



## Urticaria maligna

Montserrat Rojas Sotelo,\* Sofía González,† Federico L Rodríguez Weber,§ Enrique Díaz Green<sup>||</sup>

### Resumen

La urticaria es un trastorno frecuente, con una prevalencia de aproximadamente 20% en la población general. Los efectos locales de la variación nutricional, procesos inflamatorios, drenaje linfático, producción de toxinas y el daño físico pueden producir un gran número de alteraciones en la piel y sus anexos. Cada parámetro puede ser afectado por una enfermedad sistémica o por un proceso neoplásico. Curth describió dos criterios esenciales que se desarrollan en los síndromes paraneoplásicos: el primero consiste en que la dermatosis se desarrolla sólo después de la presentación de la tumoración maligna; el segundo consiste en que, tanto la dermatosis como el tumor maligno, siguen un curso paralelo, en el cual la desaparición completa del cáncer da como resultado la desaparición de la dermatosis y la recurrencia del cáncer ocasiona reaparición de la dermatosis. Las más frecuentes son: *Acantosis nigricans* maligna, signo de Leser-Trélat, palmas callosas, ictiosis adquirida, queratodermias palmoplantares y el síndrome de Bazex. Se ha encontrado una correlación importante entre las neoplasias intraabdominales y linfomas de Hodgkin, por lo que es de gran importancia realizar un amplio protocolo diagnóstico, ya que en múltiples ocasiones la identificación de la causa primaria es difícil, y debido al alto grado de malignidad, el pronóstico es muy reservado.

**Palabras clave:** Urticaria maligna.

### Summary

Urticaria is a frequent disease with a 20% prevalence in the general population. The local effects of nutritional variation, inflammation, lymphatic drainage, toxin production and physical damage, can cause a number of skin disorders and its annexes. Each parameter can be affected by a systemic disease or a neoplastic process. Curth described two essential criteria developed in paraneoplastic syndromes: the first is that the dermatosis develops only after the presentation of malignancy, the second is that both malignant dermatoses follow a parallel course, where in the complete disappearance of cancer results in the disappearance of the dermatosis and in cancer recurrence there is recurrence of dermatoses. The most common are: malignant acanthosis nigricans, sign of Leser-Trélat, calloused palms, acquired ichthyosis, palmar-plantar keratoderma syndrome and Bazex. We found a significant correlation between intraabdominal neoplasms and Hodgkin lymphomas, so it is very important to perform a comprehensive diagnostic protocol, since in many cases the identification of the primary cause is difficult, due to the high degree of malignancy prognosis is very quiet.

**Key words:** Malignant urticaria.

\* Residente de segundo año de la Especialidad de Medicina Interna.

† Residente de primer año de la Especialidad de Medicina Interna.

§ Profesor Adjunto del Curso de Medicina Interna.

<sup>||</sup> Titular de Curso de Especialidad de Medicina Interna.

Hospital Ángeles Pedregal. México, D.F.

Correspondencia:

Federico L Rodríguez Weber

Correo electrónico: fweber@saludangeles.com

Aceptado: 15-03-2013.

Este artículo puede ser consultado en versión completa en <http://www.medigraphic.com/actamedica>

### INTRODUCCIÓN

La relación existente entre el estado global de salud de un paciente y la piel es compleja y dinámica. Los efectos locales de la variación en el suplemento nutricional, la irrigación, los procesos inflamatorios, el drenaje linfático, la producción de toxinas y el daño físico pueden producir un gran número de alteraciones en la piel y sus anexos. Cada parámetro puede ser afectado por una enfermedad sistémica o por un proceso neoplásico.<sup>1</sup>

La urticaria es un trastorno frecuente, con una prevalencia de aproximadamente el 20% en la población general. Una lesión típica es intensamente pruriginosa con placa eritematosa, a menudo con palidez central. Las lesiones

pueden ser redondas, ovaladas o en forma serpiginosa, y varían en tamaño de menos de un centímetro, a varios centímetros del diámetro.<sup>2</sup> Es clasificada aguda cuando tiene una duración menor a seis semanas y crónica cuando tiene una duración mayor de seis semanas; esta última tiene una prevalencia hasta en 1% de la población general en los Estados Unidos, y se cree similar en todo el mundo. Las lesiones de urticaria aguda y crónica son idénticas en apariencia, de modo que cuando el primer problema se presenta no es posible diferenciar los dos trastornos.<sup>3</sup>

La urticaria está mediada por mastocitos y basófilos cutáneos en la dermis superficial. Los cuales liberan múltiples mediadores de la inflamación, incluyendo la histamina que causa prurito, y mediadores vasodilatadores que causan inflamación localizada en las capas superiores de la piel. El angioedema presenta el mismo proceso, por tal motivo, en muchas ocasiones, es parte del cuadro clínico.<sup>4</sup>

Las causas potenciales de la urticaria aguda son numerosas, aunque sin etiología específica ésta puede ser identificada en muchos pacientes. Entre las principales causas se encuentran infecciones, reacciones alérgicas a medicamentos, a alimentos o picaduras de insectos. Entre las causas de urticaria crónica identificable se encuentran las vasculitis y los procesos malignos; sin embargo, aún sigue siendo de difícil diagnóstico etiológico.<sup>3,4</sup>

Curth describió dos criterios esenciales que se desarrollan en los síndromes paraneoplásicos: el primero consiste en que la dermatosis se desarrolla sólo después de la presentación de la tumoración maligna, a pesar de que algunos tumores pueden tener un curso asintomático; el segundo consiste en que tanto la dermatosis como el tumor maligno siguen un curso paralelo, en el cual la desaparición completa del cáncer da como resultado la desaparición de la dermatosis y la recurrencia del cáncer ocasiona reaparición de la dermatosis. Generalmente, el inicio y el curso de la enfermedad se correlacionan cercanamente con el tumor maligno.<sup>1</sup>

Los síndromes paraneoplásicos ocurren aproximadamente de 7 a 15% de los pacientes con cáncer. Se pueden presentar como el signo inicial de una neoplasia desconocida, pudiendo preceder el diagnóstico de tumor maligno o bien ocurrir tardíamente en el curso de la enfermedad o constituir el primer signo de recurrencia.<sup>5,6</sup>

Entre las causas directas se encuentran los relacionados con las paraproteinemias (especialmente IgM y algunas veces IgG), así como las alteraciones hormonales y de citosinas, que traen como consecuencia hipercalcemia y depósitos de calcio. Las causas indirectas incluyen tumores que ocasionan alteraciones funcionales orgánicas o destrucción secundaria que, posteriormente, dan como resultado alteraciones cutáneas.<sup>7</sup>

Entre las manifestaciones más frecuentes en este grupo encontramos: la *Acantosis nigricans* maligna, el signo de

Leser-Trélat, las palmas callosas, la ictiosis adquirida, las queratodermias palmoplantares y el síndrome de Bazex (Cuadro I).<sup>6</sup>

### ACANTOSIS NIGRICANS MALIGNA

Descrita por primera vez en 1890 por Pollitzer y Janovsky,<sup>8</sup> la *Acantosis nigricans* maligna se ha reportado en aproximadamente 1,000 casos de la literatura médica, y ésta no tiene preferencia de sexo, raza o asociación familiar.<sup>9</sup> Es una dermatosis caracterizada por placas simétricas hiperpigmentadas hipertróficas, aunque puede ser en cantidad variable. Se presentan principalmente en pliegues, sobre todo en la parte posterior del cuello, aunque puede presentarse en prácticamente cualquier lugar con piel o mucosa, incluyendo mucosa perianal, genital, ocular o cavidad oral. No es raro que se asocie con prurito generalizado en hasta el 41% de los pacientes. En algunos pacientes (35%) se presenta únicamente en mucosa oral.<sup>9</sup>

La *Acantosis nigricans* maligna normalmente se asocia con neoplasias del tubo digestivo. La prevalencia de adenocarcinoma gástrico alcanza hasta un 69%, aunque también se asocian a otros tipos de neoplasias intraabdominales y extraabdominales, estas últimas en menor frecuencia, como útero, colon, hígado, ovario, esófago, próstata y tiroides.<sup>8</sup>

Se cree que el factor de crecimiento transformante puede estar involucrado, siendo ésta la hormona producida por el tumor. Habitualmente se produce simultáneamente con el tumor, aunque también puede ocurrir previo a éste. Si se llega a erradicar el tumor, normalmente desaparece la acantosis y reaparece si el tumor recidiva. Por lo que

**Cuadro I. Dermatosis más frecuentes.\***

Relacionadas con cáncer	Asociadas con cáncer
<i>Acantosis nigricans</i> Síndrome de Bazex <i>Eritema gyratum repens</i> Hipertrichosis lanuginosa Síndrome de hormona adrenocorticotrópica ectópica Síndrome del glucagonoma Dermatosis neutrofílicas Enfermedad de Paget de la mama Pénfigo paraneoplásico	Dermatomiositis Enfermedad de Paget extramamaria

\* Zapata ZK, Ramírez AF. Manifestaciones cutáneas de las neoplasias malignas. Rev Asoc Col Dermatol. 2009; 17(2): 109-120.

también es usado como marcador de recidiva. Se clasifica principalmente en dos: papilomatosis cutánea florida, que es cuando aparecen múltiples papilomas en zonas de roce o pliegues, que es más indicativo de cáncer visceral; y las palmas callosas, que es una condición similar donde se presenta hipertrofia de las palmas, lo que hace que tenga un aspecto rugoso; esta presentación es indicativa de neoplasia hasta en el 90% de los casos, principalmente en neoplasias pulmonares y gástricas.<sup>9</sup>

### SIGNO DE LESER-TRÉLAT

Descrito en 1890 por Leser y Trélat (de ahí su nombre), fueron los primeros en asociar este signo con neoplasias internas. Es un aumento súbito del número de queratosis seborreicas que también pueden crecer en tamaño. El prurito también es un signo frecuente, ya que aparece hasta en el 40% de los pacientes. La localización más frecuente es el tronco, seguido de las extremidades. Su descripción más frecuente es en forma de "árbol de navidad".<sup>10</sup>

El signo de Leser-Trélat es un signo raro, apenas se han descrito 75 casos en la literatura médica. Tiene una predilección por personas en la séptima década de la vida. Es un signo controversial, ya que hay discusiones sobre la definición de súbito. Se ha observado que tiene una evolución menor de 15 semanas, así como tiende a ser más frecuente en personas de edad avanzada. Gran parte de la controversia se debe a que no hay comprobación patológica de las queratosis.<sup>10</sup> Se ha propuesto que se use el término signo de Leser-Trélat cuando aparezcan súbitamente las queratosis con o sin neoplasia y el término síndrome cuando es un síndrome paraneoplásico asociado con neoplasia interna.

Entre las neoplasias con mayor frecuencia asociadas se encuentran los adenocarcinomas gástricos con un 55%, y colon y tumores hematológicos en 20%. Se usa como marcador de actividad, que indica fracaso de tratamiento o recidiva de la neoplasia.<sup>10</sup>

No se conoce la etiología, aunque se cree que al igual que la *Acantosis nigricans* maligna, es producido por la liberación de factores de crecimiento de los tumores sistémicos. El pronóstico depende de la neoplasia encontrada, no siendo un factor pronóstico la aparición o no del síndrome.<sup>11</sup>

### QUERATODERMIA PALMO-PLANTAR

Descrita por primera vez en 1901 por Vórner, fue popularizado por Howel-Evans en 1958 como una patología asociada con cáncer. Es una patología que puede ser hereditaria o adquirida, la cual se caracteriza por un engrosamiento de la piel de la región palmar y plantar. Puede haber alteraciones ectodérmicas en el pelo, las uñas y los dientes.<sup>12</sup>

Usualmente está asociada con cáncer de estómago o pulmón, aunque se ha visto aumentada la incidencia en carcinoma de esófago de células escamosas, que además fue de tipo autosómico dominante en el locus del cromosoma 17q24. Se cree que su función es la de ser un supresor tumoral. Otras neoplasias asociadas son enfermedad de Hodgkin, cáncer de colon, de páncreas, de mama y de riñón. En estos casos se asocia con lesiones foliculares, como queratosis pilar o hiperqueratosis oral.<sup>12</sup>

### SÍNDROME DE BAZEX

La acroqueratosis paraneoplásica o síndrome de Bazex es un proceso paraneoplásico en el que hay lesiones cutáneas psoriasiformes en las orejas, la nariz, las mejillas y en las partes distales de las extremidades, asociadas con neoplasias, principalmente de origen gástrico o pulmonares.<sup>13,14</sup>

El síndrome de Bazex puede emplearse para describir dos entidades diferentes: el síndrome paraneoplásico y una genodermatosis caracterizada por atrofia dérmica folicular, hipotricosis congénita y neoplasias múltiples de células basales. Ocurre con predominio en hombres de edad media y se han reportado alrededor de 140 casos en la literatura.<sup>15</sup>

No se conoce alguna predisposición genética, aunque en algunos casos se ha encontrado asociación con HLA-A2 y HLA-B8, lo cual sugiere una susceptibilidad genética. Las lesiones cutáneas se presentan como placas eritematovioláceas, descamativas, de aspecto psoriasiforme en la nariz, las hélices de las orejas y en la parte distal de las extremidades. En los casos de enfermedad más avanzada, puede observarse compromiso de las rodillas y los codos. Las partes distales de las extremidades están involucradas frecuentemente, incluida la región plantar, la palmar y el dorso de las manos y los pies. Se observan además placas hiperqueratósicas en las áreas de presión de las palmas y en las plantas. En los individuos de raza negra, las lesiones se pueden observar como máculas hiperpigmentadas. Las uñas pueden presentar distrofia con áreas de onicólisis vertical y horizontal.<sup>13</sup>

Bazex y Griffiths describieron tres estadios de hallazgos clínicos relacionados con la neoplasia maligna. En el primer estadio, generalmente el tumor es indetectable, aunque puede presentar metástasis. Aparecen placas descamativas en las orejas, la nariz y los dedos. La paroniquia y la distrofia ungular pueden estar presentes. En el segundo estadio, el cáncer presenta síntomas y los hallazgos cutáneos se extienden localmente, adquiriendo una coloración más violácea. Si el tumor permanece sin tratamiento, la erupción se continúa extendiendo y puede llegar a comprometer sitios nuevos en el tronco y las extremidades, lo cual constituye el último estadio.<sup>16</sup>

Todos los casos reportados de síndrome de Bazex se han asociado con un proceso neoplásico. Los hallazgos cutáneos preceden al diagnóstico de cáncer en un promedio de 11 meses en aproximadamente dos tercios de los casos. En una revisión, casi 80% de los tumores provenían del sistema digestivo superior y las vías aéreas superiores, y 64% eran escamocelulares. Vale la pena anotar que casi 50% de las neoplasias reportadas tenían metástasis en los ganglios cervicales.<sup>17</sup> Menos frecuentemente, se han encontrado asociados el carcinoma de los conductos de mama, el colangiocarcinoma, el adenocarcinoma de colon y la enfermedad de Hodgkin. Se han encontrado asociaciones con otros síndromes paraneoplásicos, como en la ictiosis adquirida. La etiología se desconoce, pero se ha propuesto que puede estar involucrado un mecanismo inmunológico, en el que los anticuerpos dirigidos contra el tumor presentan reacción cruzada con antígenos en la epidermis o la membrana basal. Además, el tumor puede secretar factores de crecimiento, como el factor de crecimiento transformador alfa, que desencadena crecimiento y diferenciación epidérmica. Se ha sugerido la hipovitaminosis A como un mecanismo. También, puede existir una susceptibilidad genética debido a que en varios casos se ha encontrado una asociación con HLA- A3 y HLA B8.<sup>17</sup>

### ICTIOSIS ADQUIRIDA

La palabra ictiosis se origina del griego *ichthys* y se usa para describir a las escamas romboidales, pudiendo ser adquirida o congénita. Las ictiosis adquiridas se presentan en adultos y se han asociado con un gran número de medicamentos y enfermedades sistémicas, que incluyen endocrinopatías, deficiencias nutricionales, infecciones y cáncer.<sup>18</sup>

La asociación de ictiosis y cáncer fue descrita por primera vez por Ronchese, en un paciente con diagnóstico de enfermedad de Hodgkin. Dicha asociación se presenta como escamas pequeñas de coloración blanquecina a marrón, que se observan principalmente en la superficie extensora de las extremidades y el tronco.<sup>19</sup>

La neoplasia que se asocia con mayor frecuencia con ictiosis es la enfermedad de Hodgkin. Se estima que puede ocurrir en 70% de los casos. También se ha asociado a otros trastornos linfoproliferativos como micosis fungoide, reticulolinfosarcoma y mieloma múltiple. Se ha asociado con otras neoplasias no linfoproliferativas, como el disgerminoma de ovario, el leiomiomasarcoma, el carcinoma de células de transición del riñón y el carcinoma hepatocelular. Los cambios ictiosiformes se pueden observar varias semanas o meses después del diagnóstico de cáncer. Se puede presentar asociada con otros síndromes paraneoplásicos, como dermatomiositis, eritema *gyratum repens* y el síndrome de Bazex.<sup>20</sup>

### COMENTARIO

La urticaria maligna puede ser el primer indicio de una neoplasia maligna sistémica, por lo que no es un síntoma que se tenga que menospreciar. Más bien se debe llevar a cabo un protocolo diagnóstico para poder identificar la causa. Al ser las neoplasias intraabdominales las más frecuentes, se debe realizar un abordaje de neoplasias abdominales, incluyendo estudios de imagen y de laboratorio. Es de suma importancia identificar la neoplasia causal, ya que muchas de éstas son neoplasias con alto grado de malignidad que pueden ser muy agresivas.

La mayoría de las manifestaciones cutáneas de los tumores malignos son inespecíficas, sin embargo, existen y debemos conocerlas, para poder estar alertas cuando éstas se presenten, por lo que el clínico deberá interpretar las lesiones dérmicas en el contexto de cada paciente y de este modo justificar el estudio del origen del problema sin olvidar que las lesiones dérmicas pueden ser manifestaciones de enfermedades sistémicas.

### REFERENCIAS

1. Curth HO. Skin lesions and internal carcinoma. In: Andrade R, Gumpert SL, Popkin GL, Rees D, editors. *Cancer of the skin: biology-diagnosis-management*. Philadelphia: Saunders; 1976: 1308-1341.
2. Kaplan AP. "La urticaria y el angioedema". En: Middleton E et al. *Alergia: principios y práctica*. Vol. 2. 7ª ed. St Louis: Mosby; 2009: 1063.
3. Kaplan AP. La práctica clínica. Urticaria crónica y angioedema. *N Engl J Med*. 2002; 346: 175.
4. Ying S, Kikuchi S, Meng Q et al. Niveles de citocinas Th1/Th2 y células inflamatorias en la piel especímenes de biopsia de pacientes con urticaria crónica idiopática: comparación con la reacción cutánea inducida por alérgenos de fase tardía. *J Allergy Clin Immunol*. 2002; 109: 694.
5. Schwartz RA. Cutaneous markers of internal malignancy. In: Schwartz RA, editor. *Skin cancer recognition and management*. New York: Springer Verlag; 1988: 194-225.
6. Hall TC. Paraneoplastic syndromes: mechanism. *Semin Oncol*. 1997; 24: 269-276.
7. Finn OJ. Molecular origins of cancer immunology. *N Engl J Med*. 2008; 358: 2704-15.
8. Zapata KZ, Ramírez AF. Manifestaciones cutáneas de las neoplasias malignas. *Rev Asoc Col Dermatol*. 2009; 17(2): 109-120.
9. Talsania N, Harwood CA, Piras D, Cerio R. Paraneoplastic acanthosis nigricans: the importance of exhaustive and repeated malignancy screening. *Dermatol Online J*. 2012; 16(8): 8.
10. Blázquez N, Fernández CE, Fernández CI, De Unamuno P, Martín PA. Signo de Leser-Trélat asociado a síndrome de Sézary. *Actas Dermosifiliogr*. 2003; 94(5): 309-312.
11. Mohanna S, Bravo F, Salinas E, Solidoro A. Signo de Leser-Trélat en una paciente con adenocarcinoma de pulmón folia dermatol. *Peru*. 2005; 16(3): 123-126.
12. Panzarelli A, De Camejo O. Queratoderma palmoplantar epidermolítica de Vörner. *Dermatología Venezolana*. 2000; 38 (3): doi: 10.1016/j.piel.2010.09.027.
13. Bazex A, Griffiths A. Acrokeratosis paraneoplastica- a new cutaneous marker of malignancy. *Br J Dermatol*. 1980; 103: 301-306.

14. Gougerot H, Rupp C. Dermatoses érythémato-squameuses avec hyperkératose palmo-plantaire, poectasies digitales et cancer de la langue latente. Contribution à l'étude des dermatoses monitricées de cancer. *Paris Med.* 1922; 43: 234-237.
15. Karabulut AA, Ayse A, Sahin S, Sahin M, Eksioglu M, Üstün H. Paraneoplastic acrokeratosis of Bazex (Bazex's syndrome): report of a female case associated with cholangiocarcinoma and review of the published work. *J Dermatol.* 2006; 33: 850-854.
16. Bologna JL, Brewer YP, Cooper DL. Bazex syndrome (acrokeratosis paraneoplastica). An analytic review. *Medicine (Baltimore).* 1991; 70: 269-280.
17. Sarkar B, Knecht R, Sarkar C, Weidauer H. Bazex syndrome (acrokeratosis paraneoplastica). *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 1998; 255: 205-210.
18. Ronchese, F. Ichthyosiform atrophy of the skin in Hodgkin's disease. *Arch Dermatol Syphilol.* 1943; 47: 778-781.
19. Sneddon IB. Acquired ichthyosis in Hodgkin's disease. *Br Med J.* 1955; 26: 763.
20. Majekodumni AE, Femi-Pearse D. Ichthyosis: early manifestation of intestinal leiomyosarcoma. *Br Med J.* 1974; 3: 724.

[www.medigraphic.org.mx](http://www.medigraphic.org.mx)