

# *Manifestaciones cutáneas en los pacientes con cáncer del Hospital Infantil de Manizales*

*Angélica María Acosta Aristizábal*

*Germán Santacoloma Osorio*

## RESUMEN

**L**as patologías malignas sistémicas pueden presentar manifestaciones dermatológicas específicas e inespecíficas, las cuales pueden preceder o acompañar la enfermedad y en algunas oportunidades ser el primer signo clínico que oriente su diagnóstico. Realizamos un estudio descriptivo en 92 pacientes entre 1 y 17 años de edad diagnosticados con cáncer, hospitalizados en el servicio de hemato-oncología del Hospital Infantil Universitario de la Cruz Roja de Manizales (HIUCR), con el fin de determinar qué manifestaciones cutáneas se presentan, su frecuencia y su relación directa o indirecta con su malignidad o el tratamiento recibido.

La enfermedad oncológica más frecuente fue leucemia linfocítica aguda en un 39.1% de los casos, seguida por linfoma Hodgkin en un 13%. Se encontraron 80 manifestaciones cutáneas en 61 pacientes (66.3%), de los cuales 13 (21.3%) se relacionaron directamente con la patología de base y 67 (78.62%) correspondieron a manifestaciones indirectamente asociadas con su enfermedad o tratamiento. Concluimos que las manifestaciones cutáneas, principalmente indirectas, son muy frecuentes en los pacientes con patología oncológica, dadas tanto por la enfermedad como por el tratamiento, lo cual puede contribuir a un diagnóstico y manejo temprano en aras a disminuir su morbilidad concomitante.

## INTRODUCCIÓN

Las enfermedades neoplásicas malignas y procesos afines provocan tasas de morbilidad y mortalidad importan-

tes en pacientes con edades entre 1 y 18 años. De estas enfermedades, las encontradas con mayor frecuencia en esta población en los Estados Unidos son, en primer lugar, la leucemia, con una incidencia de 40 casos por millón por año, seguida por tumores del sistema nervioso central, principalmente neuroblastoma, y en tercera instancia los linfomas, con una frecuencia de 13 casos por millón por año.<sup>1,2</sup>

En las leucemias las manifestaciones dermatológicas pueden ocurrir en 10% al 50% de los pacientes<sup>4,5</sup> y pueden ser agrupadas en varias categorías: a) lesiones cutáneas específicas, resultantes de la infiltración leucémica de la piel (leucemia cutis), siendo un hallazgo extremadamente raro, visto en 0.5% a 1% de los pacientes;<sup>5</sup> b) lesiones inespecíficas que en ocasiones pueden considerarse marcadores de malignidad; c) respuesta tóxica o inmunológica a los antígenos tumorales, llamada "leucemide"; d) infecciones oportunistas favorecidas por la inmunosupresión; e) lesiones cutáneas asociadas con la disfunción de la médula ósea, presentes en 50% de los pacientes (petequias, púrpura, equimosis y eritropoyesis cutánea).<sup>3,5</sup>

Con respecto a los linfomas, se han encontrado manifestaciones cutáneas en 13% al 40% de los pacientes,<sup>3,5</sup> correspondiendo a lesiones cutáneas específicas en 0.5% al 7.5%,<sup>3</sup> las cuales se presentan como pápulas o nódulos que pueden confluir para formar grandes placas o tumores, localizados principalmente en el tronco superior, el cuello, la piel cabelluda y las glándulas salivales, las lacrimales y las orbitarias. Dentro de las manifestaciones inespecíficas encontramos, hasta en el 50%, cuadros purpúricos, ampollosos e infecciosos.<sup>3,5</sup>

Por estas patologías los pacientes son sometidos, durante largos períodos, a diferentes quimioterapias combinadas con agentes alquilantes tipo ciclofosfamida y clorambucil, antimetabolitos como metotrexate, citarabina y 5-fluoruracilo, antibióticos como bleomicina, actinomicina-D y doxorubicina, alcaloides como vincristina y vinblastina y enzimas como L-asparaginasa, además de terapias prolongadas con esteroides sistémicos, que tienen como objetivo común disminuir la actividad celular en las células neoplá-

*Angélica María Acosta Aristizábal, RIII Dermatología, Universidad de Caldas, Manizales.*

*Germán Santacoloma Osorio, Profesor Auxiliar Dermatología Universidad de Caldas, Manizales.*

## Manifestaciones cutáneas en los pacientes con cáncer del Hospital Infantil de Manizales

cas, lo cual repercute en las células no neoplásicas, siendo la causa de diferentes efectos secundarios en tejidos sanos, principalmente en los que tienen alto índice mitótico como el pelo, las uñas y las membranas mucosas.<sup>6,7</sup> También se presentan por estos medicamentos diferentes reacciones citotóxicas, de hipersensibilidad y asociadas con inmunosupresión.<sup>6</sup> Dentro de los principales efectos adversos se encuentran mucositis, cambios pigmentarios en la matriz ungueal y la piel, síndrome de Raynaud, erupciones pruriginosas acrales, eritrodisestesia, calcinosis cutis focal por extravasación de las sustancias quimioterapéuticas<sup>6,7</sup> y aumento en la incidencia de enfermedades infecciosas como verrugas virales, moluscos contagiosos, herpes zoster y simple, tiñas e infecciones bacterianas.<sup>6-8</sup>

En la unidad de hematooncología del HIUCR se hospitaliza un número importante de pacientes pediátricos para el diagnóstico y manejo de patologías oncológicas, con mayor frecuencia leucemia y linfoma, por lo cual decidimos realizar este estudio con el fin de determinar qué tipo de manifestaciones cutáneas presentan estos enfermos y su relación directa o indirecta con su patología o el tratamiento recibido, y de esta manera tener una visión más integral en la detección, prevención y tratamiento de las manifestaciones en piel presentadas por nuestros pacientes.

### MATERIALES Y MÉTODOS

En el período comprendido entre junio de 2001 y julio de 2003 se evaluaron 92 pacientes del servicio de hemato oncología del Hospital Infantil Universitario de la Cruz Roja de Manizales, procedentes de la zona urbana o rural del Eje Cafetero, hospitalizados para el estudio o tratamiento de patologías oncológicas. Se realizó un examen general de piel y mucosas, con el objetivo principal de determinar la presencia de manifestaciones dermatológicas, su frecuencia y relación directa o indirecta con la patología de base o con los medicamentos recibidos.

Es un estudio descriptivo en el que se registraron variables como la edad, el sexo, el diagnóstico clínico, el tiempo de evolución, el tratamiento, los hallazgos dermatológicos y su relación con la patología o tratamiento. Posteriormente se realizó el análisis de los datos y resultados registrados, con un programa estadístico de epiinfo 6.04D.

### RESULTADOS

De 92 pacientes evaluados, 47 (51%) eran mujeres y 45 (49%), hombres. El rango de edad osciló entre uno y 17

años con un promedio de 8.3 años. Encontramos hallazgos positivos en la piel o mucosas de 61 pacientes (66.3%). En 20 casos encontramos varias manifestaciones relacionadas con su enfermedad o el tratamiento recibido.

Los tres principales diagnósticos de enfermedad maligna fueron leucemia linfocítica aguda en 36 pacientes (39.1%), linfoma Hodgkin en 12 pacientes (13%) y linfoma Burkitt en 11 pacientes (12%). Otras neoplasias se muestran en la Tabla 1.

Tabla 1.

OTRAS NEOPLASIAS			
Neoplasia	FREC	Neoplasia	FREC
C.A. Parótda	2	Shwanoma Maligno	1
C.A. Renal	2	Teratocarcinoma Ovario	1
Hepatoblastoma	1	Tumor de Wilms	1
Leucemia Mieloide Aguda	3	Tumor Neuroectodérmico	1
Leucemia Monocítica Aguda	1	Meduloblastoma	1
Neuroblastoma	4	Rabdomiosarcoma Orbita	1
Rabdomiosarcoma Alveolar	1	Histiocitosis	1
Rabdomiosarcoma Embrionario	1	Leucemia Mieloide Crónica	1
Retinoblastoma	3	En estudio	4
Sarcoma de Ewing	3		

En el tiempo de evolución de la enfermedad encontramos un rango entre 1 y 61 meses, con un promedio de 10.8 meses.

Entre los tratamientos realizados, 84 pacientes (91.3%) recibieron quimioterapia; un paciente, radioterapia; dos pacientes, quimio y radioterapia concomitante, y cinco pacientes (5.4%) no tuvieron tratamiento porque estaban en estudio o en estado terminal.

**Manifestaciones cutáneas en los pacientes con cáncer del Hospital Infantil de Manizales**

En los pacientes que tuvieron hallazgos positivos, 13 (21.3%) presentaron manifestaciones relacionadas directamente con la patología de base y en 48 (78.6%) estaban indirectamente asociadas con su enfermedad o el tratamiento; en estos últimos encontramos un total de 67 manifestaciones.

De los hallazgos clínicos relacionados directamente con la malignidad, a 11 pacientes con leucemia les encontramos Petequias y equimosis; en un paciente con schwannoma maligno, manchas café con leche (neurofibromatosis tipo I); y en un paciente con carcinoma renal, celulitis de la pared abdominal en continuidad con el tumor maligno. No se

encontró ninguna manifestación directa en pacientes con linfoma.

Las manifestaciones indirectas se encontraron en 23 pacientes con leucemia, en 11 con linfoma y en 13 con otras neoplasias; el diagnóstico, la frecuencia y su correlación con la patología oncológica pueden verse en la Tabla 2.

En 18 pacientes se encontraron 20 manifestaciones dermatológicas asociadas con la terapia recibida para su enfermedad de base, 19 secundarias a quimioterapia y una a radioterapia. Los tipos de reacción se mencionan en la Tabla 3.

Tabla 2

**Manifestaciones indirectas relacionadas con patología de base**

Enfermedad	Leucemia		Linfoma		Otra neoplasia	
	n=19	%	n= 8	%	n=12	%
Verrugas vulgares	2	8,69				
Candidiasis oral	5	21,73	1	9,09		
Gingivoestomatitis herpética	2	8,69	3	27,27	1	7,69
Candidiasis del pañal	2	8,69			1	7,69
Hipertrichosis	1	4,34				
Herpes simple	2	8,69	1	9,09		
Piodermitis	4	17,39	1	9,09	3	23,08
Prurigo	1	4,34	1	9,09	2	15,38
Herpes zoster	1	4,34				
Xerodermia	1	4,34	4	36,37	6	46,16
Atopia	1	4,34				
Urticaria	1	4,34				
<b>Total</b>	<b>23</b>	<b>100</b>	<b>11</b>	<b>100</b>	<b>13</b>	<b>100</b>

n= Número de pacientes

**Manifestaciones cutáneas en los pacientes con cáncer del Hospital Infantil de Manizales**

**Tabla 3.**  
**Manifestaciones indirectas relacionadas con tratamiento recibido**

Hallazgo	Enfermedad	Quimioterapia		Radioterapia	
		n=17	%	n= 1	%
Pigmentación, pliegues ungueales y cicatrices		10	50		
Mucositis		4	20		
Vasculitis		1	5		
Calcinosis focal		1	5		
Flictena		1	5		
Reactivación eritema solar		1	5		
Tromboflebitis		1	5		
Atrofia cutánea				1	5
<b>Total</b>		<b>19</b>	<b>95</b>	<b>1</b>	<b>5</b>

n= Número de pacientes

En ningún paciente encontramos manifestaciones específicas de su malignidad.

**DISCUSIÓN**

Las manifestaciones dermatológicas son muy frecuentes en nuestros pacientes con patología oncológica, y presentan una incidencia del 66.3%, superior a la reportada en la literatura mundial: del 10% al 50% tanto en leucemias como en linfomas.<sup>4,5</sup>

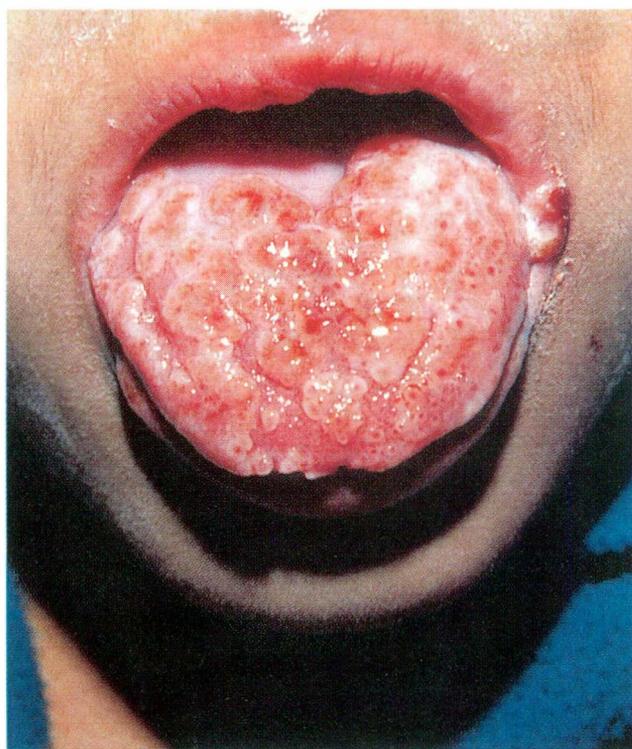
Manifestaciones específicas, dadas por infiltración directa del tumor a la piel, no se encontraron en ninguno de nuestros pacientes, probablemente debido a que es muy rara su presentación, si tenemos en cuenta los antecedentes que muestran una frecuencia de 0.5 al 1% para leucemias y 0.5 a 7.5% para linfomas,<sup>3,5</sup> o quizás porque se está realizando un manejo temprano de la enfermedad, puesto que generalmente se presentan como un hallazgo tardío.<sup>3,5</sup>

Sólo en los pacientes con leucemia encontramos lesiones cutáneas directamente relacionadas con la enfermedad, secundarias a disfunción de la médula ósea (petequias y equimosis), en una importante frecuencia (21.3%), aunque no tan alta como la ya reportada del 50%.<sup>4</sup>

La presencia de urticaria en pacientes con leucemia se ha catalogado como una leucemide de rara presentación,

como un efecto tóxico inmunológico secundario a la patología de base.<sup>5</sup> Encontramos un caso en una paciente con leucemia mieloide crónica al inicio de su enfermedad.

Está establecido que las enfermedades infecciosas asociadas con inmunosupresión son las principales manifestaciones indirectas presentes en los pacientes con leucemias y linfomas;<sup>5,7,8</sup> así lo corrobora el presente estudio en el que encontramos procesos virales en el 25.22% (Figura 1), candidiasis en el 19.1% y piodermitis en 17% de los casos (Figura 2).



**Figura 1 - Herpes simple oral.**

**Manifestaciones cutáneas en los pacientes con cáncer del Hospital Infantil de Manizales**



**Figura 2 - Ectima en muslo.**

Llama la atención la alta incidencia de xerodermia, encontrada en 11 (23.4%) de los pacientes que expresaron manifestaciones indirectas (1 caso con leucemia, 2 con linfoma Burkitt, 2 con linfoma no Hodgkin y 6 con otras neoplasias), lo cual se ha visto principalmente en patologías linfoproliferativas.<sup>1,4,9</sup>

Los hallazgos de prurigo, dermatitis atópica e hipertriosis no estaban relacionados con la enfermedad, puesto que se presentaron antes del inicio de la patología maligna.

Con respecto a las reacciones al tratamiento, encontramos que la hiperpigmentación de pliegues ungueales y cicatrices antiguas fueron los hallazgos más relevantes (50%) (Figura 3), lo cual concuerda con los reportes de la literatura revisada.<sup>6,7</sup> Estos cambios los causan principalmente la doxorubicina, la ciclofosfamida y el metotrexate, drogas utilizadas en los protocolos de quimioterapia en nuestros pacientes.



**Figura 3 - Hiperpigmentación pliegue ungueal proximal.**

En 4 de los 43 casos tratados con meto-

trexate (9.3%) se presentó mucositis en diferentes estados de severidad, comprometiendo la mucosa oral, la gastrointestinal y la genital (Figura 4). Esta complicación se cataloga como una reacción citotóxica asociada con mayor frecuencia (40%), presentándose entre 4 y 7 días luego de su administración.<sup>13</sup> El riesgo de presentarla es más alto en los niños por el mayor índice mitótico de su epitelio mucoso; su gravedad está influenciada por la dosis, la radioterapia concomitante y el daño renal o hepático presentes.<sup>6,7</sup>



**Figura 4 - Mucositis oral severa.**

La extravasación de los agentes quimioterapéuticos es causa de reacciones irritativas y ampollas<sup>10</sup>, como nos lo mostraron tres pacientes que presentaron esta complicación y desarrollaron flictena, tromboflebitis química y calcinosis focal.

Se ha documentado vasculitis leucocitoclástica como una reacción de hipersensibilidad tipo III, principalmente luego de la administración de hidroxurea, y en menor frecuencia de ciclofosfamida y metotrexate.<sup>7</sup> Nosotros encontramos un caso por metotrexate (Figura 5).

## Manifestaciones cutáneas en los pacientes con cáncer del Hospital Infantil de Manizales



Figura 5 - Vasculitis leucocitoclástica.

Un efecto importante de resaltar es la reactivación de eritema solar en los pacientes que reciben quimioterapia, principalmente metotrexate, y se presenta generalmente uno a tres días luego de recibir radiación ultravioleta.<sup>7</sup> Uno de nuestros pacientes, siete días luego de estar expuesto al sol y recibir su esquema de tratamiento, presentó marcado eritema, edema y vesiculización en el área previamente fotoexpuesta. Fue manejado con aloe vera y esteroides tópicos de baja potencia, con buena respuesta (Figura 6).

En conclusión, los pacientes con patología oncológica muestran un alto porcentaje de signos cutáneos, los cuales pueden estar presentes al inicio o en el transcurso de su enfermedad o tratamiento. Teniendo en cuenta este hallazgo, debemos tener una visión más integral en el manejo de los pacientes con este tipo de patología.



Figura 6 - Reactivación de eritema solar.

### SUMMARY

Systemic malignancies may exhibit specific or non-specific cutaneous manifestations which can precede or concur with the disease; sometimes they are the first clinical clue to diagnosis. We did a descriptive study in 92 patients, aged 1 to 17 year old, hospitalized in the Hemato-oncology Unit of Hospital Infantil Universitario de la Cruz Roja de Manizales. The aim of the study was to determine which dermatological manifestations were present in these patients, its frequency, and relationship with the disease or its treatment. Acute lymphocytic leukemia was the more frequent oncological disease (39.1%) followed by Hodgkin's Lymphoma (13%). We found 80 skin manifestations in 61 patients (66.3%), 13 (21.3%) directly related with the malignancy and 67 (78.6%) indirectly related with the disease or its treatment. In summary, we concluded that mainly the features of indirect skin involvement are frequent in patients with underlying oncological disease, which are due to both factors, the course of the disease and treatment. Each of them can contribute to an earlier diagnosis and treatment, with the propose to lessen the concomitant morbidity.

**Manifestaciones cutáneas en los pacientes con cáncer del Hospital Infantil de Manizales**

**Bibliografía**

1. Braverman IM. Leukemia and allied disorders. En: MD Skin Signs of Systemic Disease. Irwing M. Braverman, Saunders Company 1998:131-147.
2. Crist WM, Pui Ching-Hon. Leucemias. En: Nelson Tratado de Pediatría. Behrman, Kliegman, Arrin. McGraw-Hill Interamericana. 1999:1813-1822.
3. Weismann K, Graham RM. Systemic disease and the skin En: Textbook of Dermatology. Rook, Wilkinson, Ebling. Blackwell Science 1998:2715-2737.
4. Walter HC – Burgdorf, Ruiz – Maldonado R. Benign and malignant tumors. En: Pediatric Dermatology. Schachner L, Hansen RC, Mosby 2003:885-891.
5. Pierini AD, García R. Skin malignancies. Tumours of lymphoid structures. En: Textbook of Pediatric Dermatology. Harper J, Oranje A, Prese N. Blackwell Science 2000:827-834.
6. Molina Vélez V. Manifestaciones mucocutáneas de la quimioterapia y la radioterapia. Rev Asoc Col Dermatol Cir Dermatol 2001; 9:600-605.
7. Susser WS, Whitaker-Warth DL. Mucocutaneous reaction to chemotherapy. J Am Acad Dermatol 1999; 40:367-398.
8. Euvrard S, Kanitakis J. Enfermedad de piel en niños con trasplante de órganos. J Am Acad Dermatol 2001.
9. Callen JP. Skin signs of internal malignancy. En: Dermatological Signs of Internal Disease. Callen /Jorizzo. WB Saunders Company 2001:111-121.
10. Bronner A, Hood A. Cutaneous complications of chemotherapeutic agents. J Am Acad Dermatol 1983; 9:645-663.