

CASOS CLÍNICOS

Acroqueratosis paraneoplásica con lesiones ampollosas asociada a carcinoma epidermoide esofágico

Miguel Cabanillas, Lidia Pérez-Pérez, Dolores Sánchez-Aguilar, Virginia Fernández-Redondo y Jaime Toribio

Departamento de Dermatología. Complejo Hospitalario Universitario. Facultad de Medicina. Santiago de Compostela. España.

Resumen.—La acroqueratosis paraneoplásica de Bazex se caracteriza por una erupción acral de aspecto psoriasiforme que suele presentarse de forma simultánea a una neoplasia subyacente. Describimos el caso de un varón de 64 años que presentaba una historia de 2 meses de evolución de lesiones pruriginosas eritematosas y descamativas en las palmas, el dorso de los dedos de las manos y los pies y en los pabellones auriculares, acompañadas de lesiones ampollosas. Refería también en los últimos 6 meses disfagia progresiva y síndrome general con pérdida de 15 kg. La endoscopia digestiva reveló la existencia de un carcinoma epidermoide en el esófago proximal.

El estudio histopatológico de las lesiones ampollosas mostró la presencia de una ampolla subepidérmica, y la inmunofluorescencia directa demostró la existencia de depósitos granulares de IgG, IgA y C3 en la membrana basal de la piel sana perilesional. Estos hechos clinicopatológicos apoyan la existencia de un mecanismo patogénico inmunológico en relación con dicha entidad.

Palabras clave: acroqueratosis paraneoplásica, lesiones ampollosas, carcinoma epidermoide esofágico.

ACROKERATOSIS PARANEOPLASTICA WITH BULLOUS LESIONS ASSOCIATED WITH ESOPHAGEAL SQUAMOUS CELL CARCINOMA

Abstract.—Acrokeratosis paraneoplastica (Bazex syndrome) is characterized by an acral eruption with a psoriasiform appearance, which usually presents simultaneously with an underlying neoplasm. We describe the case of a 64-year-old male who presented with a two-month history of pruritic, flaky, erythematous lesions on the palms, backs of the fingers and toes and pinnae, accompanied by bullous lesions. The patient also reported progressive dysphagia in the last six months, and general wasting with a loss of 15 kg. The digestive endoscopy revealed a squamous cell carcinoma in the proximal esophagus.

The histopathological study of the bullous lesions showed the presence of a subepidermal bulla, and direct immunofluorescence revealed granular deposits of IgG, IgA and C3 in the basal membrane of the healthy perilesional skin. These clinical/pathological findings support the existence of an immunological pathogenic mechanism related to this entity.

Key words: acrokeratosis paraneoplastica, bullous lesions, esophageal squamous cell carcinoma.

INTRODUCCIÓN

La acroqueratosis paraneoplásica (AP) es una dermatosis paraneoplásica poco frecuente caracterizada por la aparición de placas eritematosas y descamativas psoriasiformes en zonas acrales, principalmente manos, pies, nariz y pabellones auriculares. Todos los casos descritos en la literatura médica se asocian a malignidad, con una evolución paralela de la afectación cutánea y la neoplasia, por lo que se comporta como un verdadero marcador cutáneo de la enfermedad tumoral. Este hecho sugiere la existencia de algún factor patogénico común. Algunos autores defienden la existencia de un mecanismo inmunológico responsable de las lesiones cutáneas basándose en que la intensidad de las manifestaciones clínicas de la AP es

proporcional a la concentración del antígeno del carcinoma de células escamosas (SCC-Ag)¹.

DESCRIPCIÓN DEL CASO

Un varón de 64 años, con importante hábito tabáquico y enólico de largo tiempo de evolución consultó por una erupción pruriginosa eritematodescamativa que se había iniciado 2 meses antes en palmas y dorso de los dedos de las manos, y casi simultáneamente en las plantas y el dorso de los dedos de los pies.

La exploración dermatológica demostró la existencia de placas eritematosas con gruesa descamación y formación de fisuras en el dorso de los dedos de las manos (fig. 1). Las palmas y plantas presentaban un eritema difuso, y en el dorso de los pies se apreciaban lesiones ampollosas y costras serohemorrágicas adheridas secundarias a las ampollas (fig. 2). Todas las uñas de las manos y los pies eran distróficas, con onicólisis distal, hiperqueratosis subungueal y paroniquia. Ambos pabellones auriculares presentaban una fina descamación pitiriasiforme y, en el dorso de ambas rodillas, se observaban placas eritematoede-

Correspondencia:
Miguel Cabanillas. Departamento de Dermatología.
Facultad de Medicina. San Francisco, s/n.
15782 Santiago de Compostela. España.
mejaim@usc.es

Recibido el 10 de noviembre de 2005.
Aceptado el 13 de febrero de 2006.



Fig. 1.—El dorso de los dedos presentaba placas eritematosas con gruesa descamación, engrosamiento de la lámina ungueal, onicólisis y coloración amarillenta de la misma.



Fig. 2.—Placas eritematoedematosas con lesiones ampollosas y costras serohemorrágicas. Distrofia ungueal.

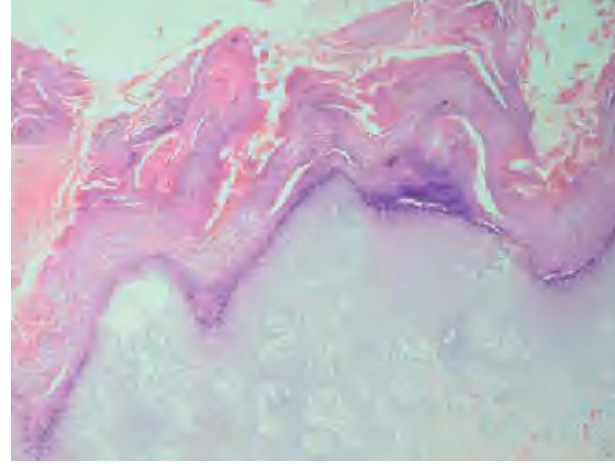


Fig. 3.—Hiperqueratosis paraqueratósica con acantosis, focos espongióticos e infiltrado inflamatorio perivascular. (Hematoxilina-eosina, 40.)

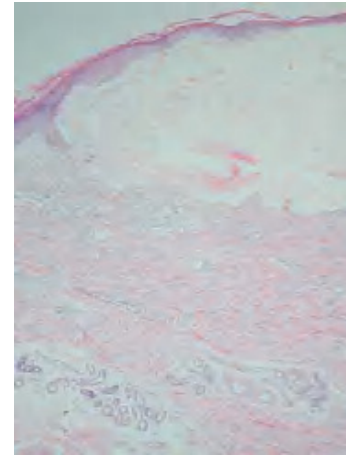


Fig. 4.—Ampolla subepidérmica con infiltrado inflamatorio superficial de linfocitos, eosinófilos y neutrófilos. (Hematoxilina-eosina, 40.)

matosas con pequeñas lesiones ampollosas en su superficie. La exploración física general objetivó la existencia de una notable ictericia cutaneomucosa y una hepatomegalia de tres traveses de dedos y de consistencia media.

Los estudios analíticos mostraron una elevación de los marcadores de citólisis hepática y colestasis. La tomografía computarizada (TC) reveló, en la zona torácica, la existencia de una masa en la parte posterior de una costilla con derrame pleural bilateral asociado, sugestiva de lesión metastásica, así como un hígado graso en la zona abdominal. La endoscopia digestiva alta demostró la existencia de una masa tumoral en el tercio proximal del esófago, cuya biopsia fue informada como carcinoma epidermoide pobremente diferenciado.

Se realizaron dos biopsias cutáneas; una de dorso de dedo de la mano (fig. 3), que mostró una prominente hiperqueratosis y acantosis, con focos de paraqueratosis e hipogranulosis, algunas áreas de exocitosis y es-

pongiosis, queratinocitos necróticos e infiltrado linfocítico perivascular. La segunda fue tomada de una lesión ampollosa localizada en la superficie de una placa eritematoedematosa del dorso de la rodilla. Su estudio histopatológico (fig. 4) mostraba un despegamiento subepidérmico con un infiltrado inflamatorio superficial de linfocitos, neutrófilos y eosinófilos, así como dermatitis de interfase con degeneración vacuolar de la capa basal. La inmunofluorescencia directa (IFD) de la piel perilesional de la segunda biopsia demostró la existencia de depósitos granulares de inmunoglobulinas (IgM, IgA) y C3 en la membrana basal (fig. 5).

Las lesiones descamativas desaparecieron parcialmente con tratamiento tópico con ácido salicílico al 10 % en vaselina. La evolución clínica después del diagnóstico fue desfavorable. El paciente fue trasladado al Servicio de Oncología, donde desarrolló episodios de hemorragia digestiva alta, con aparición se-



Fig. 5.—Depósito granular de C3 en membrana basal (piel próxima a una lesión ampollosa). (Inmunohistoquímica C3, 400.)

cundaria de encefalopatía hepática; falleció 10 días después del traslado.

DISCUSIÓN

Desde la primera descripción de la AP, se han descrito numerosos casos de esta dermatosis en la literatura médica, en su mayoría en relación con neoplasias malignas localizadas en la cavidad oral, faringe o laringe, esófago o pulmones, o incluso con adenopatías cervicales metastásicas de origen desconocido². No obstante, muchos otros tumores se han relacionado/asociado con este síndrome, como los de colon^{3,4}, de próstata⁵, genitourinarios⁶, de mama⁷ e incluso la enfermedad de Hodgkin⁸.

Clásicamente se han considerado tres fases en esta enfermedad⁹. La primera se caracteriza por la aparición de eritema y descamación psoriasiforme en los dedos de las manos y pies, que afecta también a los pabellones auriculares y al dorso nasal, con alteraciones distróficas ungueales frecuentes (hiperqueratosis subungueal y onicólisis). En este momento la neoplasia suele ser asintomática. En una segunda fase, la erupción se extiende a palmas y plantas, mostrando una queratodermia difusa de tonalidad violácea, y coincidiendo frecuentemente con los primeros signos y síntomas de la enfermedad neoplásica. Finalmente, en un tercer estadio, la afectación cutánea se extiende a áreas proximales como rodillas, muslos y brazos, donde se muestran placas eritematosas mal definidas. En esta fase es frecuente constatar ya la existencia de metástasis ganglionares o viscerales.

Otras características clínicas menos frecuentes asociadas a este síndrome son ictiosis adquirida, hipopigmentación y vesículas o ampollas^{3,10-13}. En nuestro caso, se objetivaron lesiones ampollas tensas en la superficie de las placas eritematoedematosas localiza-

das en el dorso de los pies y las rodillas, con un patrón clínico similar al de enfermedades ampollas como el penfigoide ampolloso o la epidermólisis ampollosa adquirida. Sin embargo, los depósitos de membrana basal de IgA, IgG y C3 detectados mediante IFD mostraron un patrón granular no acorde con ninguna de ellas.

Bologna et al¹⁰, en una revisión bibliográfica de 93 casos de AP descritos en la literatura médica hasta 1995, encontraron lesiones ampollas en 15 (17 %) casos. La biopsia de dichas lesiones en 6 pacientes mostró la existencia de ampollas subepidérmicas en cinco de ellos. Los estudios de IFD de 13 biopsias en 9 pacientes con AP descubrieron depósitos lineales de IgG, IgM, IgA y/o C3 en 2 de los 5 pacientes que presentaban ampollas además de las lesiones clásicas de AP. En los 7 pacientes restantes, la IFD tanto de las lesiones ampollas como de las placas eritematodescamativas resultó negativa o mostró únicamente hallazgos inespecíficos. Pecora et al¹¹ describieron la presencia de un patrón difuso de depósitos de inmunoglobulinas (IgA, IgM y particularmente IgG) en biopsias de piel lesional (placas eritematodescamativas) y no lesional de pacientes con AP. Mutasim et al¹² hallaron depósitos inespecíficos de IgA y C3 a lo largo de la membrana basal en una biopsia de piel sana adyacente a una ampolla en un paciente con AP y lesiones ampollas asociadas.

En la mayoría de los casos descritos de AP con lesiones ampollas, éstas son subepidérmicas, aunque también se han documentado vesículas intraepidérmicas en algún caso aislado¹³, probablemente secundarias al importante infiltrado inflamatorio linfocitario y edema en la dermis, así como a los fenómenos de exocitosis y espongirosis, que pueden aparecer en la AP. La IFD resultó negativa en este caso.

Aunque el mecanismo exacto de la formación de ampollas subepidérmicas en el contexto de la AP es desconocido, se han sugerido diversas hipótesis¹¹, como un cribado dermoepidérmico por un mecanismo similar al liquen plano (apoyado en la existencia de degeneración vacuolar de la capa basal en algunos casos), o la coexistencia de dos entidades distintas, por ejemplo AP y porfiria hepatocutánea tarda o penfigoide ampolloso o epidermólisis ampollosa adquirida (apoyado en la presencia de depósitos lineales en la membrana basal de IgG, IgM y/o C3 en algunos casos). Pecora et al¹¹ sugirieron la existencia de una respuesta inmunológica de tipo humoral a un antígeno neoplásico que presentaría reactividad cruzada con algún antígeno de membrana basal de la piel, que pondría en marcha una respuesta inmunológica, probablemente mediada por complemento, lo cual explicaría muchas de las características clínicas e histopatológicas descritas.

En nuestro caso, la presencia de alteraciones histopatológicas como focos necróticos en la epidermis, degeneración vacuolar de la capa basal, incontinencia

pigmentaria y depósitos de inmunoglobulinas y C3 en la membrana basal, sugiere también la posibilidad de ataque inmunológico de la capa basal, probablemente como expresión de la existencia de reactividad cruzada entre antígenos del tumor y de la piel.

En definitiva, y aunque las lesiones ampollosas no se describen habitualmente como un hecho clínico típico de la AP, en nuestra opinión deben ser consideradas como parte del espectro clínico pleomórfico de esta dermatosis paraneoplásica, y muchas de las características histopatológicas asociadas apoyan una base inmunológica de esta entidad.

Declaración de conflicto de intereses

Declaramos no tener ningún conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

1. Hara M, Hunayama M, Aiba S, et al. Acrokeratosis paraneoplastica (Bazex syndrome) associated with primary cutaneous squamous cell carcinoma of the lower legs, vitiligo and alopecia areata. *Br J Dermatol*. 1995;133:121-4.
2. De la Torre C, Rodríguez T, Cruces MJ. Acroqueratosis paraneoplásica de Bazex. Aportación de un nuevo caso español y revisión de la literatura. *Med Cutan Iber Lat Am*. 1990;18:334-7.
3. Hsu YS, Lien GS, Lai HH, et al. Acrokeratosis paraneoplastica (Bazex syndrome) with adenocarcinoma of the colon: report of a case and review of the literature. *J Gastroenterol*. 2000; 35:460-4.
4. Rao R, Shenoi SD. Acrokeratosis paraneoplastica (Bazex syndrome): an atypical presentation. *Dermatol Online J*. 2004;10:21.
5. Obasi OE, Garg SK. Bazex paraneoplastic acrokeratosis in prostate carcinoma. *Br J Dermatol*. 1987;117:647-51.
6. Atilla MK, Yllmaz Y, Bekerecioglu M, Akpolat N, Kosem M, Aydin S. Bazex syndrome: acrokeratosis paraneoplastica in association with multiple genitourinary tumors. *Urology*. 2000;56:153.
7. Akhyani M, Mansoori P, Taheri A, Asadi Kani Z. Acrokeratosis paraneoplastica (Bazex syndrome) associated with breast cancer. *Clin Exp Dermatol*. 2004;29:429-30.
8. Lucker GP, Stejlen PM. Acrokeratosis paraneoplastica (Bazex syndrome) occurring with acquired ichthyosis in Hodgkin disease. *Br J Dermatol*. 1995;133:322-5.
9. Bazex A, Griffiths A. Acrokeratosis paraneoplastica- a new cutaneous marker of malignancy. *Br J Dermatol*. 1980;103:301-6.
10. Bologna JL, Brewer YP, Cooper DL. Bazex syndrome (acrokeratosis paraneoplastica). An analytic review. *Medicine (Baltimore)*. 1991;70:269-80.
11. Pecora AL, Landsman L, Imgrund SP, Lambert C. Acrokeratosis paraneoplastica (Bazex syndrome). Report of a case and review of the literature. *Arch Dermatol*. 1983; 119:820-6.
12. Mutasim D, Meiri G. Bazex syndrome mimicking a primary autoimmune bullous disorder. *J Am Acad Dermatol*. 1999;40:822-5.
13. Gill D, Fergin P, Kelly J. Bullous lesions in Bazex syndrome and successful treatment with oral psoralen phototherapy. *Australas J Dermatol*. 2001;42:278-80.