor.

La mortalidad es del 53% con un promedio de 11 meses de sobrevida. Sin embargo, el 31% de los pacientes vive sin evidencia de la enfermedad entre 9 meses a 16 años<sup>(1)</sup>.

Aunque la etiología de este tumor es desconocida, existen algunos reportes que lo relacionan con el herpes virus 8<sup>(10)</sup>. El tratamiento incluye la combinación de escisión quirúrgica, quimioterapia y radioterapia.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Meis-Kindblom J, Kindblom LG. Angiosarcoma of soft tissue: A study of 80 cases. *Am J Surg Pathol.* 1998;100:52-6.
2. Fedock FG, Levin RJ, Maloney ME, et al. Angiosarcoma: current review. *Am J Otolaryngol.* 1999;20:223-31.
3. Awan B y S, Davenport M, Portanun B, et al. Angiosarcoma of the liver in children. *J Ped Surg.* 1996;31:1729-32.
4. Sturgis EM, Potter BO. Sarcomas of the head and neck region. *Curr Opin Oncol.* 2003;15:239-52.
5. Lezama del Valle P, Gerald WL, Tsai J, et al. Malignant vascular tumors in young patients. *Cancer.* 1998;83:1634-9.
6. Morgan MB, Swann M, Somach S, et al. Cutaneous angiosarcoma: A case series with prognostic correlation. *J Am Acad Dermatol.* 2004;50:807-74.
7. Schuborg C, Mertens F, et al. Cytogenetic analysis of four angiosarcoma from deep and superficial soft tissue. *Cancer Genet Cytogenet.* 1998;100:52-6.
8. Xu H, Edwards JR, et al. Expression of a lymphatic endothelial cell marker in benign and malignant vascular tumors. *Human Pathol.* 2004;35:857-61.
9. Remotti F, Fetsch JF, Miettinen M. Keratin 1 expression in endothelia and mesenchymal tumors: an immunohistochemical analysis of normal and neoplastic tissues. *Human Pathol* 2001;32:873-9.
10. Remick SC, Patnaik M, et al. Human herpes virus-8 associated disseminated angiosarcoma in an HIV-seronegative woman: Report a case and limited case control virologic study in vascular tumors. *Am J Med.* 2000;108:660-4.



# LEIOMIOMATOSIS CUTÁNEA Y UTERINA: SÍNDROME DE REED

*Cutaneous and uterine leiomyomatosis: Reed's syndrome*

Yoice Revollar<sup>1</sup>, Antonio Paredes<sup>2</sup>, Victoria Palomino<sup>3</sup>, Claudia Vicuña<sup>1</sup>, Gadwyn Sánchez<sup>1</sup>, Jorge Coronado<sup>3</sup>

## RESUMEN

Los leiomiomas cutáneos son tumores poco frecuentes de músculo liso dérmico, habitualmente múltiples, que se asocian a leiomiomatosis uterina en algunos casos con carácter de herencia autosómica dominante. Se presenta el caso de una mujer de 45 años con leiomiomatosis cutánea y uterina múltiple (síndrome de Reed).

**Palabras clave:** Leiomiomatosis; Pileoleiomioma; Síndrome de Reed.

*Dermatol Peru. 2005;15(3):241-244*

## ABSTRACT

Cutaneous leiomyomas are rare tumors of dermis smooth muscle, usually multiples eventually associated with uterine leiomyomatosis in a autosomal dominant inheritance. A 45 years old woman is presented with multiple cutaneous and uterine leiomyomas (Reed's syndrome).

**Keywords:** Leiomyomatosis; Pileoleiomyomas; Reed's syndrome.

## INTRODUCCIÓN

Los leiomiomas cutáneos son tumores benignos de la piel poco frecuentes, que surgen del músculo liso dérmico: músculo piloerector (pileoleiomioma) y músculos dartoicos (leiomioma genital o dartoico), los pileoleiomiomas pueden ser únicos o múltiples y los leiomiomas genitales habitualmente son únicos. Se presentan usualmente entre la segunda y tercera década de la vida y, si bien es más frecuente en varones, las mujeres suelen presentar mayor número de lesiones. Clínicamente se trata de nódulos dérmicos rojizos o pardos, cuyas dimensiones varían

de milímetros a un centímetro y que cuando son múltiples se disponen en grupo, linealmente o en patrón zosteriforme en caras extensoras de extremidades, tronco, cuello y cara.

Los pileoleiomiomas solitarios y los leiomiomas genitales, generalmente, son asintomáticos, a diferencia de los pileoleiomiomas múltiples que con frecuencia se asocian a dolor desencadenado por frío, roce suave, presión, trauma y emociones. El síndrome de Reed consiste de leiomiomatosis uterina y cutánea múltiple de transmisión autosómica dominante de penetrancia variable.

## CASO CLÍNICO

Mujer de 45 años, natural y procedente de Cañete. Antecedentes personales: histerectomía por leiomiomatosis uterina. Antecedentes familiares: hermana y tío con lesiones similares. Acude por presentar desde aproximadamente 25 años lesiones nodulares, dolorosas al frío y roce en cara, cuello, tronco y extremidades; últimamente las lesiones se han incrementado en número. Al examen, lesiones nodulares rojizas, firmes, de aproximadamente 3 a 5 mm, agrupadas en patrón zosteriforme (Figura 1), en región preauricular y mandibular de cara y lateral de cuello (Figura 2), región infraescapular izquierda (Figura 3), cara lateral de extremidades (Figura 4). La hermana presenta lesiones similares de distribución asimétrica, en mayor número en hemicuerpo izquierdo (Figura 5).

1. Médico Residente del Servicio de Dermatología. Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins (HNERM).

2. Médico Asistente del Servicio de Dermatología. HNERM.

3. Médico Asistente del Servicio de Anatomía Patológica I. HNERM.

4. Médico Jefe del Servicio de Dermatología. HNERM

Fecha de recepción: 11 de noviembre de 2005

Fecha de aceptación: 20 de diciembre de 2005



**Figura 1.** Lesiones papulares múltiples, pardo rojizas agrupadas, de 3-5 mm de diámetro.



**Figura 3.** Lesiones en tronco, con patrón zosteriforme.

Histopatología: con tinción hematoxilina-eosina (Figura 6) se aprecia epidermis y dermis superficial conservadas, dermis media y profunda ocupadas por neoplasia de características benignas compuesta por grupos de células fusiformes de citoplasma eosinofílico con núcleo central en forma de cigarro, que se orientan en distintas direcciones. Histoquímica: actina positivo (Figura 7), tinción tricrómica de Masson positivo (Figura 8).

Diagnóstico: leiomiomatosis cutánea y uterina múltiple familiar (síndrome de Reed).

Tratamiento: gabapentina, 300 mg, cada 8 horas, con disminución parcial de dolor. En evaluación para descarte de neoplasia renal.

## DISCUSIÓN

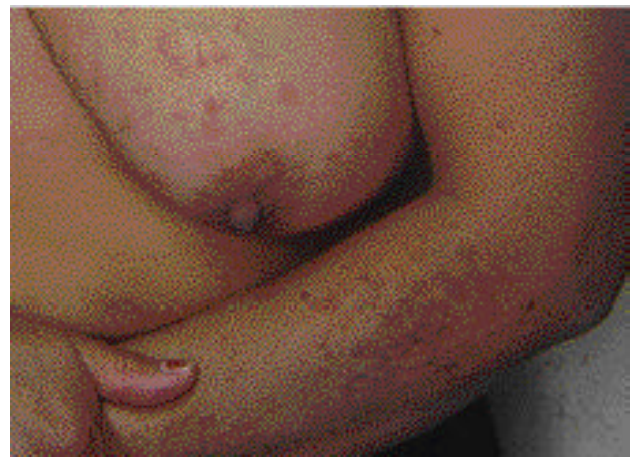
Los piloleiomiomas son frecuentemente múltiples, algunos de estos se presentan en grupos familiares asociados a leiomiomatosis uterina, condición denominada síndrome de Reed, para la que se postula herencia autosómica dominante con penetrancia incompleta<sup>(1-3)</sup>.

Se ha reportado la coexistencia del síndrome de Reed con carcinoma de células renales, cáncer de mama, astrocitoma, cáncer de próstata y neoplasia endocrina múltiple<sup>(3)</sup>.

En cuanto a la leiomiomatosis múltiple cutánea y uterina familiar (síndrome de Reed) y el cáncer renal, el mapeo genético de ambas condiciones se localiza en el locus 1q 42-



**Figura 2.** Lesiones en región lateral de cara y cuello

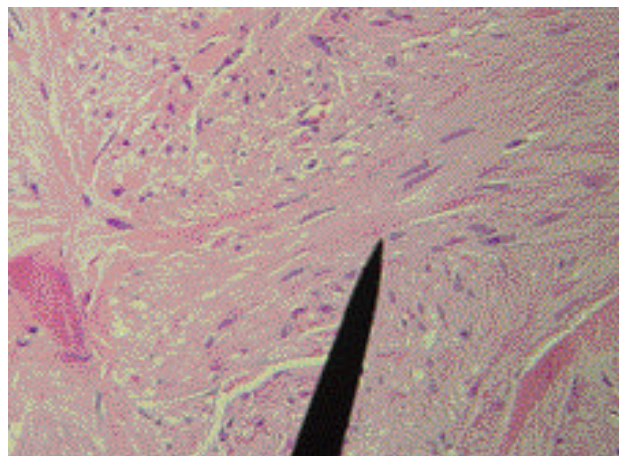


**Figura 4.** Lesiones en cara extensora de extremidades.





**Figura 5:** Paciente y hermana, quien tiene lesiones similares pero en menor número



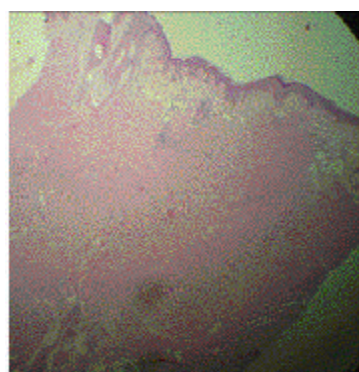
**Figura 7.** Histoquímica: actina positivo (células musculares).

43, que codifica la enzima fumarato hidratasa, una enzima del ciclo de Krebs, que al mutar predispone a cáncer por razones no conocidas aún. En estudios realizados en personas con síndrome de Reed se evidenció mutación del gen de la fumarato hidratasa en 89% de los casos<sup>(3,4)</sup>.

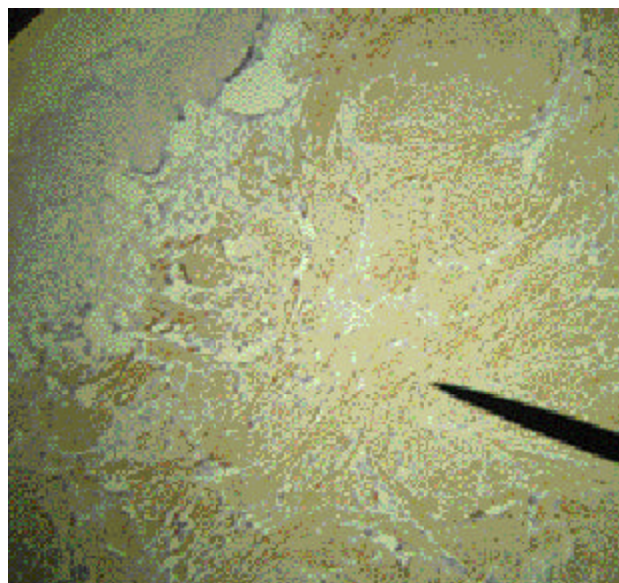
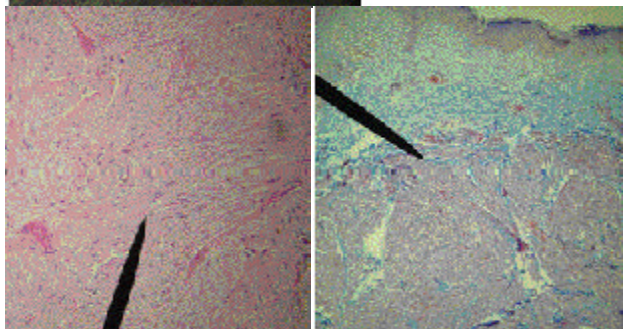
Histopatológicamente se caracterizan por ser tumores dérmicos no encapsulados, con una zona subepidérmica no comprometida. Se compone de haces musculares dispuestos en patrón espiral o entrelazado, con células de citoplasma

eosinófilo y núcleos alargados de extremos romos, sin atipia o mitosis. Puede haber tejido fibroso entre los haces. Se confirma el origen muscular con tinciones como tricrómico de Masson, actina<sup>(2,4,5)</sup>.

Se ha descrito, aunque infrecuentemente, policitemia debida a actividad eritropoyética de los leiomiomas<sup>(1,4,6)</sup>. Se postula además que responderían a estímulos hormonales, por ello en mujeres las lesiones son más numerosas que en varones<sup>(4,6)</sup>.



**Figura 6.**  
Arriba: H-E 5X.  
Neoplasia que ocupa dermis media y profunda.  
Abajo izquierda: 10X.  
Compuesta por grupos de células fusiformes que se distribuyen en distintas direcciones.  
Abajo derecha: 40X.  
De citoplasma



**Figura 8.** Tinción tricrómica de Masson: positivo. Células neoplásicas tiñen de rojo. Las fibras de colágeno (azul) rodean la neoplasia y se disponen entre ella.

Así mismo, en cuanto al dolor, éste sería causado por contracción de la musculatura lisa (respuesta al frío, tacto, emociones) por lo que dentro del tratamiento instaurado se indican inhibidores de canales del calcio o que se debería a la compresión de las fibras nerviosas que se hallan aumentadas en número en este tipo de tumores<sup>(1, 5, 7)</sup>.

En cuanto al manejo, de tratarse de lesiones únicas se plantea la extirpación. Sin embargo, cuando se trata de lesiones múltiples la extirpación no está indicada por la alta tasa de recurrencias (50%), porque evolucionan con aparición de nuevas lesiones y porque no se ha observado ningún caso de involución. En estos casos se han probado varias opciones para el manejo del dolor: inhibidores de canales de calcio (nifedipino), gabapentina, crioterapia, electrocoagulación, con respuesta parcial. Se han reportado resultados favorables en cuanto a reducción del dolor con la ablación con láser de dióxido de carbono<sup>(1,5,7)</sup>.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Albecht S. Neoplasias e hiperplasias de origen neural y muscular. En: Fitzpatrick. *Dermatología en Medicina General*. Quinta edición. Buenos Aires: Editorial Panamericana. 2001:1272-74.
2. Weedon D. Tumores de músculo, cartílago y hueso. En: Weedon. *Piel Patología*. Primera edición. Madrid: 2002:795-96.
3. Chuang G, Martínez A, Geyer A, Engler D. Germline fumarate hydratase mutations and evidence for a founder mutation underline multiple cutaneous and uterine leiomyomata. *J Am Acad Dermatol*. 2005;52:410-6.
4. Allam A, Barclay F, Rowan A, et al. Clinical features of multiple cutaneous and uterine leiomyomatosis. *Arch Dermatol*. 2005;141:199-206.
5. Holts V, Junkins-Hopkins M, Elenitsas R. Cutaneous smooth muscle neoplasms: clinical features, histologic findings and treatment options. *J Am Acad Dermatol*. 2002;46:477-90.
6. Fuenzalida H, Zamalloa G. Lesiones papulares dolorosas con tendencia familiar. *Piel*. 2004;19:384-6.
7. Alam M, Rabinowitz D, Engler D. Gabapentin treatment of multiple piloleiomyoma-related pain. *J Am Acad Dermatol*. 2002;46:S27-29.



# VARIANTES ATÍPICAS DE MICOSIS FUNGOIDE: FOLICULOTRÓPICA E HIPERPIGMENTADA

*Atypical forms of mycosis fungoides*

Claudia Vicuña<sup>1</sup>, Antonio Paredes<sup>2</sup>, Tomás Carvajal<sup>3</sup>, Yoice Revollar<sup>1</sup>, Gadwyn Sánchez<sup>4</sup>

## RESUMEN

La micosis fungoide es una neoplasia debida a la proliferación clonal de linfocitos T epidermotrópicos. Además de la forma clásica (parche, placa, tumor) descrita por Alibert-Bazin, presenta diversas variantes atípicas. Se reporta los casos de dos pacientes con micosis fungoide atípica: variante foliculotrópica y variante hiperpigmentada.

**Palabras clave:** Micosis fungoide; Foliculotrópica; Hiperpigmentada.

*Dermatol Peru. 2005;15(3):245-248*

## ABSTRACT

Mycosis fungoides is a neoplasm developed by clonal proliferation of epidermotropic T lymphocytes. It has, besides the classic form described by Alibert-Bazin (patch, plaque and tumor), some others atypical forms. We present two patients with atypical forms: folliculotropic and hyperpigmented.

**Keywords:** Mycosis fungoides; Folliculotropic; Hyperpigmented.

## INTRODUCCIÓN

La micosis fungoide (MF) es el tipo más común de linfoma cutáneo de células T. Clásicamente se presenta como parches o placas eritematosas o eritematobrunas descamativas, que pueden progresar al estadio tumoral; sin embargo, muchas variantes de este tipo de linfoma difieren tanto clínica como histopatológicamente de la forma clásica descrita por Alibert-Bazin.

A continuación se presentan dos casos de pacientes con variantes atípicas de MF: variante foliculotrópica y variante hiperpigmentada.

## CASO CLÍNICO 1

Mujer de 82 años de edad, natural de Lambayeque, procedente de La Libertad, consulta por una enfermedad de 7 años de evolución, que inicia con lesiones papulares pruriginosas en tronco que se extienden posteriormente a todo el cuerpo.

Al examen presenta placas alopecicas infiltradas eritematovioláceas en cara y cuero cabelludo, pápulas foliculares y placas hiperpigmentadas y eritematosas, algunas con punto negro central, en tronco y extremidades (Figura 1). No se constata adenopatías ni visceromegalia.

Los exámenes de laboratorio muestran hemograma, bioquímica y deshidrogenasa láctica dentro de límites normales y HTLV I-II no reactivo.

El estudio histopatológico de la biopsia cutánea revela infiltrado de linfocitos atípicos y depósito de mucina en las estructuras foliculares (Figura 2). Al estudio inmunohistoquímico, los linfocitos son CD3 positivos (Figura 3) y CD20 negativos.

La tomografía axial computarizada toracoabdominopélvica no revela tumoraciones ni adenomegalias. El frotis de sangre periférica no muestra presencia de linfocitos atípicos.

En la biopsia de médula ósea no se halla evidencia de malignidad, pero en el estudio del coágulo de médula ósea se encuentran focos de linfocitos de contornos irregulares sospe-

1. Médico Residente del Servicio de Dermatología. Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins (HNERM).

2. Médico Asistente del Servicio de Dermatología. HNERM.

3. Médico Asistente del Servicio de Anatomía Patológica I. HNERM.

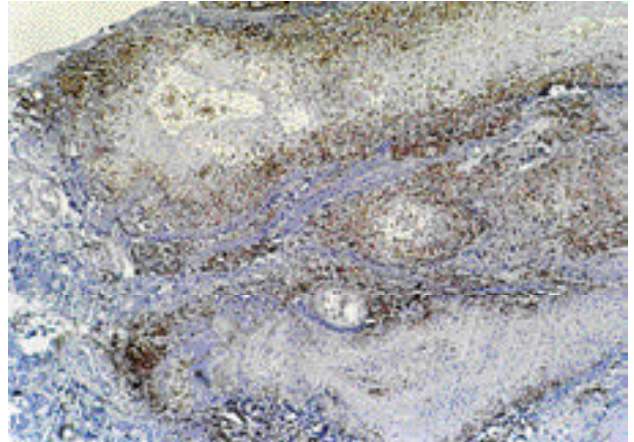
4. Médico Jefe del Servicio de Dermatología. HNERM

Fecha de recepción: 10 de noviembre de 2005

Fecha de aceptación: 6 de diciembre de 2005



**Figura 1.** Placas alopecícas eritematovioláceas infiltradas en cara.



**Figura 3.** Inmunohistoquímica: CD3+/10X.

chosos de infiltración linfoide, por lo que se realiza citometría de flujo de sangre medular, estudio que muestra linfocitos T y B con inmunofenotipo maduro, sin aberraciones, descartándose la presencia de células tumorales linfocitarias.

Diagnóstico clínico patológico: Micosis fungoide variante foliculotrópica estadio IB.

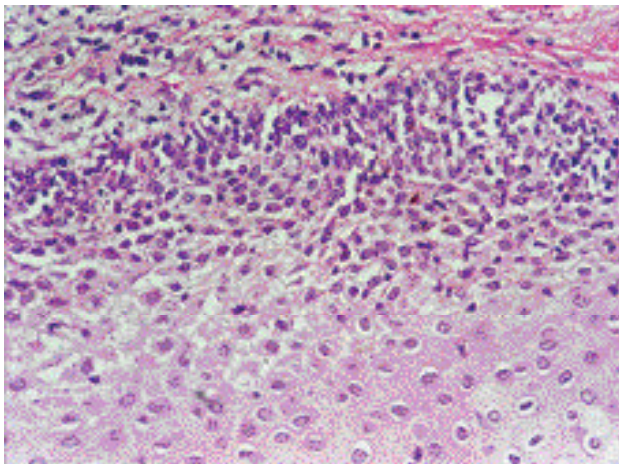
## CASO CLÍNICO 2

Mujer de 59 años, natural de Pasco y procedente de Lima, consulta por una enfermedad de 10 años de evolución que se inicia como manchas marrones, pruriginosas, en dorso de pies que progresan, según refiere, en forma ascendente, con extensión a todo el cuerpo desde hace dos años.

Al examen, la paciente presenta manchas hiperpigmentadas de bordes difusos en el tronco y las extremidades, que comprometen a las palmas y a las plantas, pero respetando la cara (Figura 4).

Los exámenes de laboratorio muestran hemograma, bioquímica y deshidrogenasa láctica dentro de límites normales, HTLV I-II no reactivo.

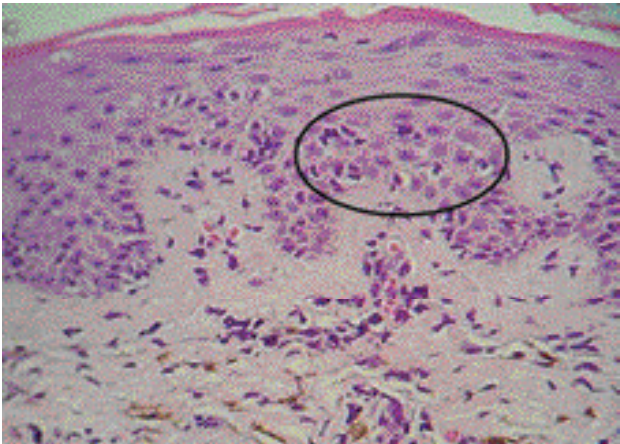
Se realizaron múltiples biopsias de piel en cuatro diferentes momentos durante los dos años de seguimiento. Las biopsias en las tres primeras oportunidades revelaron, además de la leve hiperpigmentación de la capa basal y presencia de melanófagos y melanina en la dermis superficial, solo un mínimo epidermotropismo.



**Figura 2.** Infiltrado de linfocitos atípicos y depósito de mucina en epitelio folicular. HE/40X.



**Figura 4.** Máculas hiperpigmentadas difusas.

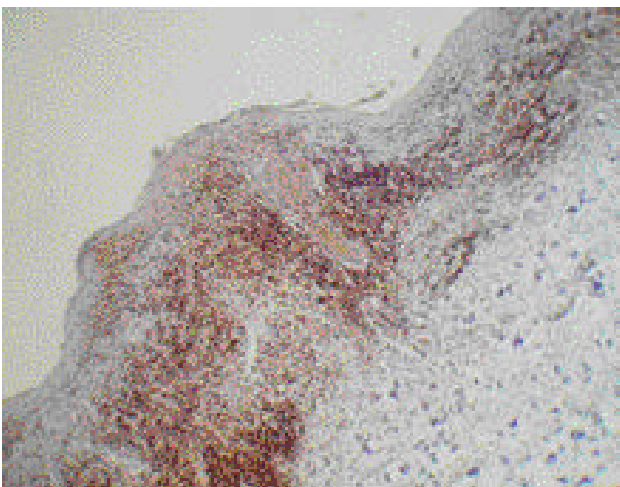


**Figura 5.** Linfocitos atípicos intraepidérmicos; melanófagos y pigmento melánico en dermis superficial. HE/20X.

Sin embargo, el estudio histopatológico de las biopsias cutáneas realizadas en la última oportunidad muestran un mayor epidermotropismo, insinuándose la formación de pequeñas colecciones intraepidérmicas de linfocitos atípicos con ligera hiperpigmentación de la capa basal y con melanófagos y pigmento melánico en la dermis superficial (Figura 5), y con CD3 positivo en el estudio inmunohistoquímico (Figura 6).

La tomografía axial computarizada toracoabdominopélvica no reveló tumoraciones ni adenomegalias.

Diagnóstico clinicopatológico: Micosis fungoide variante hiperpigmentada estadio IB.



**Figura 6.** Inmunohistoquímica: CD3 +/10X.

## DISCUSIÓN

La MF es una neoplasia de células T maduras y es la forma más común de linfoma cutáneo. Comprende alrededor del 50% de todos los casos<sup>(1)</sup>.

Clásicamente se describen tres estadios clínicos con progresión gradual desde parches (máculas eritematosas, con descamación fina, variablemente pruriginosas) y placas (infiltradas, descamativas, de coloración variable), localizadas mayormente en regiones no fotoexpuestas, que eventualmente progresan a lesiones tumorales<sup>(2-4)</sup>. Histológicamente se caracteriza por proliferación de linfocitos pequeños cerebriformes que muestran epidermotropismo, con variaciones según el estadio<sup>(2-5)</sup>. Esta presentación clinicopatológica es descrita como la forma clásica, dado que la MF presenta todo un espectro de variantes clinicopatológicas que difieren sustancialmente de la forma descrita por Alibert-Bazin, las que son referidas como variantes 'atípicas' de MF<sup>(5)</sup>. Así se describen las variantes hipopigmentada<sup>(2-6)</sup>, granulomatosa<sup>(2-5)</sup>, reticulosis pagetoide<sup>(2,4,5)</sup>, foliculotrópica, bulosa/vesicular, pustular<sup>(3-5)</sup>, púrpura pigmentada *like*<sup>(4,5,7)</sup>, con mucinosis folicular<sup>(2,4)</sup>, acantosis nigricans *like*<sup>(3,4)</sup>, siringotrópica<sup>(3,5)</sup>, eritodérmica, poiquilodermatosa, hiperpigmentada, hiperqueratótica/verrucosa<sup>(4,5)</sup>, ictiosiforme<sup>(5,8)</sup>, dishidrótica, con transformación a células grandes, dermatitis perioral *like*, zosteriforme<sup>(4)</sup>, palmoplantar, vegetante/papilomatosa<sup>(5)</sup>, pitiriasis liquenoide *like*<sup>(9)</sup> y papular<sup>(10)</sup>.

Es evidente que algunos de estos subtipos son sólo variantes menores de MF y no deberían ser consideradas como distintas entidades; sin embargo, unas pocas presentan características específicas relevantes para ser consideradas como variantes mayores de MF<sup>(11)</sup>.

Así, la última clasificación de linfomas cutáneos primarios, de consenso entre la Organización Mundial de Salud (OMS) y la *European Organization Research and Treatment of Cancer* (EORTC), consideran como variantes y subtipos de MF a la foliculotrópica, la reticulosis pagetoide y la piel laxa granulomatosa<sup>(12)</sup>. Los principales cambios de esta última clasificación, a diferencia de las clasificaciones individuales previas, tanto de la OMS como de la EORTC<sup>(13)</sup>, son la adición de la variante de la piel laxa granulomatosa y la redesignación de la variante anteriormente conocida como mucinosis folicular asociada a MF en MF foliculotrópica, ya que estudios recientes no han mostrado diferencias en la presentación clínica y conducta entre casos de MF foliculotrópica con o sin mucinosis folicular<sup>(12)</sup>.

En 1957, Pinkus describió un grupo de seis pacientes con alopecia localizada caracterizada histopatológicamente por el depósito de mucina en los folículos pilosos. En los siguientes años el término mucinosis folicular fue propuesto por Jablonska. Reportes posteriores sugirieron que al menos dos entidades distintas estaban comprendidas dentro de esta patología: la idiopática y la asociada a MF<sup>(14,15)</sup>. Sin embargo, estudios realiza-



dos para determinar si ambas formas son entidades distintas o relacionadas no han encontrado características determinantes para su diferenciación, pues existe una gran superposición en los hallazgos clínicos, histopatológicos y moleculares<sup>(15,16)</sup>. Boer y col, luego de una revisión exhaustiva a través de la historia de la alopecia mucinosa, concluye que la MF no es sólo un linfoma epidermotrópico, sino un linfoma epiteliotrópico, y que la alopecia mucinosa es MF desde el principio, no una paraneoplasia, no un precursor, no un linfoma abortivo, y tampoco una variante comparativamente benigna de linfoma<sup>(17)</sup>.

El primer caso presentado corresponde tanto clínica como histopatológicamente a la variante MF foliculotrópica, anteriormente conocida como mucinosis folicular.

La MF hiperpigmentada, aunque no reconocida como tal en la clasificación OMS-EORTC, es una de las variantes reportadas en diversas literaturas<sup>(4,5)</sup>, que se caracteriza clínicamente por hiperpigmentación difusa macular, no asociada a poiquiloderma atrófica vascular o a regresión de lesiones preexistentes<sup>(5)</sup>, lo cual caracteriza al segundo caso presentado en este reporte. Histológicamente se caracteriza por melanina abundante en la capa basal y focal en la capa espinosa, y ultraestructuralmente por la presencia de gránulos gigantes de melanina en linfocitos neoplásicos, macrófagos, queratinocitos y células de Langerhans<sup>(5)</sup>. En nuestra paciente, en la histología de la biopsia de piel, más que hiperpigmentación de la capa basal hay abundantes melanófagos y pigmento melánico en dermis superficial. Ambas pacientes se encuentran en estadio IB, que corresponde a la presencia de parches y/o placas en más del 10% de la superficie corporal, sin compromiso ganglionar ni visceral<sup>(4)</sup>.

Presentamos estos casos para ilustrar el concepto de las múltiples presentaciones de la MF, tanto clínica como histopatológicamente.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Pileri S, Bacci F, Sabbatini E. Classification of cutaneous lymphomas. *J Hematol.* 2003;88(Suppl 5):4-5.
2. Fung MA, Murphy MJ, Hoss DM, Grant-Kels JM. Practical evaluation and management of cutaneous lymphoma. *J Am Acad Dermatol.* 2002;46:325-57.
3. Pérez-Quintela BV, Suárez JM. Linfomas cutáneos de células T: Revisión de los aspectos histopatológicos más relevantes. *Rev Esp Patol.* 2004;37:181-94.
4. Cerroni L. Mycosis fungoides. *J Hematol* 2003;88(Suppl 5):10-13.
5. Kasakov DV, Burg G, Kempf W. Clinicopathological spectrum of mycosis fungoides. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2004;18:397-415.
6. Ardigó M, Borroni G, Muscardin L, Kerl H, Cerroni L. Hypopigmented mycosis fungoides in Caucasian patients: A clinicopathologic study of 7 cases. *J Am Acad Dermatol.* 2003;49:264-70.
7. Barnhill RL, Braverman IM. Progression of pigmented purpura-like eruptions to mycosis fungoides: report of three cases. *J Am Acad Dermatol.* 1988;19:25-31.
8. Hodak E, Amitay I, Feinmesser M, Aviram A, David M. Ichthyosiform mycosis fungoides: An atypical variant of cutaneous T-cell lymphoma. *J Am Acad Dermatol.* 2004;50:368-74.
9. Ko J-W, Seong J-Y, Suh K-S. Pityriasis lichenoides-like mycosis fungoides in children. *Br J Dermatol.* 2000;142:347-52.
10. Kodama K, Fink-Puches R, Massone C, Kerl H, Cerroni L. Papular mycosis fungoides: a new clinical variant of early mycosis fungoides. *J Am Acad Dermatol.* 2005;52:694-8.
11. Sanguenza OP. Mycosis fungoides. New insights into an old problem. *Arch Dermatol.* 2002;138:244-6.
12. Willemze RJ, Jaffe ES, Burgslater DN. WHO-EORTC classification for cutaneous lymphomas. *Blood.* 2005;105:3768-85.
13. Rusell-Jones R. World Health Organization classification of hematopoietic and lymphoid tissues: Implications for dermatology. *J Am Acad Dermatol.* 2003;48:93-102.
14. Bonta MD, Tannous ZS, Demiere MF, Gonzales E. Rapidly progressing mycosis fungoides presenting as follicular mucinosis. *J Am Acad Dermatol.* 2000;43:635-40.
15. Cerroni L. Follicular mucinosis. A critical reappraisal of clinicopathologic features and association with mycosis fungoides and Sézary syndrome. *Arch Dermatol.* 2002;138:182-9.
16. Gibson LE, Muller SA, Leiferman KM, Peters MS. Follicular mucinosis: Clinical and histopathologic study. *J Am Acad Dermatol.* 1989;20:441-6.
17. Böer A, Guo Y, Ackerman AB. Alopecia mucinosa is mycosis fungoides. *Am J Dermatopathol.* 2004;26:32-52.



# CARCINOMA EPIDERMOIDE METASTÁSICO EN ESCOLAR DE SEXO MASCULINO

*Metastatic squamous cell carcinoma in a 12-years old boy*

Frances Stock<sup>1</sup>, Eduardo Zambrano<sup>2</sup>, Francisco Cammarata-Scalisi<sup>1,3</sup>, Oswaldo Gordon<sup>1</sup>, Ana Castillo<sup>1</sup>, Julio Gamboa<sup>1,3</sup>, Pierina Petrosino<sup>3</sup>, Asmiria Arenas<sup>3</sup>, Melisse Milano<sup>3</sup>

## RESUMEN

**Introducción.** La frecuencia de los diferentes tumores cutáneos malignos primarios y metastásicos en niños es incierta. Ello es debido en parte, porque el cáncer de piel es infrecuente en pacientes pediátricos y su diagnóstico en ocasiones puede verse retrasado. **Caso Clínico.** Escolar de sexo masculino de 12 años de edad, quien presentó aumento de volumen progresivo a nivel de la región latero cervical derecha, de seis meses de evolución, sin antecedentes patológicos de importancia. El estudio histológico reportó carcinoma epidermoide metastásico a cadenas ganglionares cervicales y a tejidos blandos adyacentes. **Discusión.** La incidencia de carcinoma epidermoide en niños es extremadamente baja, por lo que las normas terapéuticas han sido poco discutidas en este grupo de pacientes, así como, los hallazgos clínicos y el comportamiento de estos tumores. Las metástasis cutáneas del carcinoma epidermoide son relativamente infrecuentes y el reconocimiento temprano puede guiar a un diagnóstico preciso y tratamiento oportuno. **Conclusión.** Las metástasis cutáneas del carcinoma epidermoide son infrecuentes en la práctica clínica. Sin embargo, esto puede ser la primera evidencia clínica de enfermedad maligna o de recurrencia regional. El reconocimiento temprano de la metástasis en piel puede guiar a un diagnóstico preciso y tratamiento oportuno.

**Palabras clave:** Cáncer de piel, carcinoma epidermoide, metastásico.

*Dermatol Peru 2005;15(3):249-253*

## ABSTRACT

The frequency of different malignant cutaneous tumors, primary and metastatic in children is unknown. This is because the skin cancer is uncommon in pediatric patients and a low index of suspicion may lead to a delay in diagnosis. **Case report.** Twelve year old boy with progressive increase of volume of the right lateral cervical region with six months of evolution, without important pathologic antecedents. The histologic examination showed metastatic squamous cell carcinoma of cervical lymph chain and adjacent soft tissues. **Discussion.** The incidence of squamous cell carcinoma in children is extremely low, because of this there are few therapeutic guidelines that have been discussed in this group of patients, such as, their clinical features and behavior of their tumors. Cutaneous metastases from squamous cell carcinoma are relatively uncommon and the early recogni-

tion can lead to an accurate diagnosis and timely treatment. **Conclusion.** Cutaneous metastases from carcinoma are uncommon in clinical practice. However, skin metastases may be the first clinical evidence of the malignant disease or its loco-regional recurrence. Early recognition of skin metastasis can lead to an accurate and prompt diagnosis and timely treatment.

**Keywords.** Skin cancer; Squamous cell carcinoma; Metastatic.

## INTRODUCCIÓN

El cáncer de piel es el más frecuente de los tumores malignos en la población adulta de Estados Unidos<sup>(1,2)</sup>, Reino Unido<sup>(3)</sup> y en muchos otros países. La incidencia y el porcentaje de mortalidad se han incrementado dramáticamente por lo que constituye un verdadero problema de salud pública<sup>(4,5)</sup>. Este tipo de neoplasia se localiza principalmente en zonas de exposición de la cara y el cuello y en personas de piel blanca esencialmente. Aunque la mayor parte de los carcinomas de piel ocurren en la edad adulta, pueden aparecer a cualquier edad<sup>(2)</sup>.

1. Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes. Mérida. Venezuela.

2. Universidad de Yale, New Haven, Connecticut. USA.

3. Universidad de Los Andes. Mérida. Venezuela.

E-mail: francocammarata@yahoo.it

El cáncer de piel se clasifica en melanoma y lesiones de tipo no melanoma, que incluyen el carcinoma basocelular y el carcinoma epidermoide. La queratosis actínica y la enfermedad de Bowen (carcinoma *in situ*), aunque no son verdaderos tumores invasivos, pueden ser considerados verdaderos cáncer de piel por su comportamiento<sup>(6)</sup>.

El carcinoma epidermoide es una neoplasia maligna de las células queratinizantes de la epidermis que puede invadir y producir metástasis, ocupa el segundo lugar en frecuencia entre las neoplasias cutáneas malignas en el mundo<sup>(7)</sup>. La máxima incidencia se reporta entre los 80 y 84 años de edad, grupo en el que se manifiesta hasta en 1 556 casos por cada 100 000 habitantes<sup>(8)</sup>.

La frecuencia de los diferentes tumores cutáneos malignos primarios y metastásicos en niños es incierta<sup>(9)</sup>. Ello es debido, en parte, porque el cáncer de piel es infrecuente en pacientes pediátricos y un bajo índice de sospecha puede retrasar el diagnóstico<sup>(10)</sup>.

En el siguiente informe se reporta un caso de carcinoma epidermoide metastásico a cadenas ganglionares latero cervical derecha y a tejidos blandos adyacentes, en un escolar de sexo masculino que no presentaba antecedentes de importancia o cualquier otro factor de riesgo.

## CASO CLÍNICO

Escolar varón de 12 años de edad, que presentó aumento de volumen progresivo a nivel de región latero cervical derecha de seis meses de evolución, sin antecedentes patológicos de importancia. Al examen físico de ingreso, piel de fototipo IV, aumento de volumen en cuello a nivel de cadena ganglionar laterocervical derecha, no dolorosa a la palpación, de consistencia pétreo y adherida a planos profundos. Sin evidencia de lesiones o procesos infecciosos en piel en áreas adyacentes o distantes. El resto de la exploración fue normal. Las pruebas de laboratorio reportaron elevación del tiempo parcial de tromboplastina en 40,5 segundos (control 30 segundos) y elevación de la ALP 488 UI/L (24-114 UI/L). El resto de los exámenes de laboratorio se encontraron dentro de los límites normales. El estudio de reacción de cadena de polimerasa (PCR) de ganglio cervical para detección de *Mycobacterium tuberculosis* y no tuberculoso fue negativo. La translocación cromosómica balanceada, t(15;19), resultante del oncogen BRD4-NUT fue igualmente negativa.

La tomografía axial computarizada simple y contrastada de cuello reportó imágenes compatibles con proceso adenomegálico (Figura 1). La resonancia magnética nuclear de cabeza y cuello evidenció alteración en la señal de intensidad que compromete el espacio cervical anterior, respetando

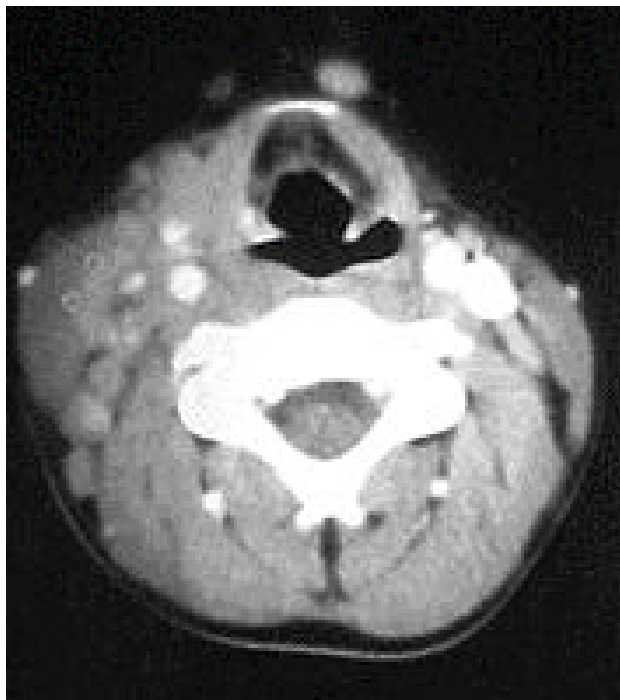


Figura 1. Tomografía axial computarizada. Proceso adenomegálico.

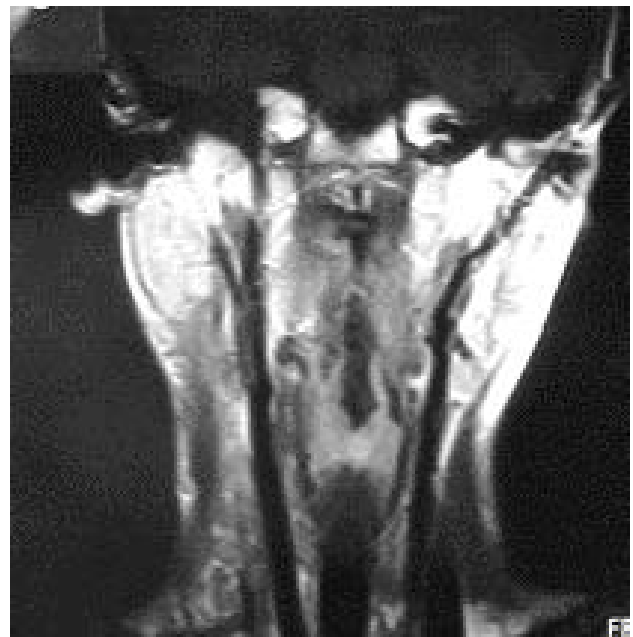


Figura 2 Resonancia magnética nuclear. Compromiso de glándula parótida y estructuras vasculares de la derecha. Dismorfismo por infiltración del espacio paratraqueal y paraesofágico ipsilateral.

fosa carotídea, donde se observa un aumento de volumen. Existe compromiso de la glándula parótida derecha, con desplazamiento de estructuras vasculares y compresión de las mismas. No se evidenció invasión a planos paravertebrales; sin embargo, existe discreta infiltración del espacio paratraqueal y paraesofágico derecho que condicionó dismorfismo (Figura 2). Los cortes a nivel cerebral descartaron la posibilidad de lesiones ocupantes de espacio extra-axiales y no se evidenció compromiso metastásico a ese nivel. La tomografía toraco-abdomino-pélvica presentó imágenes en mediastino con densidad de masa compatible a adenopatías anterior a nivel de ventana mediastínica, lo cual se corroboró con la resonancia magnética.

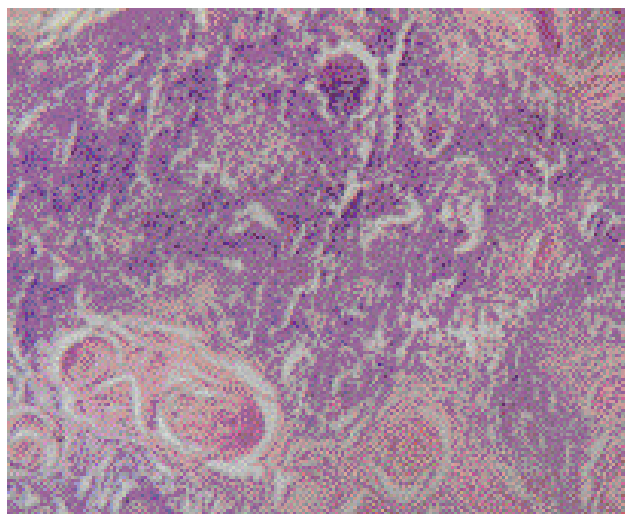
Se realizó remoción quirúrgica limitada del tumor con vaciamiento parcial ganglionar latero cervical derecho. Entre los hallazgos operatorios se encontró, gran tumoración pétreo, que abarcaba toda la longitud del cuello, desde el ángulo de la mandíbula derecha hasta la región supraclavicular ipsilateral, muy vascularizada, adherida a vasos superficiales y profundos. Los ganglios linfáticos se encontraron aumentados de tamaño, pétreos, adheridos y de formas irregulares.

El estudio histológico reportó ganglios linfáticos con sustitución parcial de su arquitectura, por neoplasia maligna de estirpe epitelial, constituida por proliferación de células con abundante citoplasma, de bordes bien definidos, con alteración de la relación del núcleo citoplasma y pleomorfismo nuclear. Dichas células se disponen en un patrón de crecimiento difuso en masas, islotes y cordones, con presencia de puentes intercelulares, perlas córneas y moderada actividad mitótica (Figura 3). Aunque la epidermis se encontró indemne, se evidenció infil-

tración en dermis, tejido adiposo y músculo estriado esquelético; con presencia de lesión a nivel de borde quirúrgico. Mediante la técnica de avidina-estreptavidina, se observó inmunomarcaje con queratina 34BE12 y con PCNA en el 90% de las células neoplásicas. El Ki67 y el *cerb2* fueron negativos.

El paciente presentó severos problemas por resección muscular con afectación neurológica post-operatoria e importante deformidad cervico-facial. Fue referido al servicio de fisioterapia por disminución de movilidad cervical y limitación de los movimientos cervicales para la inclinación lateral izquierda y rotación ipsilateral. En la inspección se apreció pérdida de los rasgos faciales, desviación de la comisura labial hacia la izquierda y desviación de la lengua hacia la derecha (Figura 4). Se palpó tumoración de consistencia pétreo, no dolorosa, localizado en área laterocervical derecha, adherido a planos profundos. Además se evidenció banda fibrosa de 20 centímetros de longitud aproximadamente, indurada y no dolorosa.

Posteriormente al tratamiento de radioterapia con acelerador lineal de 6Mev, dosis de 6000 Cgy, se evidenció una reducción importante de las lesiones que se identificaban al inicio del tratamiento. La resonancia magnética nuclear de cuello con medio de contraste, reportó lesión ocupante de espacio infiltrativa que compromete la glándula parótida, la fosa carotídea e invade el espacio parafaríngeo derecho, con obstrucción de la región faríngea e infiltración de paladar homónimo. A un año de comienzo de la sintomatología, el paciente se encuentra en condiciones clínicas estables con respuesta de más de 60% de la lesión inicial. Posterior a tratamiento quirúrgico y de radioterapia se instauró esquema de quimioterapia con cisplatino, 5-fluorouracilo y vincristina.



**Figura 3.** Corte histológico, ganglio linfático. Neoplasia maligna de estirpe epitelial.



**Figura 4.** Respuesta mayor de 60% con respecto a la lesión inicial. Se evidencia deformidad cervicofacial, con pérdida de los rasgos faciales.

## DISCUSIÓN

La incidencia de carcinoma epidermoide en niños es extremadamente baja, por lo que las normas terapéuticas han sido poco discutidas en este grupo de pacientes<sup>(11)</sup>. En la Tercera Convención Nacional de Cáncer en Estados Unidos, de 1 925 tumores malignos en niños, sólo se presentó un caso de carcinoma epidermoide<sup>(12)</sup>. En un estudio realizado por Pearce et al.<sup>(13)</sup> se analizaron 200 casos de cáncer de piel en pacientes menores de 25 años, en un período de 28 años (1968-1995), en el norte de Inglaterra, la incidencia fue de 1,2 casos por millón por año en niños de 0 a 14 años y de 13 casos por millón por año en adultos jóvenes de 15 a 24 años. El melanoma estuvo presente en 138 casos (69%), siendo 16 casos diagnosticados en menores de 15 años. De los 62 pacientes restantes con cáncer de tipo no melanoma sólo 10% fue de tipo carcinoma epidermoide. La incidencia del cáncer de piel de tipo no melanoma fue significativamente mayor durante el período 1982-1995 que durante 1968-1981 y el promedio de supervivencia global en 5 años fue 98%.

La información publicada sobre los hallazgos clínicos y el comportamiento de los tumores cutáneos malignos (TCM) en niños es escasa<sup>(9,14)</sup>. Orozco-Covarrubias y col.<sup>(9)</sup> reportaron la experiencia de 20 años (1971-1991), en el Departamento de Dermatología Pediátrica, en la Ciudad de México, donde evaluaron a 36 207 pacientes, los cuales fueron diagnosticados clínicamente e histopatológicamente por presentar tumor maligno sólido primario o metastásico. La edad de los pacientes presentó un rango de 11 meses hasta los 17 años. Del total de casos estudiados, sólo hubo 52 pacientes con TCM. La incidencia fue de 0,15 por 1000 pacientes pediátricos y 1,4 por 1000 pacientes pediátricos dermatológicos. Los TCM fueron 36 primarios y 17 metastásicos. De éstos sólo 3 fueron carcinomas epidermoides primarios, dos en pacientes femeninos y uno en masculino, con un promedio de edad de 10 años, localizados en cara, cuello y pie. Un paciente de los estudiados, con xeroderma pigmentoso, presentó carcinoma basocelular y epidermoide, además presentó otra lesión en cuello que no fue identificada; fue tratado con radioterapia, a pesar de ello presentó metástasis y falleció. Otro paciente presentó la lesión en el pie, con afectación de ganglios linfáticos regionales, recibió quimioterapia y se realizó desarticulación de la pierna, no presentó signos de actividad tumoral a los seis años posteriores de haberse realizado el diagnóstico.

Wockel y col.<sup>(15)</sup> reportan un caso de paroniquia recurrente, en dedo pulgar derecho, el cual fue removido en un paciente femenino de 10 años de edad. El estudio histológico reveló carcinoma epidermoide. Cinco meses después se detectó metástasis en ganglio linfático axilar derecho, realizándose posteriormente disección radical ganglionar en dicha región,

donde se reportó linfangiosis carcinomatosa con infiltración tumoral vascular. A pesar de recibir tratamiento de radioterapia con telecobalt, la paciente falleció dos años posteriores al diagnóstico. La necropsia reveló infiltración difusa por el tumor de los tejidos blandos de la axila, parte superior del brazo, hombro, cuello y pared torácica derecha incluyendo tejido mamario y para-aórtico abdominal. Travulete et al.<sup>(11)</sup> por su parte, reportan el caso de un lactante mayor de 19 meses de edad, quien desarrolló lesión a nivel de piel y músculo del labio, en el que el estudio histológico reportó carcinoma epidermoide invasivo originado de un queratoacantoma. Al paciente se le realizó excisión local como tratamiento definitivo, permaneciendo libre de recurrencia luego de 24 meses posteriores a la intervención.

Las causas que intervienen en la génesis de este tumor son diversas, como la exposición a los rayos ultravioletas (causa exógena más importante), inmunosupresión, síndromes genéticos, tumores previos, historia de radiación ionizante, traumatismos locales previos, exposición a químicos (arsenicales) y alimentarios<sup>(2)</sup>. El xeroderma pigmentoso es una enfermedad autosómica recesiva, donde existe un defecto en el mecanismo de reparación del ADN, por lo que existe la predisposición a desarrollar múltiples patologías malignas de la piel. Masinjila & Arnbjornsson<sup>(16)</sup>, reportan dos casos en niños de Zanzíbar, Tanzania. El primer caso reporta un lactante mayor de sexo masculino quien presentó un tumor en la cabeza, que fue resecado y cuyo estudio histopatológico evidenció tumor benigno: lipoblastoma embrionario. Nueve meses después presentó tumor en región temporal derecha reportado como carcinoma epidermoide y carcinoma metastático (baso-escamoso) en fosa nasal derecha. El paciente no presentó adenomegalias. Un hermano mayor del paciente había fallecido por cáncer de piel, situado en la cabeza. El segundo caso reporta pre-escolar de sexo femenino que presentó tumoraciones en región frontal y suborbitaria derecha, labios superior e inferior y lengua, de seis meses de evolución previo a la admisión. El tumor localizado en la región suborbitaria derecha correspondió a carcinoma epidermoide y el de los labios y lengua fue melanoma anaplásico no melanótico. La paciente igualmente no presentó adenomegalias, ni historia familiar.

Kawasaki y col.<sup>(17)</sup> reportan el caso de un paciente varón de 12 años de edad con epidermolisis bulosa distrófica recesiva no Hallopeau-Siemens, quien presentó dos lesiones de carcinoma epidermoide en el pie izquierdo. La incidencia de estas dos patologías es mucho más baja que en el subtipo epidermolisis bulosa distrófica recesiva Hallopeau-Siemens. Pandhi y col.<sup>(18)</sup> presentan el primer caso de porfiria eritropoyética congénita asociada a carcinoma epidermoide en paciente mujer de 12 años de edad. La lesión se localizó en el



muñón de brazo izquierdo amputado con metástasis a ganglios linfáticos, glándula suprarrenal y hueso. Hidvegi et al.<sup>(19)</sup> reportan el primer caso de carcinoma epidermoide desarrollado en un nevus sebáceo de Jadassohn en adolescente de sexo femenino de 15 años de edad. En este informe hacemos mención de algunas entidades clínicas que se deben tomar en cuenta ante la presencia de carcinoma epidermoide, así como de los factores de riesgos posibles, aunque en el caso presentado el paciente no tenga ninguno de ellos.

Las metástasis cutáneas del carcinoma epidermoide son relativamente infrecuentes en la práctica clínica. La metástasis a piel de cabeza y cuello son también inusuales. Sin embargo, esto puede ser la primera evidencia clínica de enfermedad maligna o de recurrencia regional. El reconocimiento temprano de la metástasis en piel puede guiar a un diagnóstico preciso y tratamiento oportuno<sup>(20)</sup>. Los estudios publicados sobre carcinoma epidermoide metastásico de cabeza y cuello han sido de pacientes adultos, por lo que las diferencias pueden ser significativas y el tratamiento debe ser individualizado.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Glanz K, Saraiya M, Wechsler H. Guidelines for school programs to prevent skin cancer. *MMWR Recomm Rep.* 2002;51:1-18.
- Tamez-Cavazos RM, Rangel-Flores JM, Chávez-Suárez A, Vázquez-González H. Recurrencia del carcinoma basocelular y epidermoide en pacientes con reporte histopatológico de «tumor en bordes quirúrgicos». *Cir Plast.* 2003;13:61-3.
- Freak J. Identification of skin cancers 1: benign and premalignant lesions. *Br J Community Nurs.* 2005;10:8-12.
- Saladí RN, Persaud AN. The causes of skin cancer: A comprehensive review. *Drugs Today.* 2005;41:37-53.
- de Vries E, van de Poll-Franse LV, Louwman WJ, de Gruij FR, Coebergh JW. Predictions of skin cancer incidence in the Netherlands up to 2015. *Br J Dermatol.* 2005;152:481-8.
- Marks R. An overview of skin cancers. Incidence and causation. *Cancer* 1995;75:607-12.
- Torres S, Gutiérrez RM, Medina A, Ramos G. El carcinoma epidermoide en el Centro Dermatológico Pascua. *Rev Mex Dermatol.* 2003;47:61-5.
- Salasche SJ. Epidemiology of actinic keratoses and squamous cell carcinoma. *J Am Acad Dermatol.* 2000;42:4-7.
- Orozco-Covarrubias M, Tamayo-Sánchez L, Duran-McKinster C, Ridaura C, Ruiz-Maldonado R. Malignant cutaneous tumors in children. Twenty years of experience at a large pediatric hospital. *J Am Acad Dermatol.* 1994;30:243-9.
- Sasson M, Mallory SB. Malignant primary skin tumors in children. *Curr Opin Pediatr.* 1996;8:372-7.
- Travelute C, Persing JA, Eisen R, Riou JP. Squamous cell carcinoma of the lip in a 19-month-old child: a case report. *J Craniofac Surg.* 1996;7:60-3.
- Young JL, Miller RW. Incidence of malignant tumors in U.S. children. *J Pediatr.* 1975;86:254-8.
- Pearce MS, Parker L, Cotterill SJ, Gordon PM, Craft AW. Skin cancer in children and young adults: 28 years' experience from the Northern Region Young Person's Malignant Disease Registry, UK. *Melanoma Res.* 2003; 13:421-6.
- Figuroa Tovar MI, Laterza AM, Tamayo L, Ruiz-Maldonado R. Incidence of malignant, primary and metastatic solid skin tumors at a pediatric dermatology service. *Med Cutan Ibero Lat Am.* 1989;17:52-7.
- Wockel W, Meerbach W, Willnow U. Metastasizing squamous-cell carcinoma of the skin in a ten-year-old girl. *Deutsch Med Wochenschr* 1979; 104:1104-7.
- Masinjila H, Arnbjornsson E. Two children with xeroderma pigmentosum developing two different types of malignancies simultaneously. *Pediatr Surg Int.* 1998;13:299-300.
- Kawasaki H, Sawamura D, Iwao F, Kikuchi T, Nakamura H, Okubo S, Matsumura T, Shimizu H. Squamous cell carcinoma developing in a 12-year-old boy with non Hallopeau-Siemens recessive dystrophic epidermolysis bullosa. *Br J Dermatol.* 2003; 148:1047-50.
- Pandhi D, Suman M, Khurana N, Reddy BS. Congenital erythropoietic porphyria complicated by squamous cell carcinoma. *Pediatr Dermatol.* 2003;20:498-501.
- Hidvegi NC, Kangesu L, Wolfe KQ. Squamous cell carcinoma complicating naevus sebaceous of Jadassohn in a child. *Br J Plast Surg.* 2003;56:50-2.
- Danic D, Danic A. Head and neck squamous cell carcinoma skin metastases below of the diaphragm. *Acta Dermatovenerol Croat.* 2003;11:153-7.

# MELANOMA RECTAL PRIMARIO. REPORTE DE UN CASO

*Primary rectal melanoma. Case report*

D. Morales-Caramutti<sup>1</sup>, H. Limaylla-Vega<sup>2</sup>, F. Arévalo-Suárez<sup>3</sup>

## RESUMEN

El melanoma rectal es una infrecuente patología y tiene un muy pobre pronóstico. El siguiente es un caso reportado del Hospital Nacional Dos de Mayo. Una mujer de 37 años se presentó con una historia de rectorragia y masa de 3 meses. El diagnóstico fue confirmado por la expresión de S 100 y HMB45. La resección abdominoperineal fue el tratamiento de elección.

**Palabras clave:** Melanoma; Melanoma rectal

*Dermatol Peru. 2005;15(3):254-256*

## ABSTRACT

Anorectal malignant melanoma is a rare disease and has a poor prognosis. The following is one reported case from National Dos de Mayo Hospital. A 37 year-old female patient presented with mass and rectal bleeding for 3 months. The diagnosis was confirmed by expression of S 100 protein and HMB45. Abdominoperineal resection was the treatment of choice.

Keywords: Malignant melanoma. Rectal melanoma

## INTRODUCCIÓN

El primer caso reportado de melanoma rectal fue hecho por Moore, en 1857<sup>(1)</sup>. El melanoma rectal es un tumor maligno raro, conocido por su pronóstico y sobrevida pobres. A diferencia del melanoma cutáneo, el melanoma rectal no ocurre en áreas expuestas a la radiación ultravioleta, por lo que su origen permanece todavía desconocido y controversial. Esperamos que este reporte incremente el conocimiento sobre esta patología, que generalmente tiene un pronóstico muy pobre.

## CASO CLÍNICO

Mujer de 37 años, consulta por rectorragia, tumoración en región anal, constipación, dolor en región lumbosacra de tres meses de evolución y sin historia de enfermedad crónica.

En el examen físico, efectuado a su ingreso (25 de agosto de 2005), se encontró al tacto rectal una tumoración aumentada de consistencia, bordes irregulares, doloroso a la palpación, de 4 x 3 cm, localizada aproximadamente a 0,5 cm del margen anal, móvil y lateralizada hacia el lado derecho. Se constató una masa en región inguinal derecha. Resto del examen físico sin alteración, no se evidenciaron lesiones dérmicas.

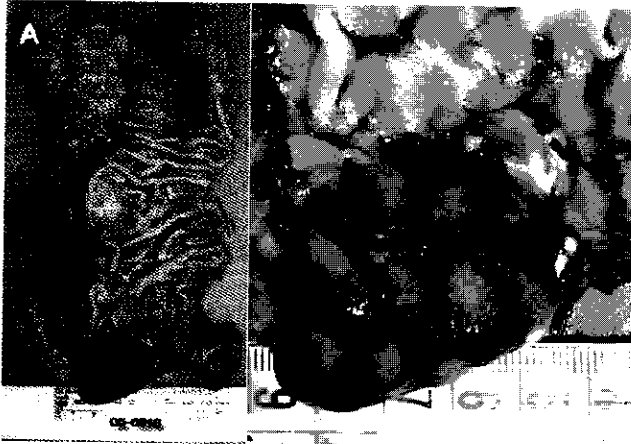
Exámenes auxiliares practicados: Proctoscopia: papila grande, hipertrófica, posterior a ésta se aprecia tejido proliferativo a 3 cm del canal anal por encima de la línea pectínea, que sangró al tomar la biopsia. TAC abdominal (01/09/05): hepatomegalia leve, adenopatía periaórtica abdominal, compatible con proceso neofornativo a nivel del recto sigmoides.

Informe operatorio (05/09/05): Se efectuó laparotomía exploratoria con resección abdominoperineal; se resecó una lesión de 8 x 6 cm en región anal adherida a una segunda tumoración de 4 x 5 cm y se encontró múltiples ganglios aumentados de tamaño, aparentemente metastásicos en cadena mesentérica inferior, hígado y otras regiones intraabdominales.

1. Médico asistente Servicio Anatomía Patológica Hospital Nacional Dos de Mayo.

2. Médico asistente Servicio Cirugía General Hospital Nacional Dos de Mayo.

3. Médico residente Servicio Anatomía Patológica Hospital Nacional Dos de Mayo.



**Figura 1.** Las fotografías de la izquierda muestra el tumor como una lesión exofítica, muy cerca de la línea pectínea oscura de aproximadamente 4 x 3 cm. La fotografía de la derecha muestra con mayor detalle al tumor.

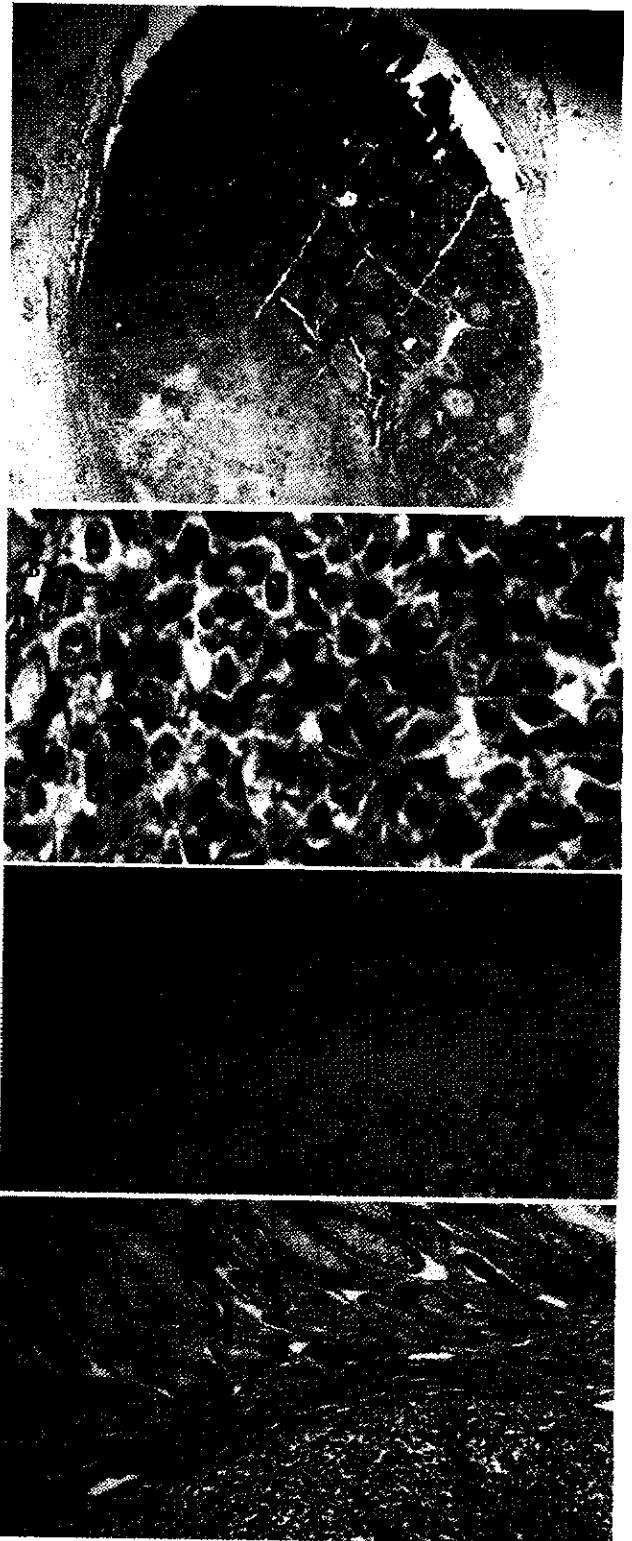
### Informe anatomopatológica

**Macroscopía:** Se recibe el producto de resección abdominoperineal de 30 x 7 cm, incluye recto, conducto anal y piel perianal, mucosa levemente edematosa, pliegues conservados, a 0.8 cm de la línea pectínea se identifica tumoración exofítica (4 x 3 cm), dependiente de mucosa, a 0,6 cm de este tumor se identifica otra tumoración más pequeña mamelonada (3 x 1 cm) (Figura 1), la superficie de corte de ambas tumoraciones es blanquecina con superficie negruzca y con un tallo fibrovascular. Se identifica tres ganglios linfáticos peritumorales, cuatro ganglios en el conducto anal y ocho ganglios en la serosa perirrectal.

**Microscopía:** El tumor se encuentra principalmente constituido por células neoplásicas redondas de escaso citoplasma eosinófilo, núcleo vesiculoso y nucléolo prominente, las cuales infiltran la pared del recto hasta la submucosa; se aprecia anisocariosis y macrocariosis, cinco de once ganglios regionales se encontraron comprometidos por el tumor. La inmunohistoquímica reveló positividad para HMB 45 (Figura 2).

### DISCUSIÓN

El melanoma anorrectal es una patología infrecuente, representa del 2 al 15% de los tumores anorrectales<sup>(2,3)</sup> y menos del 1% de los melanomas<sup>(4)</sup>. Se cree que se origina de los melanocitos del tejido poliestratificado plano anal, generalmente crece cerca de la línea pectínea y tiende a extenderse hacia la ampolla rectal<sup>(5)</sup>. La etiología permanece oscura, aparentemente no estaría asociada a la exposición a rayos UV-B, como si lo está el melanoma cutáneo. Un reciente trabajo ha señalado la posible relación



**Figura 2.** A: Ganglio linfático infiltrado por las células neoplásicas. HE 40X. B: Se observa células neoplásicas del melanoma, con núcleos pleomórficos y nucléolo prominente 200X. C: La inmunohistoquímica mostró positividad (color pardo) para HMB 45; obsérvese las células neoplásicas proliferando debajo de la mucosa rectal. D: Se observa las células de melanoma en la submucosa. HE 100X.



entre la aparición de este tumor y pacientes varones jóvenes infectados con VIH, pero se necesitan trabajos de mayor rigor estadístico que respalden dicha relación<sup>(6)</sup>.

La mayoría de casos se reporta en mujeres, el pico de incidencia se encuentra entre la sexta y séptima década<sup>(7)</sup>. El síntoma más frecuente es sangrado rectal; otros, dolor, diarrea y tenesmo<sup>(8,9)</sup>. El examen físico frecuentemente revela masa rectal, la que a veces puede ser confundida con una hemorroides trombosadas<sup>(10)</sup>.

La tomografía tomada a la paciente detectó el proceso neoplasia a nivel de recto sigmoides y coincide con un estudio de casos de melanoma rectal primario, en el cual la tomografía detectó procesos neoplásicos tipo fúngico en 7 de los 8 casos descritos<sup>(11)</sup>, lo que nos habla de la sensibilidad de este examen. Los hallazgos macroscópicos frecuentemente revelan una masa polipode. En una revisión de 85 casos, el tamaño promedio del tumor fue de 3,3 cm, similar al tamaño del tumor del presente caso<sup>(12)</sup>. Como los melanomas cutáneos, los rectales muestran una gran variabilidad en el tamaño y en la forma celular, por eso la inmunohistoquímica es de mucha utilidad, y se usa los marcadores HMB 45 y S100. El HMB 45 reconoce una glicoproteína presente en los premelanomas, este anticuerpo se expresa en los melanomas primarios en casi el 98% de los casos y en un 50% de los melanomas metastásicos<sup>(13)</sup>. Aproximadamente 20% de los melanomas rectales es amelanótico<sup>(14)</sup>.

Los melanomas rectales tienen un pobre pronóstico, alrededor del 60% tiene evidencias de metástasis al momento del diagnóstico, probablemente por demora en el diagnóstico y por la rica vascularización que posee la región anorrectal; siendo el pulmón el sitio más frecuentemente comprometido por las metástasis<sup>(12)</sup>. Nuestra paciente presentó compromiso de un ganglio linfático inguinal en el momento de la extirpación. En un estudio realizado en la India<sup>(9)</sup> sobre melanoma anorrectal, se describió compromiso linfático inguinal en 2 de 6 pacientes.

El melanoma rectal tiene un comportamiento sumamente agresivo cuando se diagnostica en estadios avanzados; los tratamientos estándares aún no han logrado mejoras en los resultados finales<sup>(15)</sup>. El tratamiento ideal aún es controvertido, los procedimientos quirúrgicos varían desde una resección abdominoperineal total, con o sin exéresis de los gan-

glios linfáticos inguinales, a una resección local amplia más conservadora. Algunos autores como Cooper apoyan la resección abdominoperineal porque logra un control local más efectivo y permite extirpar ganglios linfáticos tan pequeños que pueden pasar clínicamente inadvertidos<sup>(2)</sup>, otros autores como Ward aconsejan la resección local amplia con un margen de 2 cm y resección de ganglios linfáticos inguinales, porque la supervivencia no es mayor en los pacientes que son sometidos a resección abdominoperineal y permite mantener la continencia<sup>(16)</sup>. La paciente fue sometida a resección abdominoperineal, siendo su pronóstico reservado hasta la fecha de redacción de este reporte.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Moore W. Recurrent melanoma of the rectum after previous removal from the verge of the anus in a man aged sixty-five. *Lancet*. 1857;1:290.
2. Cooper PH, Mills SE, Allen MS Jr. Malignant melanoma of the anus: report of 12 patients and analysis of 255 additional cases. *Dis Colon Rectum*. 1982;25:693-703.
3. Tribault M, Sagars E, Nivatvongs R, et al. Anorectal melanoma incurable disease. *Dis Colon Rectum*. 1997;40:661-8.
4. Tomicic J, Wanebo HJ. Mucosal melanomas. *Surg Clin North Am*. 2003; 83:237-52.
5. Bhattacharjee PK, Ray D, Ray M, Mitra J, Sadhu S. Anorectal amelanotic malignant melanoma. *Indian J Surg*. 2003;65:370-2.
6. Cagir B, Whiteford MH, Topham A. Changing epidemiology of anorectal melanoma. *Dis Colon Rectum*. 1999;42:1203-8.
7. Brady MS, Jeffery PK, Stuar HQ. Anorectal melanoma. Experience at Memorial Sloan-Kettering Cancer Center. *Dis Colon Rectum*. 1995;38:146-51.
8. Malaguamera M, Pistone G, Succi L, Pontillo T, Laurino A, Russello D. Malignant melanoma of the ano-rectal region: case report and review of the literature. *Bulletin du Cancer*. 1997;84:423-6.
9. Khanna AK, Kumar P, Shukla P. Melanoma anorectal. *Ind J Coloproctol*. 1999;14:17-8.
10. Felz MW, Winburn GB, Kallab AM. Anorectal melanoma: an aggressive malignancy masquerading as hemorrhoids. *South Med J*. 2001;94:880-5.
11. Kyoung WK, Hyun KH, Ah YK, Tae KK, Jung-Sun K, Chang SY, Sung Won P, et al. Primary Malignant Melanoma of the Rectum: CT Findings in Eight Patients. *Radiology*. 2004;232:181-6.
12. Julintorn S, Samornmas K, Suchat P, Ongart L. Anorectal malignant melanoma: Report of two cases from Buddhachinnaraj Hospital. *J Med Assoc Thai*. 2005;88:1128-33.
13. Wick MR, Swanson PE, Rocamora A. Recognition of malignant melanoma by monoclonal antibody HMB-45: an immunohistochemical study of 200 paraffin embedded cutaneous tumours. *J Cut Pathol*. 1988;15:201.
14. Morson BC, Volkstadt IT. Malignant melanoma of the anal canal. *J Clin Pathol*. 1963;16:126.
15. Unger JM, Flaherty LE, Liu PY, Albain KS, Sondak VK. Gender and other survival predictors in patients with metastatic melanoma on South West Oncology Group Trial. *Cancer*. 2001;91:1148-55.
16. Ward MVN, Romano G, Nicholls RJ. The surgical treatment of anorectal malignant melanoma. *Br J Surg*. 1986;73:68-9.

## FE DE ERRATAS

En el artículo "Leishmaniasis cutánea: Presentación en placa verrucosa" publicado en el Vol.5 (1): 60-63, en lo referente a los autores

Dice: Robert Zegarra-Del Carpio, Leonardo Sánchez-Saldaña

Debe decir: Robert Zegarra-Del Carpio, Leonardo Sánchez-Saldaña, Eliana Sáenz-Anduaga



# NÓDULO ERITEMATOSO SOLITARIO EN MIEMBRO INFERIOR

Eliana Sáenz-Anduaga<sup>1</sup>, Leonardo Sánchez-Saldaña<sup>1</sup>, Robert Zegarra-Del-Carpio<sup>2</sup>

### RESUMEN DE HISTORIA CLÍNICA

#### Enfermedad actual

Paciente mujer, de 76 años de edad, casada, natural de Recuay (Áncash), procedente de Lima y ama de casa. Sin antecedentes importantes. La paciente refiere que inicia su cuadro 3 meses antes de la consulta con la aparición de un nódulo eritematoso de crecimiento rápido, no doloroso, en rodilla izquierda.

#### Examen clínico

Al examen clínico preferencial se observa un nódulo eritematoso, único, de consistencia firme, móvil, no doloroso a la presión, de superficie lisa y brillante, con extensión hacia la profundidad, localizado en rodilla izquierda, de aproximadamente 2,0 por 1,5 cm de diámetro (Figura 1). No se palpan adenopatías. Presencia de nódulo pequeño en mama izquierda, móvil no doloroso. Resto de examen clínico sin alteraciones.

#### Exámenes auxiliares y complementarios

Los exámenes de laboratorio hematológicos, bioquímicos y perfil de coagulación se encontraron dentro de rangos normales. Estudio radiológico de pulmones normal. El estudio de tumoración de mama se difiere al Instituto Especializado de Enfermedades Neoplásicas.

#### Estudio anatomopatológico

Se realizó una biopsia de piel de la lesión de rodilla, el primer estudio con coloración de hematoxilina-eosina informa como neoplasia indiferenciada de células redondas, primera posibilidad histogénica sería melanoma. La ampliación del estudio muestra células intermedias con disposición rosetoide en la dermis e infiltrado linfocitario (Figura 2).



Figura 1. Caso del correlato.

#### Estudio inmunohistoquímico

El estudio realizado en el Instituto Especializado de Enfermedades Neoplásicas muestra marcadores celulares positivos para panqueratina (Figura 3), CK 20 (Figura 4) y sinaptofisina (Figura 5), y marcadores celulares negativos para CK7 y ACL.

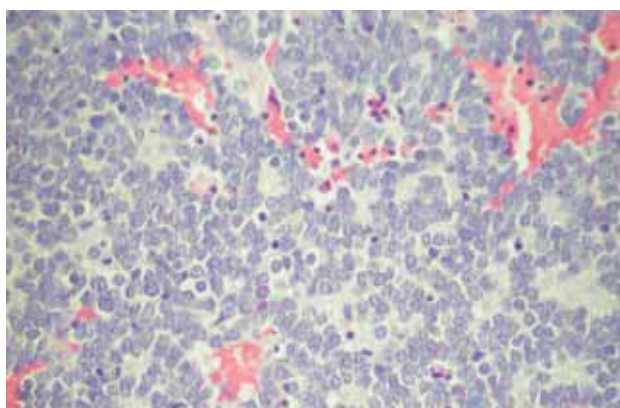


Figura 2. Merkel HE.

1. Médico Asistente Servicio de Dermatología del Hospital Militar Central. Lima, Perú.

2. Médico Residente de Dermatología UNMSM. Hospital Militar Central.

\* Correspondencia, Departamento de Dermatología Hospital Militar Central, Av Pershing s/n. Lima 11, Perú. E.mail: eliana\_saenz@yahoo.com

Fecha de recepción: 5 de agosto de 2005

Fecha de aceptación: 27 de setiembre de 2005

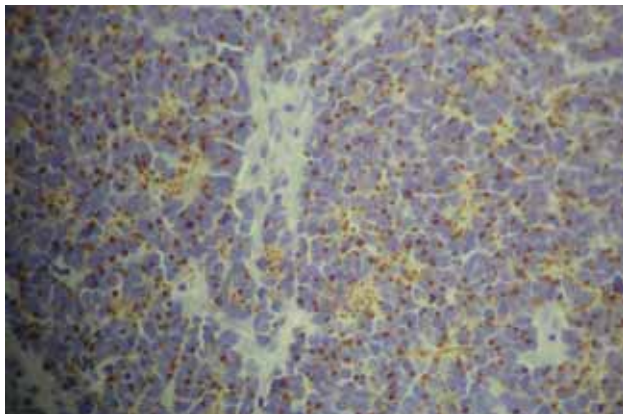


Figura 3. Merkel panqueratina.

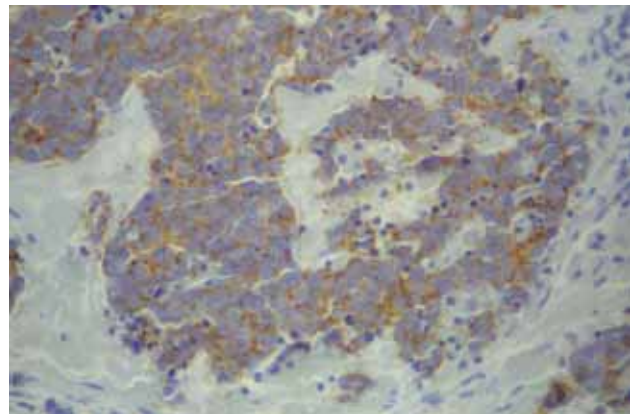


Figura 5. Merkel sinaptofisina.

### Evolución

La paciente fue referida al Instituto Especializado de Enfermedades Neoplásicas para ampliación de estudios y tratamiento. Dos meses después de la consulta en nuestro servicio, le practican biopsia incisional de lesión de piel de rodilla izquierda, con resultado de patología de neoplasia maligna en relación a linfoma. Se practicó biopsia escisional de tumoración de mama izquierda con informe de patología de carcinoma ductal infiltrante G-III con bordes en contacto. Un mes después es sometida a ampliación de márgenes quirúrgicos de lesión de rodilla izquierda; el estudio inmunohistoquímico fue concluyente de carcinoma neuroendocrino. Dos meses después se practicó mastectomía radical modificada Madden izquierda con informe anatómopatológico de carcinoma ductal infiltrante residual de 1,4, G3, axila positiva 2/7. Presentó un ganglio inguinal izquierdo, se realizó resección y resultó ser metástasis de carcinoma neuroendocrino. Un mes después le hicieron resección inguino femoral izquierda y se planifica tratamiento con quimioterapia adyuvante con el esquema adriamicina y ciclofosfamida.

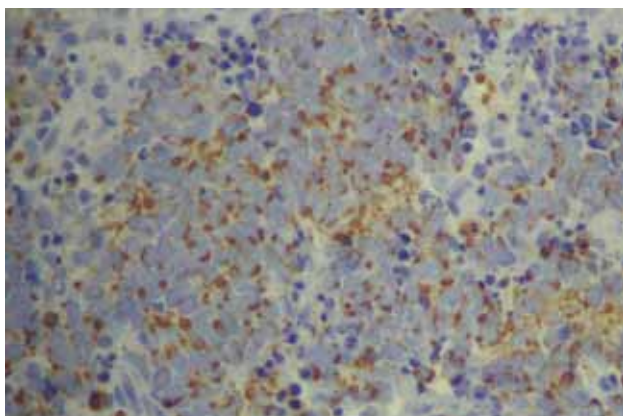


Figura 4. Merkel CK 20.

### DISCUSIÓN CLÍNICA

La presencia de un nódulo eritematoso solitario en extremidad inferior cuyo aspecto clínico aparenta benignidad, nos lleva a plantear el diagnóstico diferencial con patologías benignas como los pseudolinfomas cutáneos (procesos linfoproliferativos reactivos benignos) que pueden ser localizados o diseminados, dentro de ellos planteamos diagnóstico diferencial principalmente con el pseudolinfoma de células B, siendo el prototipo de este grupo el linfocitoma cutis. Por otro lado, estamos obligados a plantear diagnóstico diferencial con varias patologías malignas cutáneas como los linfomas cutáneos de células B (CBCL), definidos como linfomas no Hodgkin (NHL) extranodales que ocurren primariamente en la piel; en este grupo tenemos el linfoma de células B grande y el plasmocitoma cutáneo, éste último de naturaleza nodal con presentación de lesiones cutáneas secundarias. Otros diagnósticos planteados son el epiteloma basocelular variedad nodular y el melanoma amelanótico tipo nodular; además, la presencia de un carcinoma de mama en la misma paciente y tratando de hacer unidad clínica, podría inducir a plantear como diagnóstico el carcinoma metastático de mama; sin embargo, ni el cuadro clínico ni la histología lo ameritan. Por último, establecemos el diagnóstico de carcinoma de células de Merkel en base a una serie de elementos que serán discutidos. La rápida o larga evolución de las lesiones junto a otras características nos irán orientando hacia uno u otro diagnóstico.

### Linfocitoma cutis

También llamado sarcoide de Spiegler-Fendt<sup>(1)</sup>, linfadenosis benigna del cutis de Bafverstedt o hiperplasia linfoide cutánea. Es una neoformación inflamatoria benigna, poco frecuente y de etiología poco clara<sup>(2)</sup>. Se han incriminado las reacciones frente a los tatuajes, picaduras de insectos y traumatismos, algunos casos en Europa se han atribuido a la



borreliosis, como se plantea con la morfea y el liquen escleroatrófico; se describen casos de linfocitoma cutáneo secundario a infección por *Borrelia burgdorferi* en el punto de picadura de la garrapata<sup>(3,4)</sup>. Mach y Wilgram consideran al linfocitoma cutis como una hiperplasia localizada del tejido linforreticular provocada por factores externos<sup>(2)</sup>. La clínica e histopatología semeja a un linfoma<sup>(2,5)</sup>. Este cuadro cursa con una pápula, placa o nódulo firme eritematovioláceo, usualmente solitario y de rápida evolución; estas últimas características estuvieron presentes en nuestro caso clínico y nos llevó a plantearlo como posibilidad diagnóstica. Afecta principalmente a jóvenes, la localización más frecuente es en cabeza, cuello o extremidades superiores, características que lo alejan como posibilidad. Son procesos reactivos benignos que evolucionan con regresión espontánea sin dejar cicatrices<sup>(1-7)</sup>.

### Linfoma cutáneo de células B grande

El linfoma de células grandes del tipo B ocurre en cerca del 1 a 3% de todos los linfomas cutáneos y en el 5 al 10% de linfomas cutáneos de células B<sup>(8,9)</sup>. Se cree que las células que originan este tipo de linfoma provienen del centro germinal linfático. También se conoce con el nombre de linfoma inmunoblástico maligno de células grandes, linfoma anaplásico de células B gigantes o linfoma centroblástico<sup>(9)</sup>. Se ha demostrado predilección por mujeres de edad avanzada, se presenta como lesiones únicas o escasas en número, raramente múltiples, como nódulos de color rojo a violáceo, asintomáticos, que afectan los miembros inferiores uni o bilateralmente<sup>(9)</sup>; todas estas características se observan en nuestro caso clínico, pero que a diferencia de otros CBCL tienen un pronóstico relativamente malo. La diferenciación será dada básicamente con el estudio histológico e inmunohistoquímico.

### Plasmocitoma

Cuando las células plasmáticas dan lugar a neoplasias, forman un espectro de entidades que van desde el plasmocitoma solitario, los plasmocitomas múltiples, el mieloma solitario, hasta la infrecuente leucemia de células plasmáticas<sup>(10)</sup>. Los plasmocitomas cutáneos aparecen con mayor frecuencia en el contexto de un mieloma múltiple o como metástasis de un plasmocitoma originario de otros tejidos (plasmocitoma cutáneo secundario). Puede aparecer como extensión directa de una lesión ósea subyacente. Raramente pueden producirse lesiones cutáneas únicas o múltiples sin evidencia de afectación a otro nivel (plasmocitoma cutáneo primario). Las lesiones cutáneas son relativamente inespecíficas como nódulos dérmicos o subcutáneos, color piel o rojo violáceo<sup>(10)</sup>. Los casos primarios de plasmocitomas de la piel sin

compromiso de la médula ósea son raros, la mayor parte son manifestaciones cutáneas de pacientes con mieloma múltiple, las lesiones son nódulos violáceos, solitarios o múltiples que pueden afectar cualquier región del cuerpo. En general esta enfermedad afecta con mayor frecuencia a hombres de edad avanzada<sup>(9)</sup>, en nuestro caso tenemos a una paciente del sexo femenino, que por frecuencia aleja la posibilidad. La evolución puede ser de progresión rápida con afectación sistémica en el caso de lesiones múltiples o puede ser relativamente benigna<sup>(9)</sup>.

Las lesiones cutáneas secundarias de linfoma de células B nodal son usualmente asintomáticas como en nuestro caso, se presentan como nódulos firmes violáceos a eritematosos o placas. Las lesiones más grandes pueden ser necróticas y ulceradas. Se localizan en cualquier sitio pero en la cabeza y el cuello son más frecuentes, características que alejan esta posibilidad.

Los plasmocitomas metastáticos en piel son raros en mieloma múltiple y plasmocitoma extramedular, las lesiones son usualmente nódulos elevados cutáneos o subcutáneos usualmente rojo oscuro o violáceos, el sitio más común es el tronco, extremidades y cara<sup>(8)</sup>, variedad que podría corresponder a nuestro caso.

### Epitelioma basocelular tipo nodular o quístico

Tumor formado por uno o pocos nódulos céreos, con telangiectasias en la superficie. Constituye una pápula bien definida que se transforma gradualmente en un nódulo perlado lobulado con una superficie lisa telangiectásica. Con frecuencia adquiere un tamaño notable, pudiendo confundirse con un quiste benigno<sup>(11)</sup>. Esta posibilidad bastante alejada la mencionamos por estar dentro del diagnóstico diferencial de lesiones nodulares malignas, aunque el aspecto clínico de la lesión de nuestra paciente no corresponde a la descripción de los carcinomas basocelulares.

### Melanoma amelanótico

La variedad nodular del melanoma maligno que se inicia como una pápula y gradualmente va haciéndose nodular, puede presentarse con un color purpúrico o rojo muy poco pigmentado, rosado, eritematoso o de color carne y es catalogado como melanoma amelanótico<sup>(11,12)</sup>. Estos melanomas son más o menos comunes, la amelanosis indica la pérdida de la actividad funcional o desdiferenciación de las células tumorales y con frecuencia es un pobre indicador pronóstico<sup>(13)</sup>; se diferencian del resto sólo en la ausencia de pigmento. Si bien clínicamente no se asemeja mucho a la presentación de la lesión de nuestra paciente, plantemos este diagnóstico como una posibilidad, sobre todo por ciertas características histopatológicas que serán descritas más adelante.





## Carcinoma de Merkel<sup>(4,15)</sup>

Es un tumor neuroendocrino maligno, que ocurre típicamente en ancianos mayores de 65 años, cuya localización más común es en la cabeza y el cuello, existiendo aproximadamente un 40% de casos que afecta las extremidades. Típicamente aparece como un nódulo solitario en forma de cúpula o placa indurada, característicamente de color rojo, violáceo o purpúrico y de superficie brillante en áreas expuestas al sol. Todas estas características son compatibles clínicamente con el caso presentado, pero se requiere de la confirmación histopatológica e inmunohistoquímica para realizar el diagnóstico definitivo.

## DISCUSIÓN HISTOPATOLÓGICA

El estudio anatomopatológico e inmunohistoquímico nos permitirán realizar una mayor aproximación al diagnóstico definitivo haciendo unidad clínica-patológica, así detallaremos las características de cada entidad.

### Linfocitoma cutis

Histológicamente se caracteriza por un infiltrado linfocitario dérmico nodular o difuso, usualmente presentando estructuras foliculares, y pudiendo encontrarse histiocitos, eosinófilos y células plasmáticas, agrupados de forma similar a los folículos linfoides de los ganglios linfáticos. El estudio inmunohistoquímico muestra mayormente CD 21. Tienen expresión de células B más del 50% y de células T menos del 50%. Fenotípicamente presenta marcadores asociados a células B (CD19, CD20, CD79 a)<sup>(7,8)</sup>. Ocurre poca transformación. La evaluación histológica e inmunohistoquímica de la muestra tomada a nuestra paciente no presenta estas características por lo que se descarta esta posibilidad.

### Linfoma cutáneo de células B grandes

Existe un marcado infiltrado linfoide en toda la dermis de tipo difuso o nodular, con ausencia usualmente de células adicionales (eosinófilos, histiocitos, células plasmáticas, etc.), con o sin afectación subcutánea. No se aprecia epidermotropismo. El infiltrado está compuesto por una población monomórfica de grandes linfocitos que muestran citoplasma moderado y un gran núcleo con prominentes nucléolos (inmunoblastos) o por grandes células linfoides con moderado citoplasma y gran núcleo hendido o no hendido (células centroblásticas) y puede apreciarse varias mitosis así como necrosis focal o ulceración<sup>(9)</sup>. Puede ocurrir transformación. Inmunofenotípicamente presenta expresión monotípica de inmunoglobulinas de cadena ligera kappa o lambda. Tiene poca expresión de células T, con expresión de células B mayor al 50%. Mayormente ausente CD21. Estas características no corresponden a nuestro cuadro por lo que también se descarta esta posibilidad.

## Plasmocitoma

Infiltrado difuso, superficial y profundo de células plasmáticas maduras que muestran citoplasma basófilo y un clásico patrón hipercromático nuclear en forma de 'ruedas de carro' o de 'carátula' en la dermis o en el tejido celular subcutáneo. Se puede observar como figuras mitóticas y como células plasmáticas multinucleadas<sup>(9)</sup>. Las células plasmáticas pueden ser maduras y sin atipias o ser inmaduras y atípicas con mitosis, son distinguidas por su monoclonalidad<sup>(10)</sup>. Se descarta esta posibilidad por la ausencia de un infiltrado de células plasmáticas.

## Epitelioma basocelular variedad nodular

Histopatológicamente es un tumor con proliferación de células basales de la epidermis, hay invasión dérmica extensa por islotes de células pequeñas, uniformes e hipercromáticas, con configuración en empalizada de los núcleos de la periferia del tumor. Puede aparecer un patrón moteado generalizado. Características que descartan esta posibilidad.

## Melanoma amelanótico

Histopatológicamente puede confundirse con el carcinoma de células de Merkel. La epidermis se puede encontrar elevada por el tumor, formando un nódulo pediculado, se aprecia presencia de una evidente actividad de la unión, predominan células epitelioideas con abundante citoplasma rosado y núcleos vesiculosos, a menudo conteniendo nucleolos con tinción oscura<sup>(11)</sup> que semejan el patrón histológico del carcinoma de Merkel. Puede apreciarse figuras mitóticas y predominio de células fusiformes. La inmunohistoquímica es importante para la diferenciación del tipo celular predominante. El melanoma expresa una variedad de antígenos y, por otro lado, puede presentarse histológicamente como un tumor indiferenciado en el que la distinción de tumor epitelial o mesenquimal por criterio morfológico es imposible<sup>(16)</sup>. El estudio de los marcadores S100 y el HMB-45<sup>(16)</sup> es positivo. Los hallazgos inmunohistoquímicos en la paciente descartan esta posibilidad.

## Carcinoma de Merkel

Las características histológicas son variables y no siempre distintivas. Este tumor está localizado en la dermis y frecuentemente se extiende al celular subcutáneo, la epidermis está usualmente respetada, pero se ha reportado extensión epidermal pagetoide<sup>(17)</sup>. Es difícil de diagnosticar con microscopía de luz convencional. Las características de este tumor son los núcleos vesiculares con nucleolos pequeños, mitosis abundantes y apoptosis<sup>(12)</sup>. La variedad histológica celular intermedia muestra una disposición circular en nidos o rosetas de células intermedias ya sean cúmulos sólidos o con centro conjuntivo, que se acompañan de un patrón trabecular periférico<sup>(18)</sup>. Características que corresponden a la descripción de nuestro caso clínico y que se confirman con la panqueratina, CK20 y sinaptofisina positivas.





## DIAGNÓSTICO

Las características clínicas de nódulo solitario eritematoso de superficie brillante, consistencia firme y rápida evolución asociado a la presencia histológica de células de disposición rosetoide y estudio de marcadores positivos a panqueratina, CK20 y sinaptofisina nos hacen el diagnóstico de carcinoma de células de Merkel variedad celular intermedia.

## COMENTARIO

El carcinoma de células de Merkel fue descrito inicialmente por Toker en 1972<sup>(19)</sup> como un cáncer trabecular de la piel con alto riesgo de metástasis linfática. El nombre de carcinoma de células de Merkel proviene de unas células epidermales no dendríticas, no queratinocíticas, localizadas en la capa basal, directamente asociadas con nervios terminales especialmente cerca de los folículos pilosos y las glándulas sudoríparas o algunas situadas en la dermis pero no asociadas con células nerviosas, las llamadas células de Merkel identificadas como una célula del *touch receptor* en 1875 por Friederich Sigmund Merkel de la Universidad de Rostock<sup>(20)</sup>, células probablemente derivadas de la cresta neural, aunque ciertas hipótesis plantean su origen de células *stem* pluripotenciales de la epidermis<sup>(21)</sup>.

El carcinoma de células de Merkel es un tumor maligno infrecuente, biológicamente agresivo que puede ser difícil de diagnosticar e igualmente difícil de tratar efectivamente<sup>(14)</sup>. Se le conoce con diversos nombres como carcinomas neuroendocrinos cutáneos, tumor neuroepitelial primario de la piel, carcinoide cutáneo primario y neuroblastoma adulto<sup>(17)</sup>. La histogénesis del carcinoma de células de Merkel permanece sin resolver y la etiología es aún incierta, pero se sabe que el tumor ocurre más frecuentemente en áreas expuestas al sol, principalmente cabeza y cuello, también se ha reportado después de radiación y terapia inmunosupresiva como en tres casos de trasplantados renales reportados, en los que se desarrolló carcinoma de células de Merkel<sup>(22)</sup>, o en asociación con otras malignidades<sup>(14,15,17)</sup>. La incidencia es desconocida, en EE.UU. se habla de menos de 0,4/100 000 casos, su presentación es 100 veces más rara que el melanoma<sup>(23)</sup>, siendo el más letal de los cánceres cutáneos; en general se requieren mayores reportes mundiales para conocer la verdadera incidencia. Este tumor maligno se presenta mayormente en personas ancianas con una edad media entre 67 y 68 años<sup>(13,15,21)</sup>, en rangos de edades que van desde 7 a 97 años<sup>(14,15,17,21,24,25)</sup>; la raza caucásica es la más afectada<sup>(14,17,24,25)</sup>, algunos estudios describen mayor predominancia en varones pero otros estudios en mujeres<sup>(24)</sup>, se localiza predominantemente en cabeza y cuello (50%), seguido por extremidades inferiores (30%), extremidades superiores (15%) y tronco (5%)<sup>(14,24)</sup>.

Clínicamente este tumor se presenta como un nódulo solitario, firme, rojo a violáceo o como placa indurada, de superficie brillante y a veces con telangiectasias, de 2 a 200 mm (generalmente menos de 20 mm) que en ocasiones puede ulcerarse, generalmente es doloroso aunque se reportan casos sin dolor, de crecimiento rápido<sup>(13-24)</sup>, pero pueden tener una larga evolución<sup>(17)</sup> como se ha reportado un caso de años de evolución con crecimiento rápido en los últimos meses<sup>(26)</sup>. Los carcinomas de Merkel ocasionalmente regresionan espontáneamente<sup>(13,17)</sup>, como el caso descrito por Sais y col<sup>(27)</sup> que reportan una mujer de 78 años con nódulo solitario diagnosticado como carcinoma de Merkel y que regresiona espontáneamente a la mitad de su tamaño, destacándose el rol de la respuesta inmune mediada por células T en el desarrollo de la regresión, se estima una prevalencia de regresión de 1,7 a 3%. Esta neoplasia afecta habitualmente los ganglios linfáticos regionales (10 a 45% en la manifestación inicial) y provoca metástasis regional en 50 a 75% de pacientes. Las metástasis a distancia ocurren en casi 50% de los casos, los sitios más comunes son ganglios linfáticos, hígado, huesos, cerebro y pulmones<sup>(12)</sup>. El tumor tiene altas tasas de recurrencias locales<sup>(13,25)</sup> que van del 26 al 44%<sup>(13)</sup>.

El diagnóstico definitivo de esta neoplasia se realiza con la correlación clínico patológica pero es importante su confirmación mediante la microscopía electrónica (ME) y la inmunohistoquímica (IHQ). El estudio histológico muestra células redondeadas oscuras y pequeñas, con escaso citoplasma con aspecto linfoide que se disponen alrededor de los queratinocitos, se localizan en la dermis y que pueden invadir la hipodermis<sup>(18)</sup>. Característicamente muestra alta tasa de mitosis por campo, focos de necrosis tumoral e invasión vascular y linfática. Se han descrito 3 patrones histológicos<sup>(12,18,23,24)</sup>, que pueden presentarse en forma mixta: 1) Patrón trabecular o clásico, es el menos frecuente (8%) y el más diferenciado, se caracteriza por la presencia de trabéculas delgadas o gruesas y confluentes separadas por bandas de tejido conectivo. 2) Patrón celular intermedio o sólido, es la variante más frecuente (50%), se encuentra una disposición circular en nidos o rosetas de células intermedias, ya sean cúmulos sólidos o con centro conjuntivo, se acompaña de un patrón trabecular periférico. 3) Patrón de tipo de células pequeñas o difusa (42%), es la variedad de peor pronóstico y presenta un infiltrado difuso en láminas de células neoplásicas pequeñas. La microscopía electrónica es importante para definir las características ultraestructurales de las células neoplásicas como núcleo redondo u oval, nucléolo pequeño excéntrico con cromatina finamente dispersa y polirribosomas libres; el rasgo característico es la presencia en el citoplasma de granulaciones o vesículas redondas. La inmunohistoquímica<sup>(14,17,18,24)</sup> confirma la presunción diagnóstica, las células tumorales expresan queratina de bajo peso molecular<sup>(12,23)</sup> (Cam5.2, AE1, AE3 y CK20) encontrándose marcadores positivos para enolasa neuronal específica (NSE), mar-



cador celular del sistema Apud; CK20, positiva en el 95% de tumores, altamente específico para carcinoma de Merkel; cromogranina, sinaptofisina, antígeno epitelial de membrana (EMA), desmoplastina. Los perfiles de expresión son negativos para Antígeno Común Leucocitario (LCA), proteína S100 y citoqueratinas de alto peso molecular<sup>(12)</sup>. El diagnóstico diferencial debe establecerse con linfoma, melanoma amelanótico, carcinoma basocelular y espinocelular, queratoacantoma, metástasis cutáneas, plasmocitoma y linfocitoma. El tratamiento va a depender del estadio del carcinoma (Estadio 1: tumor confinado a la piel, ausencia de ganglios, 1A < de 2 cm, 1B > 2 cm; estadio 2: afectación ganglionar; estadio 3: enfermedad diseminada). El tratamiento debe ser precoz y agresivo, lo que podría mejorar el pronóstico y disminuir las recurrencias locales. No hay un consenso en la aproximación terapéutica óptima y el relativo rol de la cirugía, radioterapia y quimioterapia aún son controversiales. El tratamiento va desde escisión quirúrgica amplia, tratamiento quirúrgico de los ganglios linfáticos, biopsia del ganglio centinela, adenectomía radical en caso de ganglio centinela positivo, radioterapia (50 Gy en fracciones 2Gy en lecho tumoral) y quimioterapia. Se han descrito otros tratamientos que ofrecen beneficios como: agente biológicos, especialmente interferón, y además factor de necrosis tumoral intralesional con buenos resultados<sup>(13,24)</sup>.

Kaminsky y col<sup>(18)</sup> y otros autores<sup>(28,29)</sup> resumen el tratamiento del carcinoma de células de Merkel resaltando ciertos aspectos: es necesario un diagnóstico correcto y precoz; el tratamiento debe ser agresivo en relación al estadio tumoral en el momento del diagnóstico, con amplios márgenes de 3 cm libres de neoplasia mediante la técnica quirúrgica de Mohs<sup>(13)</sup>; debe realizarse radioterapia adyuvante posquirúrgica, aún en estadio 1, con el fin de proporcionar un buen control local y evitar la recurrencia; considerar el empleo de la quimioterapia en aquellos tumores extendidos, en la enfermedad recurrente o en metástasis a distancia; y, debe realizarse un seguimiento de por vida del paciente. La cirugía y radioterapia adyuvante parece ofrecer un control local óptimo<sup>(25,30)</sup>.

La importancia de presentar este caso como un correlato clínico patológico radica en el hecho interesante de que el estudio histológico por sí sólo no nos permite precisar la naturaleza de las células que infiltran la dermis y conlleva a plantear diferentes diagnósticos histopatológicos con diversas patologías malignas como el melanoma, linfomas, neuroblastoma, plasmocitoma, carcinoma medular de tiroides, metástasis de carcinoma de células pequeñas del pulmón, carcinoma anaplásico, carcinoma de células ecninas e histiocitosis X<sup>(18)</sup>, que requieren del estudio inmunohistoquímico y la microscopía electrónica y, por tanto, de un amplio conocimiento para poder diferenciarlos.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Smoller B. Otros trastornos linfoproliferativos y mieloproliferativos. En: *Dermatología Bolognia*. Jorizzo, Rapini. Madrid: Ed Elsevier, 2004;1943-45.
- Vargas LSM, Alarcón H, Mora RS. Linfocitoma cutis. Reporte de un caso. *Rev Cent Dermatol Pascua*. 2003;12:75-8
- Odom RB, James WD, Berger TG. Infecciones bacterianas: *Borreliosis*. En: *Andrews'*. *Dermatología clínica*. Madrid: Ed Marbán Libros. 2004;352-53.
- Requena L, Requena C. Pseudolinfomas cutáneos. En: *Dermatología Práctica Ibero-latinoamericana*. Atlas: enfermedades sistémicas asociadas y terapéutica. Torres V, Camacho F. México DF: Ed Vicente Torres Lozada-Nieto Editores, SA de CV. 2005;1495-6.
- Medina CD, Flores QAP, et al. Seudolinfoma cutáneo B variedad linfocitoma cutis. Reporte de un caso. *Rev Cent Dermatol Pascua*. 2002;11:82-5.
- Pinto LDM, Novales SCJ, Navarrete G. Linfocitoma cutáneo múltiple. Comunicación de un caso. *Rev Cent Dermatol Pascua*. 1995;4:181-4.
- La Rosa E. Nódulo eritematoso en horquilla esternal. *Dermatol Peru*. 2005;15:164-7
- Burg G. *Atlas of Cancer of the Skin*. N. York Ed Churchill Livingstone 2000;104.
- Curriel C, Byers HR, Torres V. Linfomas cutáneos. En: *Dermatología Práctica Ibero-Latinoamericana*. Atlas: enfermedades sistémicas asociadas y terapéutica. Torres V, Camacho F. México DF: Ed Vicente Torres Lozada-Nieto Editores, SA de CV. 2005;1500-31.
- Odom RB, James WD, Berger TG. Hiperplasia linfoide cutánea linfoma cutáneo T, otro linfomas malignos y enfermedades relacionadas. En: *Andrews'*. *Dermatología clínica*. Madrid: Ed Marbán. 2004;918-42.
- du Vivier A. *Atlas de Dermatología clínica*. Segunda Edición. Madrid: Ed Mosby. 1995;9.17-9.34
- de Baca ME, Whitaker D, Mihm MC, et al. Uso de la microscopía electrónica en Dermatología. En *Dermatología Práctica Ibero-Latinoamericana*. Atlas: enfermedades sistémicas asociadas y terapéutica. Torres V, Camacho F. México DF: Ed Vicente Torres Lozada-Nieto Editores, SA de CV. 2005; pp 142-3.
- Odom RB, James WD, Berger TG. Nevos y neoplasias melanocíticas. En: *Andrews'*. *Dermatología clínica*. Madrid: Ed Marbán Libros SL, 2004; pp 800-68.
- Ratner D, Nelson BR, Brown MD, et al. Merkel cell carcinoma. *J Am Acad Dermatol*. 1993;29:143-56.
- Akhtar S, Oz a KK, Wright J. Merkel cell carcinoma. Report of 10 cases and review of the literature. *J Am Acad Dermatol*. 2000;43:755-67.
- Dummer R, Kamarashev J, Burg G. Melanoma. En: *Atlas of Cancer of the Skin*. Burg G. New York: Ed Churchill Livingstone 2000;38-67.
- Kerl H, Hofmann-Wellen Hof. Merkel Cell Carcinoma. En: *Atlas of Cancer of the Skin*. New York: Burg G. Ed Churchill Livingstone 2000; pp 180-5.
- Kaminsky A, Diaz M, Gurfinkiel A. Carcinoma de células de Merkel. *Dermatol Perú*. 2001;11:117-23.
- Toker C. Trabecular carcinoma of skin. *Arch Dermatol*. 1972;105:107-10.
- Halata Z, Grim M, Bauman KI. Friedrich Sigmund Merkel and his 'Merkel cell', morphology, development, and physiology: review and new results. *Anat Rec*. 2003;271A(1):225-39
- Bonne JL. Merkel cell tumors of the head and neck. <http://www.emedicine.com/ent/topic714.htm>
- Urbatsch A, Sams W.M, Urist MM, et al. Merkel cell carcinoma occurring in renal transplant patients. *J Am Acad Dermatol*. 1999;41:289-91.
- Nghiem P, McKee P, Haynes HA. Merkel Cell (cutaneous neuroendocrine) Carcinoma. En: *Atlas of Clinical Oncology*. Skin Cancer. Sober AJ. Haluska FG. American Cancer Society. London: BC Decker Inc Hamilton. 2001;127-41.
- Goessling W, Mc Kee PH, Mayer RJ. Merckell cell carcinoma. *J Clin Oncol*. 2002;20:588-98.
- Medina-Franco H, et al. Multimodality treatment of Merkel cell carcinoma: case series and literature review of 1024 cases. *Ann Surg Oncol*. 2001;8:204-8
- Caserio G, Martín C, Ingratta SM. Carcinoma de células de Merkel. Presentación de un caso. *Arch Argent Dermatol*. 2000;50:259-63.
- Sais G, Admella C, Soler T. Spontaneous regression in primary cutaneous neuroendocrine Merkel cell carcinoma?: a rare immune phenomenon? *J EAD*. 2002;16:82-3.
- Ott MJ, Tanabe KK, Gadd MA, et al. Multimodality management of Merkel cell carcinoma. *Arch Surg* 1999;134:388-93
- Tai PTH, Yu E, Winquist E, et al. Chemotherapy in Neuroendocrine/Merkel cell carcinoma of the skin: case series and review of 204 cases. *J Clin Oncol*. 2000;18:2493-99.
- Veness MJ. Merkel cell carcinoma: improved outcome with the addition of adjuvant therapy. *J Clin Oncol*. 2005;23:7235-6

# IN MEMÓRIAM

## DR. DANTE MENDOZA RODRÍGUEZ



### *Al maestro y amigo*

El 31 de octubre se apagó la vida del maestro sanfernandino Dr. Dante Vicente Mendoza Rodríguez a la edad de 73 años.

Nació el 26 de julio de 1932, en la ciudad de San Jerónimo de Tunán, en Huancayo, Junín. Cursó sus estudios escolares en el Colegio Nacional Alfonso Ugarte y sus estudios universitarios en la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos (UNMSM), egresando en el año 1959 como médico cirujano. En 1973 logra el título de Asistente Extranjero de la Facultad de Medicina de Lariboisière-Saint Louis de la Universidad de París. Regresa al país para trabajar en el Hospital Nacional Dos de Mayo y dedicarse a la docencia en la Facultad de San Fernando, labor que inicia el 1 de mayo de 1962.

Fue miembro de la Sanidad de la Policía Nacional del Perú (PNP), llegando al grado de Coronel y fue director de la Escuela de Enfermeras de la Sanidad de la PNP.

¿Cómo no recordar a tan renombrado dermatólogo que le ha dado prestigio a la especialidad y a la Sociedad Peruana de

Dermatología? Los dermatólogos de hoy le debemos mucho, no sólo por su obra en la Sociedad Peruana de Dermatología, de la cual fue Secretario de Actas en 1967, sino también por haber participado en la enseñanza escolarizada de la especialidad desde el año 1981 hasta los últimos días de su existencia. ¿Cómo olvidar sus últimas enseñanzas que brindó a los alumnos del pregrado y del Residentado Médico? Fue Presidente del Comité de la Especialidad de Dermatología de la Unidad de Posgrado de la Facultad de Medicina de San Fernando (UNMSM) desde 1985 y miembro investigador del Instituto de Investigaciones Clínicas de la UNMSM desde 1999. En su honor la Promoción 2001 lleva su nombre, promoción que dejó su placa en el Aula Sergio Bernal de la sede docente del Hospital Nacional Dos de Mayo.

Su paso por esta vida nos deja huellas inolvidables. Siempre nos enseñó algo, con firmeza, con paciencia y sobre todo con mucha sinceridad y honradez. Sus dotes innatas de maestro e investigador lo llevan a situarse entre los grandes dermatólogos del Perú.

*Dr. Carlos Galarza-Manyari*

# IN MEMÓRIAM

## DR. DANTE MENDOZA RODRÍGUEZ



### *Al maestro y amigo*

El 31 de octubre se apagó la vida del maestro sanfernandino Dr. Dante Vicente Mendoza Rodríguez a la edad de 73 años.

Nació el 26 de julio de 1932, en la ciudad de San Jerónimo de Tunán, en Huancayo, Junín. Cursó sus estudios escolares en el Colegio Nacional Alfonso Ugarte y sus estudios universitarios en la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos (UNMSM), egresando en el año 1959 como médico cirujano. En 1973 logra el título de Asistente Extranjero de la Facultad de Medicina de Lariboisière-Saint Louis de la Universidad de París. Regresa al país para trabajar en el Hospital Nacional Dos de Mayo y dedicarse a la docencia en la Facultad de San Fernando, labor que inicia el 1 de mayo de 1962.

Fue miembro de la Sanidad de la Policía Nacional del Perú (PNP), llegando al grado de Coronel y fue director de la Escuela de Enfermeras de la Sanidad de la PNP.

¿Cómo no recordar a tan renombrado dermatólogo que le ha dado prestigio a la especialidad y a la Sociedad Peruana de

Dermatología? Los dermatólogos de hoy le debemos mucho, no sólo por su obra en la Sociedad Peruana de Dermatología, de la cual fue Secretario de Actas en 1967, sino también por haber participado en la enseñanza escolarizada de la especialidad desde el año 1981 hasta los últimos días de su existencia. ¿Cómo olvidar sus últimas enseñanzas que brindó a los alumnos del pregrado y del Residentado Médico? Fue Presidente del Comité de la Especialidad de Dermatología de la Unidad de Posgrado de la Facultad de Medicina de San Fernando (UNMSM) desde 1985 y miembro investigador del Instituto de Investigaciones Clínicas de la UNMSM desde 1999. En su honor la Promoción 2001 lleva su nombre, promoción que dejó su placa en el Aula Sergio Bernal de la sede docente del Hospital Nacional Dos de Mayo.

Su paso por esta vida nos deja huellas inolvidables. Siempre nos enseñó algo, con firmeza, con paciencia y sobre todo con mucha sinceridad y honradez. Sus dotes innatas de maestro e investigador lo llevan a situarse entre los grandes dermatólogos del Perú.

*Dr. Carlos Galarza-Manyari*



# PREGUNTAS

## SIGNOS CUTÁNEOS DE MALIGNIDADES INTERNAS

- Ante un diagnóstico de acantosis nigricans con sospecha de neoplasia interna. ¿Qué tumores investiga?:
  - Cáncer renal-cáncer mamario
  - Cáncer gástrico-linfoma
  - Cáncer vesical-cáncer pulmonar
  - Cáncer cérvix-cáncer mamario
  - Cáncer pulmonar-cáncer renal
- Correlacione columnas:
 

a. Cowden	( )	Como veteado de madera
b. Ictiosis adquirida	( )	Afelpado y pigmentado en pliegues
c. Eritema gyratum repens	( )	Hiperpigmentación acral
d. Acantosis nigricans	( )	Sequedad y descamación universal
e. Síndrome de Bazex	( )	Trichelemomas centofaciales
- Correlacione columnas:
 

a. Síndrome de Cushing	( )	Eritema necrolítico migratorio
b. Síndrome de Peutz Jeghers	( )	Tumores sebáceos
c. Síndrome de glucagonoma	( )	Tumor secretante de ACTH
d. Síndrome de Muir-Torre	( )	Pólipos hamartomatosos
e. Síndrome de Gardner	( )	Osteomas
- Correlacione columnas
 

a. Acantosis nigricans	( )	Tumores aeroesogágicos superiores
b. Síndrome Bazex	( )	Hiperpigmentación afelpada en axilas
c. Pénfigo paraneoplásico	( )	Compromiso de mucosa oral
d. Pioderma gangrenoso	( )	Dermatitis neutrofilica febril aguda
e. Sweet	( )	La forma bulosa se relaciona con leucemias
- Correlacione columnas:
 

a. Cáncer mamario	( )	Lesión metastásica de aspecto angiomaso
b. Cáncer pulmón	( )	Neoplasia en coraza
c. Cáncer renal	( )	Nódulo de la hermana María José
d. Cáncer ovárico	( )	Paget mamario
e. Cáncer ductal de la mama	( )	Síndrome de Cushing
- Se trata de un paciente varón de 45 años de edad que consulta por hiperpigmentación peribucal, cuello y axilas, delgado sin antecedentes familiares importantes. ¿Qué evaluación realiza en primer lugar?:
  - Marcadores tumorales en suero
  - Tomografía toracoabdominal
  - Ecografía abdominal
  - Endoscopia digestiva alta
  - Examen de sangre oculta en heces
- De la siguiente lista, ya no se considera marcador paraneoplásico, excepto:
  - Herpes zoster
  - Enfermedad de Bowen
  - Síndrome de Sweet
  - Sarcoma de Kaposi
  - Penfigoide ampollar
- En las siguientes entidades se debe realizar endoscopia digestiva obligatoria, excepto:
  - Síndrome de Cowden
  - Síndrome de Peutz Jeghers
  - Síndrome de Gardner
  - Síndrome de Muir-Torre
  - Síndrome de Lesser-Trelat
- Correlacione columnas: Aunque no cumplen los criterios de Curth en su totalidad se señalan las siguientes asociaciones:
 

a. Paquidermoperiostosis	( )	Cáncer hepático
b. Palmas de tripa	( )	Linfomas cutáneo
c. Pitiriasis rotunda	( )	Diferentes tumores
d. Eritrodermia exfoliativa	( )	Cáncer de pulmón
e. Dermatomiositis	( )	Cáncer gástrico
- Si asiste a un paciente con tromboflebitis migratoria a repetición, ¿qué ubicación neoplásica, investigaría con más probabilidad?:
 

a. Vías biliares	b. Duodeno
c. Páncreas	d. Colon
e. Estómago	



VISITA NUESTRA REVISTA

# DERMATOLOGÍA PERUANA

REVISTA OFICIAL DE LA SOCIEDAD PERUANA DE DERMATOLOGÍA

INGRESA A:

[www.dermatologiaperuana.pe](http://www.dermatologiaperuana.pe)

NÚMERO ACTUAL | NÚMEROS ANTERIORES | INFORMACIÓN PARA LOS AUTORES | ENVÍO DE MANUSCRITOS | ENLACES DE INTERÉS | EDUCACIÓN MÉDICA CONTÍNUA