



## Acantosis nigricans y linfoma no Hodgkin. Reporte de un caso y revisión bibliográfica

César Raul Aguilar García\*

### RESUMEN

De 7 a 15% de las neoplasias provocan 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. Se comunica el caso de una mujer de 53 años de edad que acudió a consulta por edema, cefalea, hiperpigmentación generalizada de la piel y engrosamiento de los pliegues. Se palparon adenomegalias submaxilares y cervicales, por lo que se obtuvo una biopsia de ganglio con reporte histopatológico de linfoma no Hodgkin. Se demostró la asociación entre acantosis nigricans y linfoma no Hodgkin.

**Palabras clave:** acantosis nigricans, linfoma, síndromes paraneoplásicos, linfoma no Hodgkin.

### ABSTRACT

Approximately 7% to 15% of paraneoplastic syndromes are produced by cancers; of endocrine, neurology, hematologic, rheumatic, renal or cutaneous expression. The paraneoplastic syndrome of cutaneous expression could constitute the initial presentation of a malign illness and to give us an opportunity for a quick detection and the beginning of the treatment. It is presented the case of a 53-year-old female patient who was in the hospital because of edema, pain head and hyperpigmentation of the skin in general way with enlarging of creases, there were detected submaxilar and cervical adenomegalias, it was made the biopsy of ganglion with histopathologic report of non-Hodgkin-lymphoma. It was demonstrated the association between acantosis nigricans and non-Hodgkin lymphoma.

**Key words:** acantosis nigricans, lymphoma, pareneoplastic syndromes, non-Hodgkin lymphoma.

Entre 7 y 15% de las neoplasias originan síndromes paraneoplásicos de expresión endocrina, neurológica, hematológica, reumática, renal o cutánea.<sup>1</sup> Los de expresión cutánea pueden constituir la manifestación inicial de alguna enfermedad maligna y proporcionar datos para su detección y tratamiento oportunos.<sup>2</sup>

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.<sup>1</sup> La acantosis nigricans se distingue por hiperpigmentación simétrica y engrosamiento aterciopelado de la piel. Las lesiones varían desde decoloración ligera de un área pequeña hasta extensa afectación de amplias áreas de la piel.<sup>2</sup> 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.<sup>3</sup> Se comunica el caso de una paciente con acantosis nigricans asociada con linfoma no Hodgkin.

### CASO CLÍNICO

Mujer de 62 años de edad, originaria y residente del Estado de México, con antecedente de hipertensión arterial sistémica de dos años de evolución (en tratamiento con captopril: 25 mg/12 h). El padecimiento actual lo inició un año previo a su ingreso, con cambios en la coloración de la piel, dermatosis generalizada, hiperpigmentación e hiperqueratosis en las palmas y el cuello (figura 1). Seis

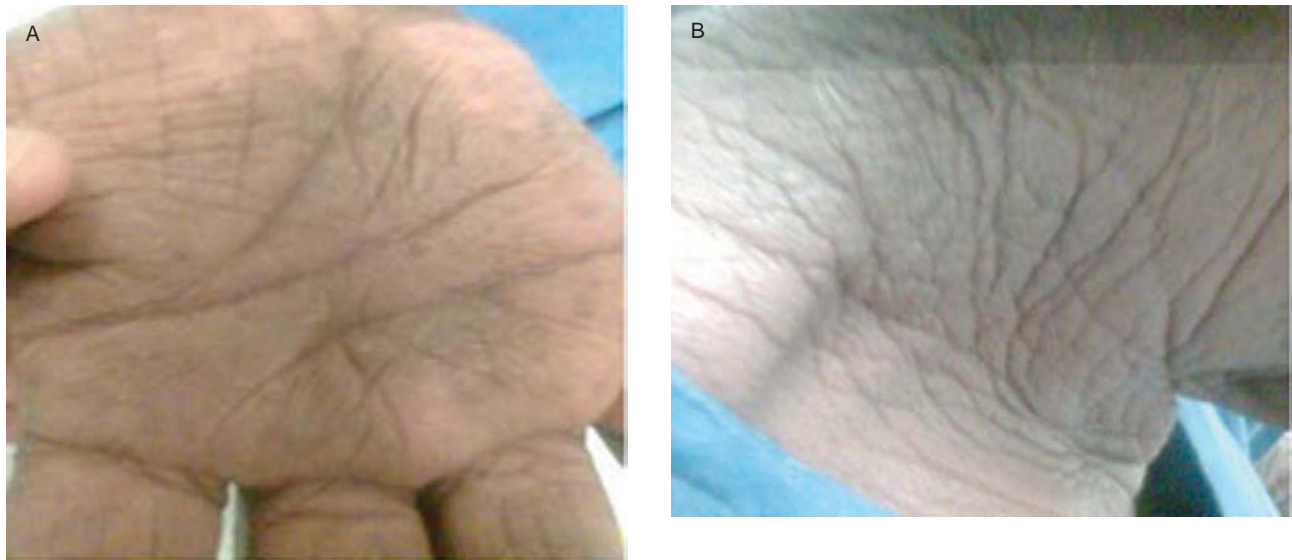
\* Médico adscrito al Servicio de Medicina Interna, Hospital General La Perla, Instituto de Salud del Estado de México.

Correspondencia: Dr. César Raul Aguilar García. Calle 19, Manzana 171, Lote 22, colonia Valle de los Reyes, 56430, Los Reyes, La Paz, Estado de México.

Recibido: septiembre, 2008. Aceptado: diciembre, 2008.

Este artículo debe citarse como: Aguilar GCR. Acantosis nigricans y linfoma no Hodgkin. Reporte de un caso y revisión bibliográfica. Med Int Mex 2009;25(1):73-76.

La versión completa de este artículo también está disponible en: [www.revistasmedicasmexicanas.com.mx](http://www.revistasmedicasmexicanas.com.mx)



**Figura 1.** Hiperqueratosis palmar (A) y acantosis en el cuello (B).

días antes de su ingreso tuvo edema en los miembros pélvicos, motivo principal por el que acudió a consulta. La exploración física reveló: tensión arterial de 140/70 mmHg, frecuencia cardíaca de 62 latidos por minuto, frecuencia respiratoria de 20 por minuto y temperatura de 36.5° C.

La paciente tenía, además, hiperpigmentación y piel gruesa con aumento de los pliegues faciales (figura 2); piel seborreica en la cara y adenomegalias submaxilares y cervicales (ganglios de aproximadamente 4 x 3 cm). No se detectaron

alteraciones cardiopulmonares ni abdominales. Se observó edema en los miembros inferiores (tibia-maleolar).

Los estudios de laboratorio resultaron con: glucosa de 87, BUN de 30, creatinina 2.0, urea 64; sodio 133, potasio 3.9, cloro 100 y calcio 6.9; leucocitos 12,800, hemoglobina 9.0, hematócrito 26, plaquetas 236,000; linfocitos 7 y neutrófilos 79%; TP 16 segundos, TTP 43.6 segundos.

La biopsia de piel reveló acantosis nigricans. Se obtuvo una biopsia de ganglio cervical con reporte de neoplasia de



**Figura 2.** Engrosamiento de los pliegues.

estirpe linfoide no Hodgkin, con características sobresalientes de celularidad mixta con invasión hacia la cápsula del ganglio. La paciente evolucionó satisfactoriamente con disminución del edema y se envió al servicio de hematología.

## DISCUSIÓN

Las dermatosis paraneoplásicas son manifestaciones cutáneas, no neoplásicas, asociadas con algún tipo de cáncer visceral o hematológico;<sup>4</sup> por tanto, son marcadores de malignidad. Intuir la coexistencia de cualquiera de estos, por lesiones cutáneo-mucosas con determinadas peculiaridades clínicas, hace que dichas dermatosis sean de especial interés. En 1975 Helen Curth estableció los criterios para determinar la relación entre la dermatosis y el proceso neoplásico:<sup>5</sup>

1. La dermatosis es poco común.
2. El comienzo es simultáneo o próximo a la dermatosis y el tumor, aunque siempre precede cronológicamente a la dermatosis.
3. La evolución de ambos es paralelo. La dermatosis disminuye o desaparece con el tratamiento del tumor y empeora cuando reaparece o muestra metástasis.
4. La malignidad es uniforme; es decir, un mismo tipo de tumor debe provocar una misma manifestación cutánea.

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.<sup>6</sup>

### Mecanismos patogénicos

Se han propuesto diversos mecanismos para explicar la aparición de las dermatosis paraneoplásicas y el cáncer:

- 1) Producción de hormonas biológicamente activas por células tumorales.
- 2) 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). 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- $\alpha$ ), 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. La elevada producción de factores de crecimiento epidérmico no explica la coexistencia de algún síndrome paraneoplásico, sino que quizá hay cierta tendencia (principalmente paciente 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 insulina like (IGF1 y 2) y otros de origen viral. 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.

- 3) 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; y c) existencia de alguna relación entre ciertos síndromes paraneoplásicos y receptores de la familia de superantígenos bacterianos expresados en la superficie de las células tumorales, a través de respuestas proliferativas de linfocitos T.

- 4) Respuesta alterada del huésped por el cáncer.<sup>7</sup>

### Acantosis nigricans

Fue la primera dermatosis en la que se reconoció un carácter paraneoplásico. La describieron en 1890 Sigmund Pollitzer y Víctor Janovsky. 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.<sup>8</sup>

La acantosis nigricans se clasifica en cinco tipos:

- I. Acanthosis benigna o hereditaria-familiar (aparece durante la infancia y se intensifica en la pubertad).
- II. Acanthosis asociada con obesidad.
- III. Acanthosis relacionada con endocrinopatía (resistencia a la insulina, diabetes, hiperandrogenismo, acromegalia, síndrome de Cushing; tratamiento con glucocorticoides; enfermedad de Addison, hipotiroidismo).
- IV. Acanthosis inducida por medicamentos (ácido nicotínico a dosis altas, anticonceptivos orales).
- V. Acanthosis maligna (asociada con neoplasias del estómago, pulmón, colon, recto, linfomas).<sup>9</sup>

La acanthosis 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 papilomatosis de las encías y la mucosa oral).<sup>10</sup>

El aspecto histológico de la acanthosis 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.<sup>11</sup>

El tumor más frecuente asociado con acanthosis 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 (muy raro; linfoma no Hodgkin); se consideran cuadros poco frecuentes pero de gran relevancia.<sup>12</sup> Su asociación es muy rara y son pocos los casos reportados en la bibliografía. Por regla general, los carcinomas son de alto grado de malignidad y el promedio de supervivencia, luego del diagnóstico, es menor de dos años.

El tratamiento de la acanthosis nigricans consiste en tratar el cáncer asociado, pero generalmente son estados inextirpables. El prurito se alivia con lubricantes y emolientes.<sup>13</sup> Los retinoides sistémicos y tópicos se han prescrito para la hiperqueratosis e hiperplasia epidérmica.

La acanthosis 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, sobre todo la anamnesis, y proceder con la búsqueda activa del cáncer, teniendo en cuenta los lugares de manifestación frecuentes. El caso clínico aquí reportado es de gran relevancia por la asociación de acanthosis nigricans y linfoma no Hodgkin, además del tiempo de evolución, cuyo motivo de ingreso hospitalario se debió a otras causas y no a la dermatosis.<sup>14</sup>

## REFERENCIAS

1. Piscaya RA, De los Ríos SR, Valdivia RJ. Acanthosis nigricans maligna. *Rev Gastroenterol Peru* 2005;25:101-5.
2. Bustos GP. Pautas y procedimientos en medicina interna. Síndromes paraneoplásicos. [en línea]. Revista Electrónica de Portales Médicos. dirección URL: <<http://www.portalesmedicos.com/publicaciones/articulos/918/1/Pautas-y-procedimientos-en-Medicina-Interna-Sindromes-paraneoplasicos.html>>.
3. Valdivieso RM, Bueno MC. Síndromes mucocutáneos paraneoplásicos. *Medicine* 2002;08(90):4873-8.
4. De Moragos VJ. Síndromes paraneoplásicos de expresión cutánea. En: Farreras VP, Rozman BC, editor. *Tratado de medicina interna*. 3ª ed. Barcelona: Masson, 1992;pp:1328-31.
5. Calvo HL, Apalinarario HR. Síndromes paraneoplásicos. [en línea]. Revista Electrónica de Formación Oncológica. Dirección URL: <<http://www.biocancer.com/?q=node/31>>.
6. Cardama JE, Gatti SC, Steffani GD. Acanthosis nigricans asociado con adenocarcinoma de vejiga. *An Bras Dermatol* 1980;55(2):91-94.
7. Casbarro AR. Síndromes paraneoplásicos de interés en medicina estomatológica. *Acta Odontol Venez* 2002;40(1):70-71.
8. Galarza C, Ramos W, Ortega A. Dermatitis paraneoplásicas. *An Fac Med Lima* 2005;66(1):S32.
9. Nelson S. Adenocarcinoma gástrico y acanthosis nigricans. *Rev Soc Per Med Int* 1999;12(24).
10. Perichon MG. Acanthosis nigricans. *Arch Argent Pediatr* 2003;101(4):318-9.
11. Pérez CM. Signos cutáneos de malignidad interna. [en línea]. Dirección URL: <[www.clinicalascondes.cl/area-academica/RevistaMedica/Jul2002/articulo\\_005.htm](http://www.clinicalascondes.cl/area-academica/RevistaMedica/Jul2002/articulo_005.htm)>.
12. Almanacid FC, Gil AL. Manifestaciones dermatológicas de los síndromes paraneoplásicos. [en línea]. Dirección URL: <[udomfyc.org/descarga/sesiones/2003y4/Dermaparaano.pdf](http://udomfyc.org/descarga/sesiones/2003y4/Dermaparaano.pdf)>.
13. Ramos W, Galarza C, Ortega A. Dermatitis paraneoplásicas. [en línea]. Dirección URL: Hospital 2 de Mayo. *Dermatol Peru* 2005;15(3):206-10.
14. Rodes TJ, Masso J. *Medicina Interna*. 2ª ed. Barcelona: Masson, 2004;pp:3084-85.
15. Serra BE. Actualidades dermatológicas. <<http://www.actualidaddermatol.com/art1795.pdf>>: 501-509.
16. Yubero EA, Garde UA. Boletín oncológico. Síndromes paraneoplásicos. [en línea]. Dirección URL: <[http://www.boloncol.com/boletin17/Sindromes paraneoplásicos-parte-2.html](http://www.boloncol.com/boletin17/Sindromes%20paraneoplasicos-parte-2.html)>. [consulta; abril, 2008].