

## Queratosis folicular y mieloma múltiple

D. García-Romero<sup>a</sup>, H. Sanz-Robles<sup>a</sup>, I. Arrue<sup>a</sup>, M.E. Sánchez-Largo<sup>a</sup>, J.L. Rodríguez-Peralto<sup>b</sup> y F. Vanaclocha<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Servicio de Dermatología. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid. España.

<sup>b</sup>Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid. España.

**Resumen.**—La queratosis folicular puede ser una rara enfermedad paraneoplásica de etiopatogenia desconocida, a veces asociada a mieloma, cuyo diagnóstico y evolución siguen un curso paralelo. Describimos el caso de una paciente de 57 años diagnosticada de mieloma múltiple 8 años antes, que desarrolló espículas hiperqueratósicas foliculares generalizadas coincidiendo con la leucemización del mieloma.

**Palabras clave:** queratosis folicular, mieloma múltiple, enfermedad paraneoplásica.

### FOLLICULAR KERATOSIS AND MULTIPLE MYELOMA

**Abstract.**—Follicular keratosis may be a rare paraneoplastic disease having unknown etiopathogeny that is sometimes associated to myeloma whose diagnosis and evolution follow a parallel course. We describe the case of a 57-year-old female patient diagnosed of multiple myeloma 8 years ago. She developed generalized follicular hyperkeratotic spicules coinciding with leukemization of the myeloma.

**Key words:** follicular keratosis, multiple myeloma, paraneoplastic disease.

### INTRODUCCIÓN

El mieloma múltiple es una neoformación maligna de células plasmáticas que se origina en la médula ósea y que puede afectar la piel por infiltración directa, en forma de plasmocitoma cutáneo o presentar diferentes enfermedades cutáneas paraneoplásicas asociadas, entre las que destacan por orden de frecuencia, amiloidosis cutánea, pioderma gangrenoso y vasculitis leucocitoclástica. Aunque de forma más infrecuente, se ha descrito también asociado a xantogranuloma necrobiótico, escleromixedema, síndrome de Sweet, dermatosis pustular subcórnea, síndrome POEMS, escleredema, angioedema, xantomas planos y queratosis folicular<sup>1</sup>.

La queratosis folicular asociada al mieloma múltiple se considera una manifestación paraneoplásica excepcional, cuyo diagnóstico y evolución siguen un curso paralelo al del mieloma. Además la queratosis folicular se ha asociado a malnutrición, diabetes mellitus, hipovitaminosis A, insuficiencia renal crónica, enfermedad de Crohn, enfermedades hematológicas malignas, carcinoma de laringe<sup>2,4</sup>, etc.

Describimos un caso de una paciente diagnosticada de mieloma múltiple 8 años antes, que desarrolló múltiples espículas hiperqueratósicas generalizadas, coincidiendo con la leucemización de su enfermedad.

#### Correspondencia:

Diana García Romero. Servicio de Dermatología. Hospital Universitario 12 de Octubre. Ctra. de Andalucía, km. 5,4. 28041 Madrid. España. dianadic78@yahoo.es

Recibido el 8 de marzo de 2006.  
Aceptado el 27 de junio de 2006.

### CASO CLÍNICO

Mujer de 57 años diagnosticada de mieloma múltiple IgGκ estadio IIA en 1996, sometida a doble trasplante alogénico de médula ósea en 1997 y 1998 con respuesta parcial. En 2001 presenta una recaída, por lo que recibe tratamiento con talidomida, dexametasona, ciclofosfamida y remivid con respuestas parciales, hasta mediados de 2004 en que desarrolla una leucemización del mieloma múltiple. En septiembre de 2004 le aparecieron lesiones pruriginosas en cuero cabelludo que se extendieron a cara, espalda y finalmente nalgas y muslos, junto con caída profusa del pelo.

A la exploración física presentaba múltiples espículas de 1 a 5 mm de altura, blanco-amarillentas, queratósicas y foliculares, que se desprendían fácilmente, rodeadas de un halo eritematoso. Las lesiones estaban distribuidas en cuero cabelludo, cara (figs. 1A y 1B), orejas (fig. 2), espalda, nalgas (fig. 3) y muslos, dando el aspecto al tacto de piel de lija. Las palmas, plantas y mucosas nunca se observaron afectas.

Entre las pruebas de laboratorio destaca Hb: 10 g/dl (NR:12-17,2); leucocitosis de 15.660/μl (NR: 4000-10300) con un 37 % de células plasmáticas; plaquetopenia con 61.000/μl (NR:140000-450000); lacticodehidrogenasa: 264 UI/l (NR:90-230); GGT: 58 UI/l (NR:3-52); colesterol: 212 mg/100 (NR:150-200); fosfatasa alcalina: 65 UI/l (NR:98-295); ácido úrico: 7 mg/dl (NR:2,20-7); proteínas totales: 11,7g/dl (NR:6,3-8); β2 microglobulina: 4,8 (NR: 1-2,2) y TNFα: 69,1 (NR: 0-35). El estudio electroforético de sangre periférica demostró un pico monoclonal de 4,18 con una paraproteína IgGκ en suero de 7.400 mg/dl (NR: 710-1540). Una punción de médula



Fig. 1.—A) y B) Pápulas hiperqueratósicas en la cara.



Fig. 2.—Detalle de las espículas en oreja derecha.

ósea demostró un 21,52 % de células plasmáticas (100 % malignas). Radiológicamente, la serie ósea mostró múltiples imágenes osteolíticas en cráneo, rama isquiática derecha y vértebras D10 y L1. No se realizó determinación para crioglobulinas en suero. Una biopsia cutánea de una de las lesiones demostró una dilatación marcada de los infundíbulos foliculares que estaban ocupados por abundante material de aspecto queratósico y eosinófilo (fig. 4). Alrededor de los folículos dilatados se observó también fibrosis con denso infiltrado linfocitario (fig. 5).



Fig. 3.—Múltiples pápulas hiperqueratósicas blanquecinas rodeadas de halo eritematoso de hasta 5 mm de altura en ambos glúteos.

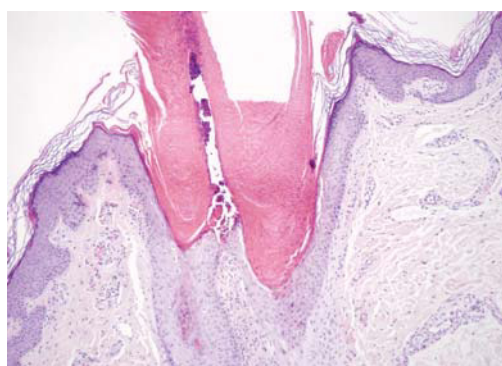


Fig. 4.—Dilatación de los infundíbulos foliculares ocupados por material de aspecto queratósico y eosinófilo.

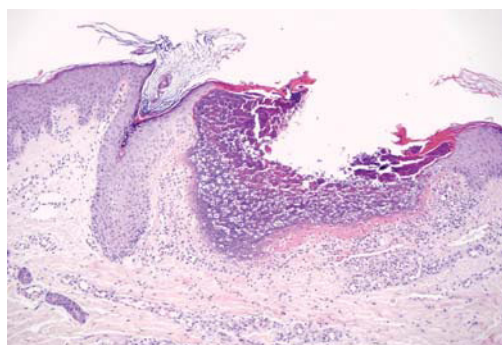


Fig. 5.—Fibrosis con denso infiltrado linfocitario.

Se inició tratamiento con queratolíticos tópicos, junto a protocolo de Velcade® por parte del servicio de Hematología, sin respuesta. La paciente falleció a los 5 meses del inicio de la clínica cutánea, por un ic-tus hemorrágico.

## DISCUSIÓN

La queratosis folicular asociada a mieloma múltiple fue descrita en 1944 por Heidenström y Tottie.

TABLA 1. DESCRIPCIÓN DE LOS CASOS

Autor	Sexo/ edad	Exploración física	AP	IFD	Mieloma múltiple	Crioglobulinemia	Respuesta al tratamiento
Heidenström N, Tottie M, 1944 <sup>11</sup>	V 39	Cara EE	HQ no folicular	No se hizo	?	?	?
Braverman, 1981 <sup>5</sup>	V	Cara	HQ folicular	No se hizo	?	?	?
Lukitsch, 1985 <sup>2</sup>	V 42	Cara EES	HQ folicular ortoqueratósica	Neg	IgG	Positiva	Curación 8 semanas
Brunner R, Braun Falco O, 1987 <sup>6</sup>	V 66	Cara Cuero cabelludo	HQ folicular paraqueratósica	No se hizo	IgG1	?	Marcada mejoría
Koukkanen, 1987 <sup>3</sup>	V 54	Generalizado Palmo-plantar	HQ no folicular paraqueratósica	C3,IgG, IgA epidérmico	IgGk	Negativa	Desaparición 6 semanas
Castanet, 1987 <sup>12</sup>	V 59	Generaliz	HQ no folicular paraqueratósica	No se hizo	IgGk	?	Total desaparición
Bork, 1990 <sup>7</sup>	V 62	Cara, Cuero cabelludo	HQ folicular ortoqueratósica	IgGλ interquerat	IgGλ	Positiva	Mínima mejoría
Requena, 1995 <sup>8</sup>	V 79	Cara Cuero cabelludo	HQ folicular	IgGλ	IgGλ	Positiva	Mejoría
Paul, 1995 <sup>4</sup>	V 61	Cara Cuero cabelludo	HQ no folicular orto/ paraqueratósica	IgM granular	IgMλ, IgGgk γpatia idiopática	Positiva	?
Pestarino, 2000 <sup>10</sup>	V 79	Cara	HQ folicular	?	IgGgk	Negativa	Respuesta parcial
Braun, 2002 <sup>9</sup>	V	Cara Cuero cabelludo	HQ folicular ortoqueratósica	Neg	IgGk (diagnóstico 8 años antes)	Negativa	Falleció 1 mes después
Satta, 2003 <sup>13</sup>	M 68	Cara, espalda	HQ folicular/ no folicular	No se hizo	IgGλ	Positiva	Respuesta al tratamiento
	V 68	Cara EES	No se hizo	IgGλ	IgGλ	Negativa	Se negó al tratamiento
Nuestro caso, 2005	M 57	Generalizado	HQ folicular	No se hizo	IgGλ	No se hizo	Falleció 5 meses después

AP: anatomía patológica; IFD: inmunofluorescencia directa; EE: extremidades; EES: extremidades superiores; ? : No disponible; M: mujer; V: varón; HQ: hiperqueratosis. Fuente<sup>4,8,13</sup>.

Posteriormente, se han descrito tan sólo 12 casos similares y un caso asociado a gammapatía monoclonal idiopática, siguiendo todos ellos un curso paralelo a la evolución de la enfermedad hematológica (tabla 1).

La distribución cutánea de las lesiones puede ser folicular (7 casos)<sup>2,5-10</sup>, no folicular (4 casos)<sup>2,3,11,12</sup> o ambas (un caso)<sup>13</sup>.

Aunque la mayoría de los autores describen una relación temporal entre la aparición de las lesiones cutáneas y el diagnóstico de mieloma<sup>9</sup>, en nuestro caso las lesiones cutáneas aparecieron 8 años después. Braun et al<sup>9</sup> describen un caso similar en un paciente que a los 9 años del diagnóstico del mieloma, y coincidiendo con el agravamiento del mismo, desarrolla lesiones cutáneas de queratosis folicular, falleciendo un mes después. Se puede pues, considerar, que la queratosis folicular intensa es un marcador de diagnóstico precoz<sup>7</sup> de mieloma o como en nuestro caso de empeoramiento o progresión de la enfermedad.

Todos los casos descritos son pacientes varones, tan sólo se ha reportado un caso en una mujer de 68 años<sup>13</sup> que presentaba tanto queratosis folicular como no folicular en cara y espalda asociadas a un mieloma IgGλ. Nuestro caso es también una mujer de 57 años con queratosis folicular generalizada asociada a mieloma IgGκ. Probablemente la mayor afectación en varones se pueda deber a la mayor frecuencia del mieloma múltiple en este sexo, pero con tan pocos casos descritos no se pueden extraer conclusiones<sup>13</sup>.

En relación con la patogenia de las lesiones, son múltiples las hipótesis formuladas. Lukitsch et al<sup>2</sup> atribuyen su aparición a la presencia de niveles bajos de vitamina A. Koukkanen et al<sup>3</sup> rechazan esta hipótesis y describen una alteración en el metabolismo causante del desequilibrio entre la queratinización y la proliferación celular retardada. Bork et al<sup>7</sup> demuestran que una precipitación de crioglobulinas en el estrato espinoso inhibe la queratinización normal. Paul et al<sup>4</sup> describen una actividad autoanticuerpo de la inmunoglobulina monoclonal. Requena et al<sup>8</sup> demuestran la presencia de pseudohiperqueratosis, es decir, de espículas constituidas por queratina y crioglobulinas precipitadas en el infundíbulo. Finalmente, Satta et al<sup>13</sup> describen una disproteína monoclonal como causa de las lesiones cutáneas, independientemente de su comportamiento como crioglobulinas. Pensamos que la hipótesis de Satta et al es la más aproximada, ya que existen casos descritos con crioglobulinas negativas<sup>3,9,10,13</sup>. No obstante, la hipótesis de Requena et al también puede ser considerada en los casos en que las crioglobulinas son positivas. En nuestro caso las crioproteínas no se determinaron.

En resumen, presentamos el caso de una mujer de 57 años con mieloma múltiple, que 8 años después del diagnóstico presentó lesiones cutáneas de quera-

tosis folicular. Ya que en 12 de los 13 casos publicados la aparición de las lesiones cutáneas fue simultánea al diagnóstico del mieloma, consideramos que ante todo paciente con queratosis folicular intensa, con afectación predominante de la cara, sería conveniente realizar pruebas de laboratorio para descartar una discrasia de células plasmáticas<sup>9</sup>, o si ya fuera conocida, una progresión de ésta.

#### Declaración de conflicto de intereses

Declaramos no tener ningún conflicto de intereses.

#### BIBLIOGRAFÍA

1. Kois JM, Sexton FM, Lookingbill DP. Cutaneous manifestations of multiple myeloma. *Arch Dermatol.* 1991;127:69-74.
2. Lukitsch O, Gebhardt KP, Kovary PM. Follicular hyperkeratosis and cryocryoglobulinemia syndrome. Occurrence in a patient with multiple myeloma. *Arch Dermatol.* 1985; 121(6):795-8.
3. Koukkanen K, Niemi K-M, Renuala T. Parakeratotic horns in a patient with myeloma. *J Cutan Pathol.* 1987;14:54-8.
4. Paul C, Fernand JP, Flageul B, Caus F, Duterque M, Dubertret L, et al. Hyperkeratotic spicules and monoclonal gammopathy. *J Am Acad Dermatol.* 1995;33(2 pt 2):346-51.
5. Braverman IM. Multiple myeloma and the other dysproteinemias. *Skin sings of systemic disease.* 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders; 1981. p. 219-44.
6. Brunner R, Braun-Falco O. Filiforme keratosen bei Plasmozytom. En: Gollnick H, Stadler R, editores. *Dia-Klinik.* Stuttgart: Schattauer; 1987. p. 45-6.
7. Bork K, Böckers M, Pfeifle J. Pathogenesis of paraneoplastic follicular hyperkeratotic spicules in multiple myeloma. *Arch Dermatol.* 1990;126:509-13.
8. Requena L, Sarasa JL, Ortiz Masllorens F, Martín L, Pique E, Oliva Farina MC, et al. Follicular spicules of the nose: a peculiar cutaneous manifestation of multiple myeloma with cryoglobulinemia. *J Am Acad Dermatol.* 1995;32 (5 Pt 2):834-9.
9. Braun RP, Skaria AM, Saurat JH, Borradori L. Multiple hyperkeratotic spicules and myeloma. *Dermatology.* 2002; 205:210-2.
10. Pestarino A, Cavaleri M, Micalizzi C, Venturino E, Pastorino G, Farris S. Spicole follicolari ipercheratosiche in un paziente con mieloma multiplo. *Giornate di Dermatologia Clinica,* 21-23 Gennaio; 2000 Roma.
11. Heidenström N, Tottie M. Haut und Gelenkveränderungen bei Multiplem Myelom. *Acta Derm Venereol (Stockh).* 1944;24:192-9.
12. Castanet PH, Sönnichsen K, Scherwitz C. Disseminierte, Polimorphe Keratose, eine neue paraneoplasie? En: Gollnick H, Stadler R, editores. *Dia-Klinik.* Stuttgart: Schattauer; 1987. p. 71-3.
13. Satta R, Casu G, Dore F, Longinotti M, Cottone F. Follicular spicules and multiple ulcers: cutaneous manifestations of multiple myeloma. *J Am Acad Dermatol.* 2003;49:736-40.