Pioderma gangrenoso como síndrome paraneoplásico de un adenocarcinoma de recto

J. D. Cumplido Burón, J. A. García García, I. B. López-Barajas, N. Cárdenas Quesada,
P. Iglesias Rozas, J. L. García-Puche

Resumen

Propósito: Los síndromes paraneoplásicos son entidades sintomáticas provocadas por el cáncer en diversos lugares del organismo. Su incidencia está infraestimada y no siempre son bien conocidos. Pretendemos presentar un ejemplo de los hechos que debe cumplir una entidad nosológica para ser considerada como síndrome paraneoplásico: relación temporal y curso evolutivo paralelo.

Material y métodos: Mujer de 72 años que debuta con una lesión cutánea finalmente diagnosticada como pioderma gangrenoso precediendo a una neoplasia digestiva.

Conclusiones: El tumor digestivo más frecuentemente asociado al pioderma gangrenoso es el colorectal. Se puede afirmar que está bien establecida la existencia de esta enfermedad cutánea como síndrome paraneoplásico.

Palabras clave: Síndrome paraneoplásico. Pioderma gangrenoso. Dermatitis.

Oncología, 2006; 29 (8):349-352

Summary

Purpose: Paraneoplastic syndromes are clinical syndromes caused by tumors occurring in places distant from the tumor itself. Its incidence is underestimated. We present a case of paraneoplastic syndrome as an example, indicating the characteristics these syndromes must follow to be considered as such

Material and methods: A 72 year old woman with a skin disorder diagnosed as pyoderma gangraenosum before the diagnosis of a colo-rectal cancer were made.

Conclusion: Colo-rectal tumors are the digestive neoplasms more frequently associated to pyoderma. The relation between pyoderma as a paraneoplastic syndrome of colo-rectal cancer is well established.

Key words: Paraneoplastic syndrome. Pyoderma gangraenosum. Dermatitis.

Introducción

Los síndromes paraneoplásicos son diversas entidades sintomáticas que no se encuentran relacionadas con el tumor en sí, ni con su diseminación, sino que constituyen diversas manifestaciones provocadas por el cáncer en lugares que no están directamente afectados por la enfermedad maligna. La incidencia de los diversos síndromes paraneoplásicos se estima entre un 7% y un 15%, según diversos autores, sin olvidar que estos síndromes se encuentran probablemente infravalorados. Se consideran imprescindibles dos criterios para definir un síndrome paraneoplásico: la aparición simultánea o muy cercana en el tiempo de la sintomatología y el tumor y, por otra parte, el curso evolutivo paralelo, es decir, la desaparición de los síntomas tras el tratamiento del tumor y la reaparición con la recidiva de la neoplasia. Dentro de los síndromes paraneoplásicos los más conocidos son los endocrinometabólicos, seguidos en frecuencia por los síndromes dermatológicos. Dentro de estos existe una amplia variedad y su importancia radica en que es habitual su aparición previa a la aparición de una neoplasia subyacente. Los síndromes paraneoplásicos dermatológicos son múltiples y variados, destacando la dermatomiositis, la acantosis nigricans o la ictiosis entre otras. En cuanto al pioderma gangrenoso, no se trata de un síndrome paraneoplásico frecuente, de ahí la revisión realizada a raíz de este caso.

Caso clínico

Paciente mujer de 72 años, entre cuyos antecedentes personales destaca la presencia de EPOC estadio I, hipertensión arterial tratada únicamente mediante medidas dietéticas, una beta-talasemia y una dermatitis atópica. La paciente presenta un hábito tabáquico de 30 paquetes/año sin otros hábitos tóxicos.

La paciente comienza a ser estudiada en el servicio de cirugía vascular en mayo de 2003 a raíz de la aparición de úlceras profundas, dolorosas, en ambos miembros inferiores, la mayor de ellas en la pierna izquierda, sin mejoría con los tratamientos administrados y llegándose finalmente al diagnóstico de *pioderma gangrenoso* tras la realización de

una biopsia de la lesión. Ante dicho hallazgo, la paciente es remitida al servicio de medicina interna en mayo de 2004 donde la paciente es sometida a diversas pruebas diagnósticas, destacando la normalidad en las pruebas realizadas, tanto en pruebas de imagen, como en el estudio inmunológico. Así mismo la paciente negaba clínica digestiva de cualquier índole. Se instaura tratamiento con corticoides y ciclosporina A con muy buena respuesta clínica por lo que la paciente sigue este tratamiento hasta noviembre de 2004 así como curas locales de las lesiones ulcerosas, aunque con persistencia de dichas lesiones.

En noviembre de 2004 comienza con clínica digestiva inespecífica consistente en molestias abdominales difusas y alteración del ritmo intestinal, por lo que ante la clínica y la anemia de la paciente (en principio atribuida a la beta-talasemia) se solicita enema opaco y endoscopia digestiva baja, donde se apreciaba en recto una masa inmediatamente al pasar el esfínter, de tacto dura, mamelonada y muy friable, región donde se toman biopsias.

El resultado de la anatomía patológica mostró la presencia de adenocarcinoma mucosecretor tipo coloide. Ante el diagnóstico referido se procede a la intervención de la paciente realizándose una amputación abdomino-perineal y una colostomía terminal izquierda a fecha de enero de 2005. El resultado anatomopatológico definitivo fue de adenocarcinoma mucosecretor moderadamente diferenciado con extensas necrosis que infiltraba todo el espesor de la pared. Afectación por adenocarcinoma en cinco de los nueve ganglios aislados. Márgenes libres.

Una vez realizada la cirugía, se somete a estudio de extensión, que pone de manifiesto la presencia de metástasis pulmonares múltiples, y afectación adenopática a nivel mesentérico, retroperitoneal, y pélvico. Con diagnóstico de adenocarcinoma de recto estadio-IV decidimos iniciar quimioterapia paliativa en régimen FOLFOX-6, tratamiento que la paciente inició a finales de febrero de 2005. La respuesta al tratamiento quimioterápico fue favorable, con respuesta parcial de las metástasis pulmonares y desaparición de la afectación adenopática, así como descenso de los marcadores tumorales. En cuanto al pioderma gangrenoso y ya sin el tratamiento que seguía previamente para éste, la evolución fue hacia la desaparición completa en ambas piernas, y sin ningún tipo de sintomatología añadida.

Sin embargo, en el curso del tratamiento (finalizado el 4º ciclo) la paciente acude al Servicio de Urgencias por un cuadro febril de 39º, náuseas, vómitos y dolor abdominal en hipocondrio derecho, destacando en las pruebas complementarias una neutropenia grado IV, así como un patrón de citólisis hepática, colestasis e insuficiencia renal. Ante la sospecha de shock séptico secundario a una colangitis, se procede a su ingreso en la Unidad de Cuidados Intensivos, donde se instauraron las medidas antibióticas necesarias, así como drogas vasoactivas, sin conseguir la resolución del proceso y produciéndose el éxitus de la paciente.

Discusión

El pioderma gangrenoso es un proceso incluido en un grupo de enfermedades cutáneas inflamatorias denominadas dermatosis neutrófilas, porque histológicamente muestran un infiltrado inflamatorio denso de neutrófilos. Se trata de una condición ulcerativa cutánea descrita en 1930 por Brunsting y cols.¹ Su comienzo es indolente, como una lesión pustulosa que posteriormente progresa a lesiones ulcerosas, de distinto tamaño y profundidad que provocan dolor. Se trata de una enfermedad de etiología desconocida, aunque las teorías apoyan en su mayoría un origen autoinmune en su desarrollo. Aproximadamente en el 50% de los casos puede asociarse a otras enfermedades, como la enfermedad inflamatoria intestinal, diverticulosis, artritis reumatoide, así como a diversas enfermedades neoplásicas. Existen referencias en la literatura sobre la existencia del pioderma gangrenoso como síndrome paraneoplásico de diversas neoplasias.

Maier y cols² describieron la aparición del pioderma doce meses antes del debut de una leucemia mieloide aguda, momento en el que la lesión cutánea mostró una exacerbabión del proceso. Stone y cols³ también describieron la asociación entre pioderma y otra neoplasia hematológica, un mieloma. Otros autores han descrito esta asociación entre pioderma gangrenoso y neoplasias hematológicas, como con leucemia mielomonocítica crónica (Vadillo y cols)⁴, u otros casos de leucemias agudas (Bele y cols)⁵. Morand y cols⁶ realizan una revisión bibliográfica donde observan la relación existente entre neoplasias hematológicas y cuadros cutáneos,

observando la mayor asociación con vasculitis cutáneas y con dermatosis neutrófilas, con un amplio espectro que incluye el pioderma gangrenoso. Pero no se ha descrito únicamente su aparición en enfermedades hematológicas. Existen múltiples referencias que asocian esta dermatosis con otras neoplasias, como Labat y cols⁷, que observan su aparición en el contexto de un cáncer de mama, o como Gallo y cols⁸, que lo describen asociado a un cáncer gástrico. Parece relevante su asociación con tumores digestivos, donde se puede observar con mayor frecuencia dicha asociación, existiendo diversas revisiones bibliográficas que documentan esta relación⁹⁻¹¹.

El tumor digestivo más frecuentemente asociado al pioderma gangrenoso es el colorectal, tal y como describe Cailhol y cols¹² en una asociación entre adenocarcinoma sigmoideo y pioderma. Se puede afirmar que está bien establecida la existencia de esta enfermedad cutánea como síndrome paraneoplásico.

El manejo terapéutico incluye cuidados locales, desde el punto de vista de una higiene adecuada, así como el uso de terapia tópica, como el empleo de glucocorticoides tópicos como sin olvidar el uso de terapia sistémica, tanto corticoides como inmunosupresores, pudiendo emplear gran variedad de fármacos: ciclofosfamida, ciclosporina A, azatioprina, tacrólimus, clorambucil¹³, fármacos que en los casos en los que no exista una enfermedad subyacente obtienen respuestas al tratamiento. En nuestro caso, la paciente recibió terapia sistémica con ciclosporina A y corticoides¹⁴ existiendo buena respuesta al tratamiento aunque sin llegar a la curación completa (tratamiento considerado como primera línea). Con el descubrimiento de la neoplasia subyacente y la instauración de tratamiento quimioterápico, ya sin administración de ciclosporina, se produjo una evolución hacia la resolución del pioderma, reflejando uno de los puntos básicos para poder definir este pioderma gangrenoso como síndrome paraneoplásico de esta paciente.

En definitiva, tenemos los dos criterios necesarios para definir un síndrome paraneoplásico: una aparición temprana en el tiempo y un curso evolutivo paralelo de la enfermedad con la neoplasia asociada, ya que la respuesta al tratamiento quimioterápico del adenocarcinoma rectal se tradujo en una respuesta de la dermatosis.

Bibliografía

1. Brunsting LA, Goeckermann WH, O'Leary PA. Pyoderma (echthyma) gangrenosum-clinical and experimental observations in five cases occurring in adults. *Arch Dermatol* 1930; 22: 655-80.
2. Maier H, Diem E, Gotschim A, Ortel B. Pyoderma gangrenosum as a precursor of myeloid leukemia. *Hautarzt*. 1995 Sep;46(9):647-50.
3. Stone MS, Lyckholm LJ. Pyoderma gangrenosum and subcorneal pustular dermatosis: clues to underlying immunoglobulin A myeloma. *Am J Med*. 1996 Jun;100(6): 663-4.
4. Vadillo M, Jugla A, Podzamczar D et al. Pyoderma gangrenosum with liver, spleen and bone involvement in a patient with chronic myelomonocytic leukaemia. *Br J Dermatol*. 1999 Sep;141(3):541-3.
5. Beele H, Verhaeghe E, Stockman A et al. Pyoderma gangrenosum as an early revelator of acute leukemia. *Dermatology*. 2000;200(2):176-8.
6. Morand JJ, Lightburn E, Richard MA et al. Skin manifestations associated with myelodysplastic syndromes]. *Rev Med Interne*. 2001 Sep;22(9):845-53.
7. Labat JP, Simon H, Metges JP et al. Pyoderma gangrenosum and breast cancer: a new case. *Ann Med Interne (Paris)*. 2000 Jun;151(4):314-5.
8. Gallo R, Parodi A, Rebora A. Pyoderma gangrenosum in a patient with gastric carcinoma. *Int J Dermatol*. 1995 Oct;34(10):713-4.
9. Itin PH, Rufli T. Skin symptoms in gastrointestinal diseases. *Ther Umsch*. 1995 Apr;52(4):236-42.
10. Boh EE, al-Smadi RM. Cutaneous manifestations of gastrointestinal diseases. *Dermatol Clin*. 2002 Jul;20(3):533-46.
11. Borelli S. Skin manifestations of diseases of the gastrointestinal tract] *Schweiz Rundsch Med Prax*. 2002 Jun 5;91(23):1029-36.
12. Cailhol J, Viard JP, Dupont B, Aaron L. Cutaneous and extracutaneous pyoderma gangrenosum associated with sigmoid adenocarcinoma. *Gastroenterol Clin Biol*. 2003 Oct;27(10):955-7.
13. Chow RK, Ho VC. Treatment of pyoderma gangrenosum. *J Am Acad Dermatol* 1996; 34: 1047-60
14. Reichrath J, Bens G, Bonowitz A et al. Treatment recommendations for pyoderma gangrenosum: an evidence-based review of the literature based on more than 350 patients. *J Am Acad Dermatol*. 2005 Aug;53(2):273-83.

Correspondencia:
Dr. J. D. Cumplido Burón
Hospital Clínico San Cecilio
C/ Dr. Olóriz, 16
E-18012 Granada
davidcumplido@hotmail.com