

Cuando la piel avisa

The skin is a tattletale

Julieta R Brusa¹, María N Andrade¹, Valeria E Rossello¹, Virginia R López Gamboa¹, Andrés Guidi², Mariana B Papa¹

1. Universidad Católica de Córdoba. Facultad de Ciencias de la Salud. Clínica Universitaria Reina Fabiola, Servicio de Dermatología

2. Universidad Católica de Córdoba. Facultad de Ciencias de la Salud. Clínica Universitaria Reina Fabiola. Servicio de Anatomía patológica

Correspondencia: Brusa Julieta Roxana. Servicio de Dermatología. Clínica Universitaria Reina Fabiola Oncativo 1248-X5004FHP-Cordoba, Argentina. Email: julietarbrusa@gmail.com

Resumen

Las metástasis cutáneas se producen por la infiltración en piel de células originados en un tumor maligno situado a distancia generando implicancias pronósticas y terapéuticas. Se conoce que las metástasis cutáneas de paragangliomas son poco frecuentes, presentan manifestaciones clínicas variadas, pero son histopatológicamente reconocibles por un patrón anidado en Zellballen y una inmunohistoquímica específica del linaje celular.

Presentamos el caso de una paciente con enfermedad de Von Hippel Lindau (VHL) con paraganglioma metastásico cutáneo, con respuesta clínica a distintos esquemas de quimioterapia.

Palabras clave: Metástasis de la Neoplasia; Paraganglioma; enfermedad de Von Hippel Lindau.

Abstract

Cutaneous metastases are produced by the proliferation of cells from a malignant tumor located at a distance, having prognostic and therapeutic implications. Cutaneous metastases of paragangliomas are a rare entity, which present varied clinical manifestations, histopathology with a Zellballen pattern and a specific immunohistochemistry that helps define the tumor lineage.

We present the case of a patient with Von Hippel Lindau disease with cutaneous metastatic paraganglioma and good clinical response to chemotherapy.

Keywords: Neoplasm Metastasis, Paraganglioma; von Hippel Lindau disease.

Introducción

El síndrome de VHL, es un síndrome neoplásico familiar, autosómica dominante causado por mutaciones del gen supresor de tumores VHL, ubicado en el brazo corto del cromosoma 3. Afecta aproximadamente 1 de cada 36.000 nacidos vivos y predispone al desarrollo de tumores benignos y malignos en varios sistemas y órganos^{1,2}. Los paragangliomas se producen en hasta un 15% de

pacientes con VHL, y de estos tumores 1% al 5% son malignos², generando metástasis cutánea de manera muy infrecuente^{3,4}. Presentamos el caso de una paciente con metástasis cutánea de paraganglioma en el contexto de enfermedad de VHL.

Caso clínico

Paciente sexo femenino, de 53 años, con antecedentes de hipotiroidismo, enfermedad de VHL familiar, diagnosticada mediante estudio genético 13 años antes de la consulta. Diez meses previos a la derivación dermatológica fue diagnosticada de feocromocitoma en glándula suprarrenal derecha, paraganglioma retroperitoneal, tumor neuroendócrino de páncreas de bajo grado, los cuales fueron tratados quirúrgicamente. Cuatro meses después presentó un paraganglioma mediastinal de alto grado, con metástasis óseas, hepática y en ganglios supraclaviculares izquierdos, asociado a síndrome de vena cava superior. Por este motivo se encontraba realizando quimioterapia con Ciclofosfamida, Vincristina, Dacarbazina, Denosumab.

Al examen dermatológico presentaba lesiones tumorales de aspecto noduloide, agrupadas, color región clavicular izquierda en relación con cicatriz quirúrgica de extirpación de adenopatía (Figura.1 A-B), refería que las lesiones eran asintomáticas y tenían una semana de evolución. Ante la sospecha clínica de metástasis cutánea, se realizó biopsia con estudio histopatológico e inmunohistoquímica (IHQ).



Figura 1. Lesiones tumorales nodulares, color piel, sobre cicatriz quirúrgica de extirpación de adenopatía. **Figura 1. A** Vista de frente y **Figura 1. B** perfil.

El informe evidenció dermis profunda e hipodermis con infiltración neoplásica de grupos de células atípicas, con citoplasma escaso y núcleo hipercrómico, otros con cariorexis y fenómeno de Azzopardi (Figura.2 A-B).

La IHQ resultó positiva para sinaptofisina, cromogranina, CD 56 (Figura.3 A-B-C). En base a la clínica, la histopatología e IHQ se confirmó el diagnóstico de metástasis cutánea de paraganglioma.

Ante este resultado, el Servicio de Oncología, decidió rotar el tratamiento a terapia antiangiogénica con Pazopanib, durante diez días sin buena respuesta, evidenciándose progresión rápida de la enfermedad. Nuevamente se realizó un cambio en la línea de tratamiento a Cisplatino y a

los dos meses por progresión cutánea se agregó Irinotecan, a los seis días se evidenció disminución del paraganglioma mediastinal y metástasis supraclaviculares izquierdas (Figura.4), pero, a pesar de esta mejoría cuatro meses posteriores de esta nueva línea de tratamiento, la paciente fallece.

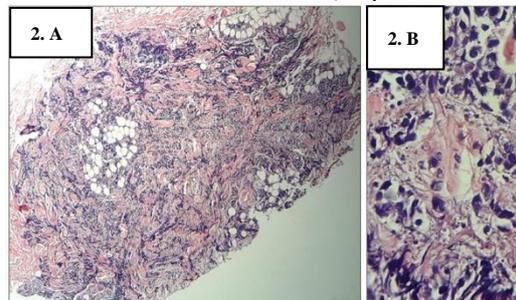


Figura 2. A Infiltración difusa que afecta hasta tejido celular subcutáneo. (HE; 10X).

Figura 2. B A mayor aumento dermis con infiltración neoplásica de células atípicas y fenómeno de Azzopardi. (HE; 40X).

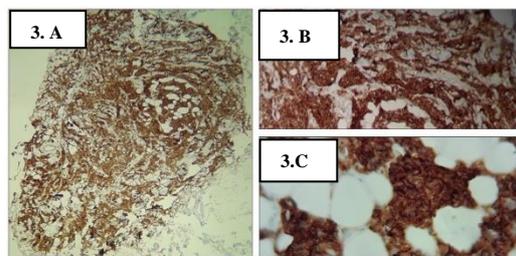


Figura 3. A Inmunohistoquímica: Positivo para Sinaptofisina, Cromogranina y CD56.

Figura 3. B CD56 positivo. **Figura 3. C** Cromogranina positivo

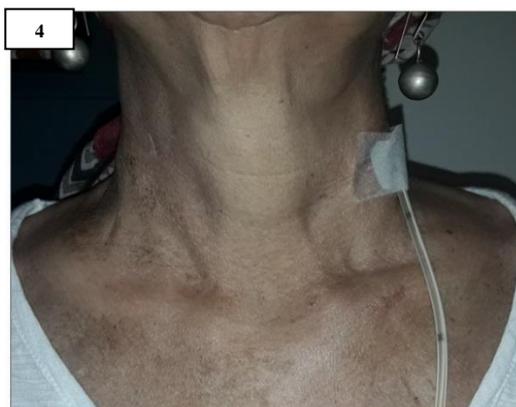


Figura 4. Buena respuesta a la nueva línea de tratamiento. Sin lesiones evidentes en piel.

Discusión

Las metástasis cutáneas (MC) se definen como la infiltración de la piel por la proliferación de células procedentes de neoplasias malignas situadas a distancia, pudiendo diseminarse por vía

hematógena, linfática y contigua. Se las puede clasificar en sincrónicas, metacrónicas y tardías según el tiempo transcurrido entre la detección del tumor primario y su aparición; aunque, hasta un tercio pueden preceder el diagnóstico de la neoplasia^{5,6,7}. El rol del médico es esencial, ya que el reconocimiento clínico precoz puede poner de manifiesto un tumor maligno desconocido, su diseminación, o la recidiva después de la remisión, siendo relevantes para el tratamiento y pronóstico del paciente^{5,6,8,9,10,11}. Son un hallazgo poco frecuente en la práctica clínica, con una incidencia variable entre 0.7% - 9% en pacientes con patología oncológica, representando el 2 % de todas las neoplasias malignas de piel^{5,6,8-10}.

Epidemiológicamente, el origen de las MC difiere según la neoplasia más frecuente para el sexo del paciente. En la mujer se destaca según el orden de frecuencia el cáncer de mama, colorrectal y melanoma, mientras que en el hombre se relacionan con melanoma, cáncer de pulmón y colorrectal. Estos datos pueden diferir según las características demográficas de cada región^{5,6,8-10}.

Es relevante para el personal en salud la sospecha clínica de MC, por lo que sus características clínicas son de suma importancia. En general pueden ser polimórficas, imitando cualquier lesión elemental dermatológica, siendo la forma de presentación más frecuente uno o más nódulos, de color piel, consistencia firme y crecimiento rápido, pudiendo en ocasiones ulcerarse, pero en general son asintomáticas^{5-9,11}. Los sitios más comunes de diseminación metastásica pueden ser cercanos al tumor primario; aunque esto no siempre sucede, localizándose con mayor frecuencia en pared torácica anterior, pared abdominal, cabeza, cuero cabelludo, y ombligo⁶⁻⁹.

En relación con el tipo tumoral presentado por nuestra paciente, los paragangliomas son tumores neuroendócrinos que derivan de células cromafines de la cresta neural y se originan en los ganglios espinales del sistema autónomo, los cuales se localizan desde la base del cráneo hasta la pelvis, pudiendo ser o no secretores de sustancias^{3,12,13}. El paraganglioma metastásico cutáneo es infrecuente, pero en caso de ocurrir la localización más frecuente es en cabeza^{3,4}. Existen pocos casos reportados en la literatura, los cuales fueron descritos por Millier et al., Cozzolino et al., de Leon et. Al, y Zankar et. al^{3,4}. Tres casos corresponden a mujeres, al igual que el nuestro, siendo el rango etario variable entre los diecinueve a setenta y ocho años. La mayoría presentaba una lesión única en cabeza, a excepción de un solo caso de sexo masculino que presentó múltiples lesiones en tronco y glúteos además de comprometer otros órganos. Nuestra paciente presentó múltiples lesiones cutáneas en región cervical, además del compromiso óseo, hepático y mediastinal. El

intervalo de tiempo desde la lesión tumoral primaria hasta el desarrollo de metástasis cutáneas en nuestro caso fue de seis meses, mientras que el intervalo en los otros casos publicados fue de dos, cuatro, catorce y quince años^{3,4}. Además, existen reportes de paraganglioma cutáneos primarios los cuales son muy raros y predominan en la edad pediátrica³.

El comportamiento de los paragangliomas es impredecible y los pacientes deben ser monitorizados de cerca³. La presencia de la mutación en la subunidad B del succinato deshidrogenasa (SDHB) tiene peor pronóstico y está asociado a mayor riesgo de metástasis, así como el tamaño mayor a 5 cm del tumor primario^{3,12}. Sin embargo, resulta difícil extrapolar datos clínicos por los pocos casos conocidos.

La biopsia cutánea es esencial para confirmar la sospecha clínica, las características histopatológicas son células poligonales con citoplasma granular eosinófilo dispuestas en un patrón anidado, llamado "Zellballen". Pueden tener actividad mitótica atípica, invasión intravascular y necrosis. Las MC en general no afectan epidermis y pueden tener un patrón histológico similar al primario que les dio origen^{3,7,13}. La IHQ es un complemento de gran importancia en estos tumores puesto que es positiva para cromogranina, sinaptofisina y enolasa neuronal específica^{3,4,7,10,13,14}. Recientemente se describió la metoxitramina plasmática³ como biomarcador de paragangliomas metastásicos, pero no contamos con tal en nuestro medio y tampoco fue realizada en los casos publicados con anterioridad.

Otro método complementario útil en la práctica clínica es la dermatoscopia. Aunque no específica de un linaje tumoral, permite objetivar un patrón vascular en la mayoría de los casos, teniendo como limitante, la escasa experiencia por la infrecuencia de esta entidad¹¹. Sobre todo, permite descartar diagnósticos diferenciales con patrones típicos conocidos.

Los diagnósticos diferenciales están relacionados a la clínica de la MC. En nuestro caso se propuso sarcoidosis, amiloidosis sobre cicatriz quirúrgica, sarcoma y la tuberculosis cutánea. Sin embargo, también se puede considerar otros mencionados en la literatura como quiste epidérmico, tumores anexiales, carcinoma de Merkel, carcinoma basocelular, y melanoma^{5,14}, los cuales deben contextualizarse según cada paciente.

El tratamiento para los paragangliomas cutáneos primarios y metastásicos es la resección quirúrgica, pudiendo ser curativa según cada caso. En ocasiones, en vista del gran tamaño, la vascularización aumentada, lugares inoperables^{3,14} o ante la recurrencia y metástasis en otros órganos, se opta por la quimioterapia^{3,12}. En nuestra

paciente, en la tercera línea quimioterápica se objetivó resolución de las metástasis cutáneas, y disminución del tumor primario y metástasis internas. Se recomienda en estos pacientes seguimiento exhaustivo clínico, analítico e imagenológico cada tres meses durante el primer año³. Puesto que los tumores neuroendócrinos, expresan receptores de somatostatina (SSTR), el uso de análogos de somatostatina radiomarcados es de gran utilidad en diagnóstico por imágenes, pudiendo ayudar en la valoración evolutiva de la terapéutica⁴.

La presencia de MC conlleva un pronóstico sombrío, con una mortalidad superior al 70 % en el primer año. Se estima que la supervivencia media tras el diagnóstico de las MC es del 50% a los seis meses, pudiendo variar en función del tumor primario, en nuestro caso la paciente tuvo una supervivencia de siete meses luego del diagnóstico de MC^{6,8}.

Presentamos un caso de paraganglioma metastásico cutáneo, entidad infrecuente en la práctica clínica que requiere una alta sospecha diagnóstica. En general confieren un mal pronóstico lo que lleva a replantear el abordaje terapéutico en búsqueda de una mejor calidad de vida. Por estos motivos es importante el manejo en equipo multidisciplinario ante la sospecha de una MC.

Bibliografía

1. Varshney N, Kebede AA, Owusu-Dapaah H, Lather J, Kaushik M, Bhullar JS. A Review of Von Hippel-Lindau Syndrome. *J Kidney Cancer VHL*. 2017; 4(3): 20-29.
2. Ganeshan D, Menias CO, Pickhardt PJ, Sandrasegaran K, Lubner MG, Ramalingam P, Bhalla S. Tumors in von Hippel-Lindau Syndrome: From Head to Toe Comprehensive State-of-the-Art Review. *Radiographics*. 2018; 38(3): 849-866.
3. De Leon D, Walton K, Sokumbi O, MD. Metastatic Cutaneous Paraganglioma: A Case Report and Review of the Literature. *Am J Dermatopathol*. 2017; 0: 1-4.
4. Sankar G, Rajaraman V, Ganesh RN, Halanaik D, et.al. Multiple Cutaneous Multiple Cutaneous Metastases on 99mTC-HYNIC-TOC Scan in a Rare Case of Malignant Laryngeal Paraganglioma. *Indian J Nucl Med*. 2018; 33(4): 348–350
5. Miraglia E, Gerez EM, Gómez Sierra MS, Ibáñez MJ, Michelena MA, Maradeo MR. Metástasis cutáneas: reporte de seis casos. *Med Cutan Iber Lat Am* 2016; 44 (3): 233-239.
6. Méndez-Flores S, Gatica-Torres M, Zamora-González A, Domínguez-Cherit J. Metástasis cutáneas. *Med Int Méx*. 2015; 31: 434-440.
7. Habermehl G, Ko J. Cutaneous Metastases. A Review and Diagnostic Approach to Tumors of Unknown Origin. *Arch Pathol Lab Med*. 2018. [fecha de descarga: 23/06/2019]. DOI: 10.5858/arpa.2018-0051-RA
8. Fernández-Antón Martínez MC, Parra-Blanco V, Avilés Izquierdo JA, Suárez Fernández RM. Metástasis cutáneas de origen visceral. *Actas Dermosifiliogr*. 2013; 104(10): 841-853.
9. Strickley JD, Bennett Jenson A, MS, Jung JY. Cutaneous Metastasis. *Hematol Oncol Clin N Am*. 2019; 33(1): 173-197.
10. Yin Bin Wong C, Helm MA, Kalb RE, Helm TN, Zeitouni NC. The Presentation, Pathology, and Current Management Strategies of Cutaneous Metastasis. *N Am J Med Sci*. 2013; 5(9): 499-504.
11. Chernoff KA, Marghoob AA, Lacouture ME, et al. Dermoscopic Findings in Cutaneous Metastases. *JAMA Dermatol*. 2014;150(4):429-433.
12. Román-González A. Nuevos conceptos en feocromocitoma y paraganglioma en el 2017. *Revista Colombiana de Endocrinología, Diabetes y Metabolismo*. 2017; 4(4): 19-23.
13. Pradesa CA, Atassia B, Nazeerc H. Metastatic Malignant Paraganglioma: A Case Report and Review of Literature. *World J Oncol*. 2017; 8 (3): 92-95.
14. Ntanasis-Stathopoulos I, Tsilimigras D, Klapsinou E, Daskalopoulou D, et. al. Challenging differential diagnosis of an extra-adrenal paraganglioma; the role of fine needle aspiration cytology. *Diagn Cytopathol*. 2017;45(6):565-568.

