

Hasta el 5% de los pacientes que reciben tratamiento con diltiazem presentan algún tipo de fenómeno adverso dosis-dependiente (cefalea, edemas o bloqueos aurículo-ventriculares)<sup>3</sup>. La toxicidad cutánea, por su parte, comprende un amplio espectro de manifestaciones: prurito, urticaria, exantema maculopapular y, más raramente, pete- quial, fotosensibilidad, EEMM, necrosis epidérmica tóxi- ca o vasculitis<sup>1,6</sup>. La exposición al diltiazem constituye una causa infrecuente, aunque bien documentada, de PEAG<sup>1-11</sup>. La tabla 1 resume las características clínicas y evolutivas de los 13 casos comunicados hasta la fecha en la literatura en lengua inglesa o castellana, incluyendo el presente (bús- queda en PubMed con las palabras clave «diltiazem» o «calcium-channel blocker» y «pustulosis» o «AGEP»). Su re- visión demuestra un marcado predominio femenino (rela- ción hombre:mujer de 2:11). El intervalo de aparición de los síntomas oscila entre las 24 horas<sup>9</sup> y las tres semanas<sup>7</sup> tras la introducción del diltiazem (media de  $11,4 \pm 5,5$  días). Una vez suspendido, la resolución completa del exantema tiene lugar al cabo de  $7,3 \pm 2,4$  días. Los casos en los que se documentó la reintroducción accidental del fármaco cons- tituyen una de las evidencias más definitivas a favor de la implicación del diltiazem como desencadenante del cua- dro<sup>8,9</sup>. La realización de pruebas epicutáneas constituye una alternativa válida a la hora de confirmar dicha asocia- ción, pues se han demostrado resultados positivos en todos los casos en los que se ha llevado a cabo<sup>1,2,7,9</sup>. En conclu- sión, los agentes bloqueadores de los canales del calcio y, en especial, el diltiazem, deben ser considerados como poten- ciales desencadenantes de un cuadro de PEAG. La positi- vidad de las pruebas epicutáneas permitiría documentar el diagnóstico en los casos de presentación clínica atípica.

Correspondencia:  
Mario Fernández Ruiz.  
Secretaría del Servicio de Medicina Interna (planta 13).  
Hospital Universitario 12 de Octubre.  
Avda. de Córdoba, s/n.  
28041 Madrid. España.  
mario\_fdezruiz@yahoo.es

### Conflicto de intereses

Declaramos no tener ningún conflicto de intereses.

### Bibliografía

1. Wakelin SH, James MP. Diltiazem-induced acute generalised exanthematous pustulosis. *Clin Exp Dermatol*. 1995;20: 341-4.
2. Gesierich A, Rose C, Bröcker EB, Trautmann A, Leverkus M. Acute generalised exanthematous pustulosis with subepi- dermal blisters of the distal extremities induced by diltiazem. *Dermatology*. 2006;213:48-9.
3. Janier M, Gerault MH, Carlotti A, Vignon MD, Daniel F. Acute generalized exanthematous pustulosis due to diltia- zem. *Br J Dermatol*. 1993;129:354-5.
4. Blodgett TP, Camisa C, Gay D, Bergfeld WF. Acute genera- lized exanthematous pustulosis secondary to diltiazem the- rapy. *Cutis*. 1997;60:45-7.
5. Girardi M, Duncan KO, Tigelaar RE, Imaeda S, Watsky KL, McNiff JN. Cross-comparison of patch test and lymphocyte proliferation responses in patients with a history of acute generalized exanthematous pustulosis. *Am J Dermatopathol*. 2005;27:343-6.
6. Knowles S, Gupta AK, Shear NH. The spectrum of cuta- neous reactions associated with diltiazem: three cases and a review of the literature. *J Am Acad Dermatol*. 1998;38: 201-6.
7. Vicente-Calleja JM, Aguirre A, Landa N, Crespo V, Gonzá- lez-Pérez R, Díaz-Pérez JL. Acute generalized exanthe- matous pustulosis due to diltiazem: confirmation by patch tes- ting. *Br J Dermatol*. 1997;137:837-9.
8. Lambert DG, Dalac S, Beer F, Chavannet P, Portier H. Acute generalized exanthematous pustular dermatitis induced by diltiazem. *Br J Dermatol*. 1988;118:308-9.
9. Jan V, Machet L, Gironet N, Martin L, Machet MC, Lorette G, et al. Acute generalized exanthematous pustulosis induced by diltiazem: value of patch testing. *Dermatology*. 1998;197: 274-5.
10. Sánchez Sánchez-Vizcaíno J, Haro Gabaldón V, Gálvez Moreno M, Naranjo Sintés R. Pustulosis exantemática gene- ralizada aguda: a propósito de dos casos inducidos por diltia- zem y ciprofloxacino. *Actas Dermosifiliogr*. 1994;85:243-5.
11. Arroyo MP, Heller P, Pomeranz MK. Generalized pustules in a healthy woman. *J Drugs Dermatol*. 2002;1:63-5.

## Dactilitis crónica indolora como hallazgo inicial de un adenocarcinoma pulmonar diseminado

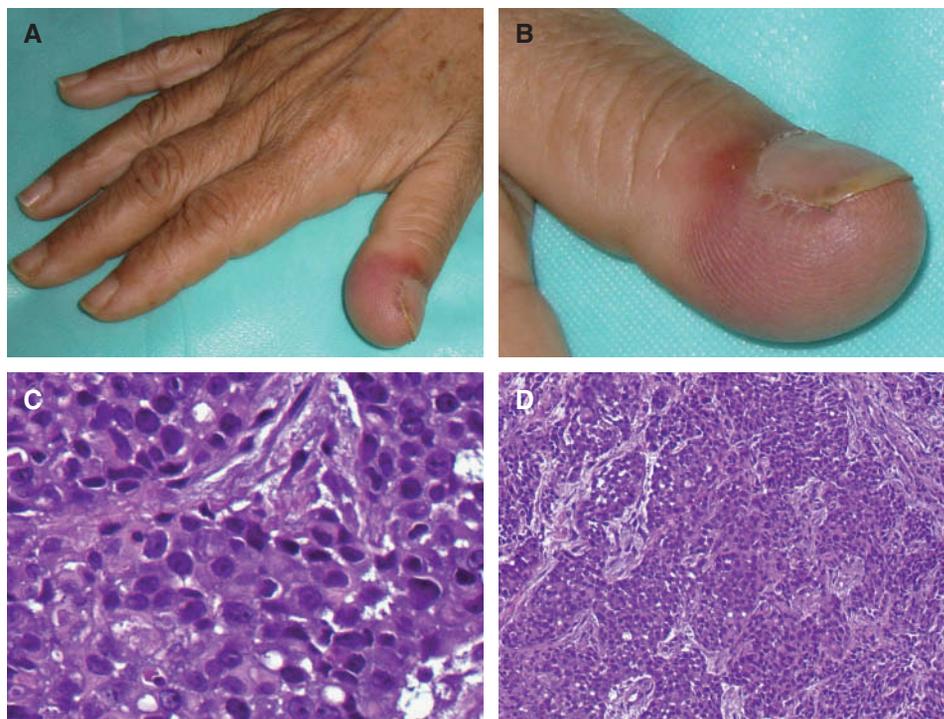
**A. Martorell-Calatayud, B. Llombart-Cussac, C. Requena-Caballero y C. Guillén-Barona**

Servicio de Dermatología. Instituto Valenciano de Oncología. Valencia. España.

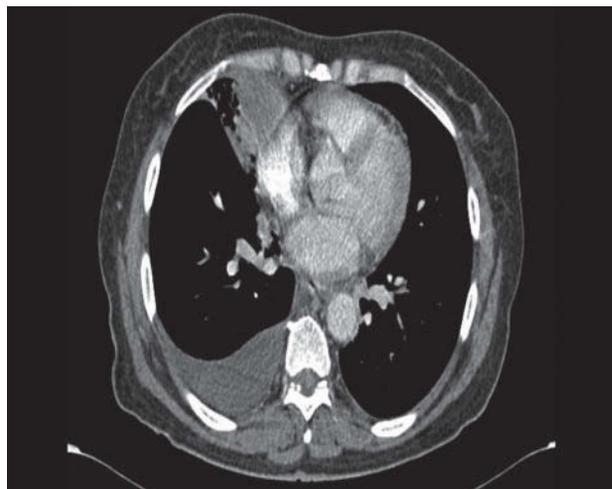
*Sr. Director:*

La presencia de metástasis cutáneas a partir de una tumoración visceral primaria es un fenómeno raro cuya frecuencia oscila entre un 0,7 y un 9% de los casos<sup>1,2</sup>. Habitualmente suelen aparecer en pacientes diagnosticados

previamente de una tumoración primaria. Presentamos el caso de una paciente que desarrolló una dactilitis crónica indolora histológicamente compatible con una metástasis de un adenocarcinoma de pulmón subyacente no conocido previamente.



**Figura 1.** A y B. Engrosamiento e induración del dedo de la mano derecha de coloración violácea. C. Infiltración de la dermis profunda y del tejido celular subcutáneo por células atípicas dispuestas en patrón trabecular (hematoxilina-eosina,  $\times 40$ ). D. Las trabéculas están separadas por bandas de tejido fibroso (hematoxilina-eosina,  $\times 100$ ).



**Figura 2.** Imagen de la tomografía axial computarizada (TAC) que muestra la presencia de una masa pulmonar solitaria.

Una mujer de 56 años hipertensa y no fumadora ingresó para estudio de tos crónica no productiva. Durante su estancia se detectó una dactilitis de 4 meses de evolución.

En el extremo distal del primer dedo de la mano derecha presentaba un aumento de grosor bien delimitado violáceo e indurado (figs. 1A y B). No presentaba sintomatología asociada y a la exploración general no se palpaban adenopatías locorreregionales ni se apreciaban otras lesiones cutáneas.

La analítica mostró un hemograma con anemia normocítica y una bioquímica sin alteraciones. La radiografía de la mano derecha descartó la existencia de destrucción ósea subyacente.

El examen histopatológico mediante hematoxilina-eosina mostró una infiltración de la dermis profunda y del tejido celular subcutáneo por células atípicas con marcado pleomorfismo nuclear dispuestas en un patrón trabecular (fig. 1C). Dichas trabéculas se encontraban separadas por bandas de tejido fibroso con marcada degeneración mixoide (fig. 1D). El estudio inmunohistoquímico fue positivo para CEA, TTF-1 y para CK 7, siendo negativo para S-100, CK 20, GCDFP-15, receptores de estrógenos y progesterona.

Con el diagnóstico de metástasis acral secundaria a adenocarcinoma de origen desconocido se solicitó una tomografía axial computarizada (TAC) torácica, que demostró la presencia de una masa pulmonar (fig. 2), que fue biopsiada con el diagnóstico de adenocarcinoma. En su estadificación se detectaron metástasis en múltiples órganos. La paciente falleció a los tres meses del diagnóstico.

Desde la primera descripción de metástasis acral en 1906 por Handley relacionada con adenocarcinoma mamario<sup>3</sup>, nuevos casos han permitido establecer características epidemiológicas, clínicas y pronósticas de esta manifestación clínica.

Las metástasis acrales se asocian con mayor frecuencia al cáncer pulmonar (30%), mamario (11%) y al melanoma. La aparición de esta lesión, y en general de toda metástasis

**Tabla 1.** Marcadores inmunohistoquímicos más utilizados para el diagnóstico diferencial de metástasis de adenocarcinoma de origen desconocido. Porcentaje de casos que suelen ser positivos para cada anticuerpo en función del tumor de origen

	GCDPF-15 (%)	RE (%)	RP (%)	WT-1 (%)	TTF-1 (%)	CA19-9 (%)	CA125 (%)	PSA (%)	CEA (%)
Mama	+70	+60	+40	+7	–	+6	+13	+32	+57
Ovario	–	+50	+20	+86	–	+60	+80	–	+40
Endometrio	–	+70	+95	–	–	+85	+94	–	+15
Endocervix	–	+20	+4	–	–	+33	+62	–	+60
Colon	–	–	–	–	–	+85	+10	–	+99
Gástrico	–	+2	–	–	–	+83	+11	–	+80
Próstata	+15	+45	+60	–	–	+6	+2	+96	–
Pulmón	–	+3	–	–	+90	+80	+20	–	+90
Tiroides	–	+46	+35	–	+74	+27	+10	–	–

CEA: antígeno carcinoembrionario; GCDPF-15: proteína fluida de los quistes de la mastopatía fibroquística; PSA: antígeno prostático específico; RE: receptor de estrógenos; RP: receptor de progesterona; TTF-1: factor transcripcional del tiroides; WT-1: tumor de Wilms.

cutánea, suele ocurrir posteriormente al diagnóstico del tumor primario. Las metástasis acrales aparecen en las manos en un 62% de los casos, aunque el bajo porcentaje de metástasis en los pies probablemente sea debido a la no exploración rutinaria de esta localización<sup>3-5</sup>.

La presentación clínica de la metástasis acral es la de una masa violácea indurada bien delimitada, no dolorosa ni adherida a planos profundos, de entre 5 mm a 6 cm de diámetro, localizada en las falanges distales o en el dorso de las manos<sup>5</sup>.

Histológicamente las metástasis cutáneas se caracterizan por la presencia de un infiltrado densamente celular en dermis media y profunda, con extensión ocasional al tejido celular subcutáneo<sup>6</sup>. Dicho infiltrado está formado por células atípicas con gran número de mitosis. Aquellos casos en los que el origen tumoral primario se desconoce pueden verse beneficiados por el uso de las técnicas inmunohistoquímicas que, junto con el cuadro de presentación y los estudios radiológicos, orientarán sobre una posible etiología<sup>7</sup> (tabla 1).

El diagnóstico diferencial clínico incluye procesos infecciosos tales como una celulitis o una micobacteriosis atípica. En estos casos el eritema no suele aparecer tan delimitado como en las metástasis cutáneas, y en la histología predomina el componente inflamatorio. La existencia de un cultivo positivo es un hallazgo clave en el diagnóstico de cualquier proceso infeccioso.

El pronóstico de los pacientes con cáncer pulmonar con metástasis cutánea acral es pobre, ya que en general se trata de pacientes con una enfermedad avanzada, con una media de supervivencia de 5 meses<sup>6,8</sup>.

El tratamiento de la metástasis acral variará desde la abstención terapéutica en caso de la ausencia de sintomatología, hasta la amputación del dedo en caso de la existen-

cia de una lesión única; si existen múltiples lesiones, la radioterapia es una alternativa terapéutica a considerar.

Correspondencia:  
Antonio Martorell Calatayud.  
C/ San José de la Montaña, 14, puerta 11.  
46008 Valencia. España.  
antmarto@hotmail.com

#### Conflicto de intereses

Declaramos no tener ningún conflicto de intereses.

#### Bibliografía

- Spencer PS, Helm TN. Skin metastases in cancer patients. *Cutis*. 1987;39:119-21.
- Lookingbill DP, Spangler N, Sexton FM. Skin involvement as the presenting sign of internal carcinoma. *J Am Acad Dermatol*. 1990;22:19-26.
- Terashima T, Kanazawa M. Lung cancer with skin metastasis. *Chest*. 1994;106:1448-50.
- Blanes M, Bañuls J, Guijarro J, Belloch I, Payá A. Metástasis acral digital ósea por adenocarcinoma renal con afectación cutánea. *Actas Dermosifiliogr*. 2003;94:555-8.
- García-Arpa M, Rodríguez-Vázquez M, Sánchez-Camirero P, Delgado M, Vera E, Romero G, et al. Metástasis digital acral. *Actas Dermosifiliogr*. 2006;97:334-6.
- Saeed S, Keehn CA, Morgan MB. Cutaneous metastasis: a clinical, pathological, and immunohistochemical appraisal. *J Cutan Pathol*. 2004;31:419-30.
- DeYoung BR, Wick MR. Immunohistologic evaluation of metastatic carcinomas of unknown origin: an algorithmic approach. *Sem Diagn Pathol*. 2000;17:184-93.
- Schoenlaub P, Sarraux A, Grosshans E, Heid E, Cribier B. Survival after occurrence of cutaneous metastasis: a study of 200 cases. *Ann Dermatol Venereol*. 2001;128:1310-5.