

Acantosis nigricans y linfoma no Hodgkin: presentación de un caso

Acanthosis nigricans and non-Hodgkin's lymphoma: a case presentation

Dr. Miguel Damián Junco Bonet; Dr. José Ignacio Larquin Comet

Hospital Universitario Manuel Ascunce Domenech. Camagüey, Cuba.

RESUMEN

Fundamento: la acantosis nigricans fue la primera dermatosis en la que se reconoció un carácter paraneoplásico. La característica sobresaliente es la hiperpigmentación simétrica y el engrosamiento aterciopelado de la piel. Se sugiere que algún factor producido por el tumor estimula el crecimiento epidérmico.

Objetivo: presentar un caso poco frecuente de un paciente con el diagnóstico de linfoma no Hodgkin y acantosis nigricans.

Caso clínico: se presenta el caso de un paciente masculino de 62 años de edad con antecedentes de hipertensión arterial que un año previo a su ingreso manifestó cambios en la coloración de la piel, dermatosis generalizada, hiperpigmentación e hiperqueratosis en las palmas de las manos y el cuello.

Conclusiones: el tumor más frecuente asociado con acantosis es el adenocarcinoma abdominal en 90 % de los casos, entre los cuales 64 a 69 % son de origen gástrico; el resto (10 %) se asocian con cáncer no digestivo; linfoma de Hodgkin, micosis fungoide, cáncer de esófago, próstata y tiroides. En el linfoma no Hodgkin su asociación es considerada muy rara y son pocos los casos reportados en la bibliografía.

DeCS: ACANTOSIS NIGRICANS/diagnóstico; LINFOMA NO HODGKIN; SÍNDROMES PARANEOPLÁSICOS; ANCIANO; ESTUDIOS DE CASOS.

ABSTRACT

Background: acanthosis nigricans was the first dermatosis in which a paraneoplastic nature was identified. The most significant feature is symmetrical hyperpigmentation and velvety thickening of the skin. It is suggested that any factor produced by the tumor stimulates the epidermal growth.

Objective: to present the infrequent case of a patient diagnosed with non-Hodgkin's lymphoma and acanthosis nigricans.

Clinical case: the case of a sixty-two-year-old male patient with a personal history of high blood pressure is presented. A year before his admission the patient presented changes in the coloration of the skin, widespread dermatosis, hyperpigmentation and hyperkeratosis in the hands and neck.

Conclusions: the most frequent tumor associated to acanthosis was abdominal adenocarcinoma, found in the 90 % of the cases; among them a 64 to 69 % were of gastric origin; the rest of the cases (10 %) were associated to non-digestive cancer, Hodgkin's lymphoma, mycosis fungoides, esophagus cancer, prostate cancer, and thyroid cancer. In relation to Hodgkin's lymphoma, the association is considered as rare, and there are just a few cases reported in the bibliography.

DeCS: ACANTHOSIS NIGRICANS/diagnosis; LYMPHOMA, NON-HODGKIN; PARANEOPLASTIC SÍNDROMES; AGED; CASE STUDIES.

INTRODUCCIÓN

La acantosis nigricans fue la primera dermatosis en la que se reconoció un carácter paraneoplásico. La característica sobresaliente del padecimiento es la hiperpigmentación simétrica y el engrosamiento aterciopelado de la piel. Es frecuente la aparición de hiperqueratosis palmoplantar y paquidermoglifia. Se sugiere que algún factor producido por el tumor estimula el crecimiento epidérmico.¹

Entre 7 y 15 % de las neoplasias originan síndromes paraneoplásicos de expresión endocrina, neurológica, hematológica, reumática, renal o cutánea. Los de expresión cutánea pueden constituir la manifestación inicial de alguna enfermedad maligna y proporcionar datos para su detección y tratamiento oportunos.² La acantosis nigricans es una enfermedad descrita desde hace tiempo y reconocida,

principalmente, en una de sus formas benignas: la idiopática, que se asocia con obesidad y diabetes, observada con relativa frecuencia. Las lesiones varían desde decoloración ligera de un área pequeña hasta extensa afectación de amplias áreas de la piel.³

Una de las formas de manifestación más importantes es la asociada con cáncer, pues su coexistencia puede ser el primer signo de alguna enfermedad subyacente y resultar en síndrome paraneoplásico.⁴ Se comunica el caso de un paciente con acantosis nigricans asociada con linfoma no Hodgkin.

CASO CLÍNICO

Paciente masculino de 62 años de edad, con antecedente de hipertensión arterial sistémica de dos años de evolución para lo cual llevaba tratamiento con captopril 25 mg cada 8 h. El padecimiento actual lo inició un año previo a su ingreso en la sala de cuidados intermedios del Hospital Universitario Manuel Ascunce Domenech de Camagüey, con cambios en la coloración de la piel, dermatosis generalizada, hiperpigmentación e hiperqueratosis en las palmas y el cuello. ([Figura](#))

Figura. Cambios en la coloración de la piel, dermatosis generalizada, hiperpigmentación e hiperqueratosis en las palmas y el cuello



Días antes de su ingreso manifestó edemas en los miembros inferiores, motivo principal por el que acudió a consulta. La exploración física reveló: tensión arterial de 140/70 mm de Hg, frecuencia cardiaca de 82 latidos por minuto, frecuencia respiratoria de 18 por minuto y temperatura de 36,5 grados celsius.

El paciente tenía además, hiperchromía y piel gruesa con aumento de los pliegues faciales; piel seborreica en la cara y adenomegalias submaxilares y cervicales (ganglios de aproximadamente 4x3cm). No se detectaron alteraciones cardiopulmonares ni abdominales. Se observó edemas en los miembros inferiores.

Los estudios de laboratorio dieron como resultado: glucemia de 5,1 mmol/litro, creatinina 78 mmol/litro, sodio 143 mmol/litro, potasio 3,9 mmol/litro, cloro 100 mmol/litro y calcio 1,6 mmol/litro; leucocitos 12×10^9 , linfocitos 21 % y neutrófilos 79 %, hemoglobina 9,0 gramos/litros, hematocrito 0,30 vol por ciento, plaquetas 236×10^9 , tiempo de protrombina (paciente 16 segundos, control 13 segundos).

La biopsia de piel reveló acantosis nigricans. Se obtuvo una biopsia de ganglio cervical con reporte de neoplasia estirpe linfoide no Hodgkin de alta malignidad. El paciente evolucionó satisfactoriamente con disminución del edema y se remitió al servicio de medicina.

DISCUSIÓN

Las dermatosis paraneoplásicas son manifestaciones cutáneas, no neoplásicas, asociadas con algún tipo de cáncer visceral o hematológico; por tanto, son marcadores de malignidad.

Criterios para determinar la relación entre la dermatosis y el proceso neoplásico:

- La dermatosis es poco común.
- El comienzo es simultáneo o próximo entre la dermatosis y el tumor, aunque siempre precede cronológicamente a la dermatosis.
- La evolución de ambos es paralela. La dermatosis disminuye o desaparece con el tratamiento del tumor y empeora cuando reaparece o muestra metástasis.

La malignidad es uniforme; es decir, un mismo tipo de tumor debe provocar una misma manifestación cutánea.^{5,6}

La aparición de estas lesiones no depende del estadio evolutivo de la neoplasia, pues puede haber manifestaciones cutáneas antes, simultáneamente o después de las dependientes del tumor. Se han propuesto diversos mecanismos para explicar la aparición de las dermatosis paraneoplásicas y el cáncer:

- Producción de hormonas biológicamente activas por células tumorales.
- Factores de crecimiento epidérmicos producidos por el cáncer en diferentes tipos de síndromes paraneoplásicos, que resultan en hiperproliferaciones cutáneas epidérmicas (acantosis nigricans, el signo de *Leser Trélat*, ictiosis adquiridas, acroqueratosis de *Bazex*, queratodermias palmoplantares, etcétera) y dérmicas (acrocordones eruptivos, esclerodermias, paquidermoperiostosis, entre otras).^{7,8} El factor de crecimiento epidérmico se encuentra en los tejidos normales y sanos; por tanto, se sugiere que el factor de crecimiento transformador alfa (TGF), cuya estructura es similar al factor de crecimiento epidérmico, pero antigénicamente distinto, no se encuentra en las células adultas normales, sino en las fetales y modificadas.⁹ La elevada producción de factores de crecimiento epidérmico no explica la coexistencia de algún síndrome paraneoplásico, sino que quizás hay cierta tendencia (principalmente pacientes mayores de 60 años de edad) a las proliferaciones epidérmicas y la colaboración de factores adicionales, como el factor de crecimiento transformador beta, los factores parecidos a la insulina (IGF1 y 2) y otros de origen viral.⁹ Si se admite que los síndromes paraneoplásicos están ligados a la secreción de factores tumorales (agentes activos), habría una relación entre la masa de éste y la cantidad de sustancias secretadas, lo que explica que cuando hay manifestaciones cutáneas el tumor ya es importante.¹⁰

Mecanismos inmunológicos:

- a) Mediante la liberación de antígenos tumorales, los cuales pueden inducir una respuesta autoinmunitaria, por ejemplo: vasculitis leucocitoclástica o pénfigo, incluso actuar como superantígenos.
- b) La deficiencia de respuesta inmunitaria celular puede explicar diversas dermatosis, principalmente en los cánceres avanzados.
- c) Existencia de alguna relación entre ciertos síndromes paraneoplásicos y receptores de la familia de superantígenos bacterianos que son expresados en la

superficie de las células tumorales, a través de respuestas proliferativas de linfocitos T.¹¹

4) Respuesta alterada del huésped por el cáncer. La acantosis nigricans se clasifica en cinco tipos:

I. Acantosis benigna o hereditaria-familiar (aparece durante la infancia y se intensifica en la pubertad).

II. Acantosis asociada con obesidad.

III. Acantosis relacionada con endocrinopatía (resistencia a la insulina, diabetes, hiperandrogenismo, acromegalia, síndrome de Cushing, tratamiento con glucocorticoides, enfermedad de Addison, hipotiroidismo).

IV. Acantosis inducida por medicamentos (ácido nicotínico a dosis altas, anticonceptivos orales).

V. Acantosis maligna (asociada con neoplasias del estómago, pulmón, colon, recto, linfomas).¹²

La acantosis nigricans durante la edad adulta, con evolución rápida, afectación cutánea extensa y de las mucosas, prurito y queratodermia palmoplantar debe hacer pensar en la forma maligna. En la mayoría de los pacientes resultan afectadas las mucosas (lesiones hipertróficas y papilomatosas de las encías y la mucosa oral).¹³

El aspecto histológico de la acantosis nigricans maligna no puede diferenciarse de la forma benigna. Se distingue por papilomatosis en forma de pliegues donde se acumula la hiperqueratosis. La queratina oxidada provoca el tinte grisáceo en la piel y no así la pigmentación melánica. No existe ningún infiltrado inflamatorio dérmico de importancia.¹⁴

El tumor más frecuente asociado con acantosis es el adenocarcinoma abdominal en 90 % de los casos, entre los cuales 64 a 69 % son de origen gástrico; el resto (10 %) se asocia con cáncer no digestivo; linfoma de Hodgkin, micosis fungoide, cáncer de esófago, próstata y tiroides. La asociación del linfoma no Hodgkin es muy rara y son pocos los casos reportados en la bibliografía.¹⁵

Por regla general, los carcinomas son de alto grado de malignidad y el promedio de supervivencia luego del diagnóstico, es menor de dos años.¹⁶

El tratamiento de la acantosis nigricans consiste en tratar el cáncer asociado, pero generalmente son estados inextirpables. El prurito se alivia con lubricantes y emolientes. Los retinoides sistémicos y tópicos se han prescrito para la hiperqueratosis e hiperplasia epidérmica.^{16,17}

CONCLUSIONES

La acantosis nigricans es un signo frecuente en la práctica clínica; su asociación con cáncer debe tenerse en cuenta, especialmente, en pacientes sin enfermedad benigna relacionada con diabetes y obesidad. Ante los signos que hagan sospechar alguna neoplasia, deberá ampliarse la historia clínica sobretodo la anamnesis, y proceder con la búsqueda activa del cáncer, teniendo en cuenta los lugares de manifestación frecuentes. El caso clínico que se reporta es de gran relevancia por la asociación de acantosis nigricans y linfoma no Hodgkin.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Higgins SP, Freemark M, Prose NS. Acanthosis nigricans: a practical approach to evaluation and management. *Dermatol Online J*. 2008 Sep 15;14(9):2.
2. Berk DR, Spector EB, Bayliss SJ. Familial acanthosis nigricans due to K650T FGFR3 mutation. *Arch Dermatol*. 2007 Sep;143(9):1153-6.
3. Sharda S, Panigrahi I, Gupta K, Singhi S, Kumar R. A newborn with acanthosis nigricans: can it be Crouzon syndrome with acanthosis nigricans? *Pediatr Dermatol*. 2010 Jan 1;27(1):43-7.
4. Krawczyk M, Mykala-Ciesla J, Kolodziej-Jaskula A. Acanthosis nigricans as a paraneoplastic syndrome. Case reports and review of literature. *Pol Arch Med Wewn*. 2009 Mar;119(3):180-3.
5. Kudo-Watanuki S, Kurihara E, Yamamoto K, Mukai K, Chen KR. Coexistence of insulin-derived amyloidosis and an overlying acanthosis nigricans-like lesion at the site of insulin injection. *Clin Exp Dermatol*. 2012 Aug 27;130(6):1451-8.
6. Lane SW, Manoharan S, Mollee PN. Palifermin-induced acanthosis nigricans. *Intern Med J*. 2007 Jun;37(6):417-8.

7. Wu JC, Cunningham BB. Ectopic acanthosis nigricans occurring in a child after syndactyly repair. *Cutis*. 2008 Jan;81(1):22-4.
8. Sadeghian G, Ziaie H, Amini M, Ali Nilfroushzadeh M. Evaluation of insulin resistance in obese women with and without acanthosis nigricans. *J Dermatol*. 2009 Apr;36(4):209-12.
9. Scott AT, Metzger AM, Hames RK, Schwarzenberg SJ, Dengel DR, Biltz GR. Acanthosis nigricans and oral glucose tolerance in obese children. *Clin Pediatr (Phila)*. 2010 Jan;49(1):69-71.
10. Brickman WJ, Huang J, Silverman BL, Metzger BE. Acanthosis nigricans identifies youth at high risk for metabolic abnormalities. *J Pediatr*. 2010 Jan;156(1):87-92.
11. Daitchman J, Vermeulen MJ, Ray JG. Acanthosis nigricans among women with gestational diabetes mellitus and risk of adverse pregnancy outcomes. *Diabetes Care*. 2008 May;31(5):e30.
12. Ice CL, Murphy E, Minor VE, Neal WA. Metabolic syndrome in fifth grade children with acanthosis nigricans: results from the CARDIAC project. *World J Pediatr*. 2009 Feb;5(1):23-30.
13. Gönül M, Kiliç A, Cakmak SK, Gül U, Ekiz OD, Ergül G. Juvenile generalized acanthosis nigricans without any systemic disease. *Pediatr Int*. 2009 Aug;51(4):595-7.
14. Adigun CG, Pandya AG. Improvement of idiopathic acanthosis nigricans with a triple combination depigmenting cream. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2009 Apr;23(4):486-7.
15. Pattamadilok B, Devpura S, Syed ZU, Agbai ON, Vemulapalli P, Henderson M, et al. Quantitative skin color measurements in acanthosis nigricans patients: colorimetry and diffuse reflectance spectroscopy. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 2012 Aug;28(4):213-5.
16. Otto DE, Wang X, Tijerina SL, Reyna ME, Farooqi MI, Shelton ML. A Comparison of Blood Pressure, Body Mass Index, and Acanthosis Nigricans in School-Age Children. *J Sch Nurs*. 2010 Mar 24;22(4):624-33.
17. Ghosh S, Roychowdhury B, Mukhopadhyay S, Chowdhury S. Clearance of acanthosis nigricans associated with insulinoma following surgical resection. *QJM*. 2008 Nov;101(11):899-900.

Recibido: 1ro de diciembre de 2013

Aprobado: 3 de marzo de 2014

Dr. Miguel Damián Junco Bonet. Especialista de I Grado en Medicina Intensiva del Adulto. Máster en Urgencias Médicas. Profesor Asistente. Hospital Universitario Manuel Ascunce Domenech. Camagüey, Cuba. Email: mjbonet@mad.cmw.sld.cu