

Dermatosis paraneoplásicas

Paraneoplastic dermatosis

Arturo Saettone-León¹

RESUMEN

Las dermatosis paraneoplásicas son manifestaciones cutáneas no malignas asociadas a malignidades internas, que nos pueden sugerir la presencia de neoplasia interna a veces aún no detectada. Curth propuso algunos criterios para ser consideradas como tales. Pueden ser clasificadas en: síndromes paraneoplásicos específicos, cuando cumplen los criterios de Curth; entidades que no cumplen todos los criterios de Curth y entidades cuya asociación es controversial o no están definitivamente asociados. En este artículo se revisa las condiciones paraneoplásicas específicas y de manera somera aquellas que no cumplen con todos los criterios de Curth.

PALABRAS CLAVE. *Dermatosis paraneoplásicas, síndromes paraneoplásicos*

ABSTRACT

The paraneoplastic dermatoses are cutaneous manifestations associated to internal malignant neoplasms but that are not cancer itself and may orientated to the presence of not detected internal cancer. Helen Curth has proposed several criteria to consider a manifestation like neoplastic dermatoses. In this paper is revised those conditions that fulfilled those criteria.

KEY WORDS: *Paraneoplastic dermatoses, paraneoplastic syndromes*

INTRODUCCIÓN

En la piel se manifiestan muchas enfermedades internas, por lo que el examen minucioso de ella y el conocimiento de las manifestaciones cutáneas de diversas enfermedades internas son de gran ayuda, tanto para el dermatólogo como para el internista.

Diversas enfermedades endocrinometabólicas, del aparato digestivo, incluidas las hepatobiliares, y neoplasias malignas internas presentan signos y síntomas cutáneos que

son de gran ayuda para orientar el diagnóstico y predecir el curso de las diversas patologías internas.

Desde hace más de cien años se reconoce la presencia de ciertas manifestaciones que no son atribuibles a una invasión tumoral directa o a una compresión relacionadas con cáncer interno y desde la década de 1940 han sido denominadas síndromes paraneoplásicos. Estas manifestaciones pueden ser de tipo endocrinológico, neurológico, hematológico, reumatológico y dermatológico.¹

El hallazgo en piel de determinadas manifestaciones puede sugerir la presencia de alguna neoplasia interna no detectada, servir para evaluar la eficacia de algunos tratamientos o predecir la recidiva de neoplasias ya diagnosticadas.

Las manifestaciones a nivel cutáneo de neoplasias malignas internas pueden deberse a la presencia de:

- ▲ Síndromes paraneoplásicos específicos.
- ▲ Presencia de signos cutáneos debido al efecto de sustancias metabólicas producidas por el tumor.
- ▲ Síndromes hereditarios.
- ▲ Invasión tumoral de la piel.

1.. Médico dermatólogo de la Clínica Maison de Santé.

Las dermatosis paraneoplásicas son alteraciones cutáneas asociadas a malignidades internas, pero ellas mismas no son malignas.²

Armand Trousseau, en 1865, definió la primera manifestación paraneoplásica al señalar a la tromboflebitis migratoria superficial como una manifestación de malignidad interna. Dos años después, el mismo Trousseau padeció la enfermedad y murió al poco tiempo, por la presencia de un cáncer gástrico.³

Los síndromes cutáneos paraneoplásicos son manifestaciones no metastásicas, resultado de la existencia de tumor visceral maligno y/o enfermedades del grupo de leucemias y linfomas. La estrecha conexión entre ambas es reconocida por la desaparición de la dermatosis si el cáncer es eliminado por cualquier medio y la recurrencia de los signos cutáneos cuando hay recidiva tumoral.²

En 1976, Curth propuso algunos criterios según los cuales podría considerarse la presencia de una manifestación paraneoplásica a nivel de la piel: Es necesaria la simultaneidad, esto es que ambas condiciones deben iniciarse al mismo tiempo; deben seguir un curso o evolución paralelo; constancia en ubicación y tipo celular; no ser reconocida como parte de un síndrome genético; un tumor específico para una determinada dermatosis; la dermatosis no es común y un alto porcentaje de asociación es encontrada.⁴ Sin embargo, otros autores consideran que tan solo basta que la manifestación cutánea se presente después de la aparición de la neoplasia y que ambas condiciones sigan un curso paralelo.⁵

Su presentación se atribuye a que sustancias producidas por el tumor, como factores de crecimiento, factores de adhesión, hormonas y sustancias antigénicas, entre otros, ocasionan las manifestaciones cutáneas.⁽⁴⁾

Los principales síndromes paraneoplásicos se agrupan en:

- ▲ Específicos, cuando cumplen las condiciones propuestas por H. Curth. Tabla 1.
- ▲ Entidades que no cumplen todos los criterios de Curth. Tabla 1.
- ▲ Entidades cuya asociación es controversial o definitivamente no relacionados.

SÍNDROMES PARANEOPLÁSICOS ESPECÍFICOS

Acantosis nigricans

Se presenta como placas aterciopeladas, marrón-grisáceas, inicialmente con apariencia de suciedad, debido a hipertrofia, exageración de marcas cutáneas y papilomatosis, localizadas en pliegues intertriginosos, especialmente axilas, cuello y área inguinal, pero también se puede presentar en mucosa oral, labios y áreas traumatizadas. Las formas palmares

Tabla 1. Síndromes paraneoplásicos

- ▲ Específicos (cumplen criterios de Curth)
 - Acantosis nigricans
 - Síndrome de Bazex
 - Pénfigo paraneoplásico
 - Eritema *gyratum repens*
 - Hipertrichosis lanuginosa maligna
 - Dermatitis neutrofilicas
 - Eritema necrolítico migratorio
- ▲ No cumplen todos los criterios de Curth
 - Paquidermoperiostosis
 - Dermatomiositis
 - Ictiosis adquiridas en la adultez
 - Tromboflebitis migratoria superficial
 - Enfermedad de Paget extramamaria
 - Pitiriasis rotunda
 - Queratosis punctata
 - Eritrodermia exfoliativa

exuberantes se denominan palmas de tripa, y se asocian en 90% a cáncer interno. En la acantosis nigricans acral, las lesiones se localizan en las rodillas, los tobillos y las articulaciones interfalángicas y metatarsofalángicas. Las lesiones se caracterizan por hiperpigmentación en las articulaciones falángicas y, aunque pueden encontrarse en individuos sanos, también se la reporta asociado a malignidades internas.⁶ Figuras 1 y 2.

En 80% de casos se asocia con condiciones benignas tales como obesidad, resistencia insulínica, diabetes mellitus tipo 2, síndrome metabólico y ovario poliquístico, es decir condiciones que cursan con hiperinsulinemia;⁷ al empleo de ciertos fármacos como somatotropina, testosterona, ácido nicotínico, corticoides, ácido fusídico, etc.; así como una forma idiopática familiar. En 20% de casos está asociada a malignidades internas, en especial adenocarcinomas intrabdominales, gástricos en su gran mayoría, pero también en neoplasias de vesícula biliar, carcinoma broncogénico, mama y ovario.⁸⁻¹⁰ El inicio de esta condición durante la adultez está asociado casi siempre a malignidades internas.¹¹ En estos casos, las lesiones son más extensas, comprometen frecuentemente a las mucosas y desarrollan simultáneamente con la neoplasia en un tercio de casos –aunque puede precederla en alrededor de otro tercio y ser posterior en otro tercio– y, generalmente, se acompañan de prurito.

La acantosis nigricans es causada por factores que estimulan la proliferación de queratinocitos epidérmicos y fibroblastos dérmicos. En los casos benignos este factor es la insulina o un factor de crecimiento insulina similar; otros mediadores propuestos incluyen receptores de tirosina cinasa, receptores



Figura 1. Labios de la paciente con engrosamiento asociado a coloración violácea.



Figura 2. Acanthosis nigricans a nivel de la axila y cáncer gástrico (Cortesía del Dr Florencio Cortez).

de factor de crecimiento epidérmico o receptor de factor de crecimiento de fibroblastos. En los casos malignos, se sugiere que pudiera ser una sustancia secretada por el tumor o en respuesta a la presencia de este. Esta sustancia probablemente sea el factor de crecimiento transformante alfa o el MSH alfa y péptidos que causan proliferación celular.^{12,13}

Acroqueratosis paraneoplásica de Bazex

Descrita por Gougerot y Rupp, en 1922, y después por Bazex, en 1965.^{14,15} Al inicio, se manifiesta como una erupción eritematosa psoriasiforme y simétrica, en manos, pies, orejas y nariz, que presenta un tono eritematoso violáceo; finalmente, las lesiones se extienden a otras áreas, como las rodillas, las piernas, los brazos y el cuero cabelludo. Adicionalmente, pueden presentarse otras paraneoplasias. Tiene una alta correlación con neoplasias malignas, incluso en 100% de casos, según algunos reportes, y las preceden en la mayoría de casos. Mejora cuando la neoplasia es tratada y recurre si la neoplasia recidiva.

Se reconocen tres estadios. En el primero, se aprecia compromiso simétrico de las hélices auriculares, nariz, dedos de manos y pies con lesiones maculares, no bien delimitadas que simulan dermatitis. En el segundo estadio, cuando la neoplasia es ya sintomática, el compromiso cutáneo es más extenso y se aprecian placas rojo violáceas escamosas o encostradas en mejillas, presencia de queratoderma palmo plantar que respeta áreas centrales y ya se aprecia compromiso ungueal. En el último estadio, cuando el tumor se vuelve intratable, a las lesiones anteriores se agrega lesiones pápuloescamosas en tronco, codos, rodillas y dorso de pies y manos. Algo característico de esta paraneoplasia es el compromiso casi invariable de hélices auriculares y punta nasal.⁵ Figuras 3 y 4.



Figura 3. Presencia de queratodermia palmar. Cortesía Dr. Florencio Cortez.



Figura 4. Placas rojo violáceas que afectan pabellón auricular.

La histopatología es muy semejante a la de la psoriasis; es posible detectar depósitos de IgA, IgM e IgG en membrana basal. Está asociada casi siempre al cáncer epidermoide de cabeza y cuello en especial de la cavidad oral, pero también de esófago, faringe, lengua y pulmones; raramente se le ha descrito asociado a otro tipo de neoplasias.^{16,17}

Pénfigo paraneoplásico

En 1990, Anhalt y col. fueron los primeros en reportar esta entidad como una afección autoinmune asociada a malignidades linfoproliferativas¹⁸ y raramente a otras tumoraciones.^{19,20}

Se presenta como una erupción polimorfa cutánea con presencia de lesiones ampollares, liquenoides o semejantes a eritema multiforme; el rasgo más constante es la presencia de estomatitis dolorosa y persistente con presencia de erosiones y ulceraciones (Figura 5). Es frecuente el compromiso acral y periungueal. Es posible constatar el depósito de IgG y complemento en los espacios intercelulares así como también autoanticuerpos séricos. La presencia de anticuerpos de antiplaquina son marcadores clave así como la reacción del suero de estos pacientes con epitelio transicional (vejiga de roedores). Las neoplasias más comúnmente asociadas son el linfoma no Hodgkin, la leucemia linfocítica crónica y la enfermedad de Castleman, más raramente sarcoma retroperitoneal, timoma y enfermedad de Waldestrom.⁴ Figura 5.



Figura 5. Pénfigo paraneoplásico. Lesiones eritematosas, exudativas y costrosas en la cara. Cortesía: Dr. Oscar Tincopa-Wong.

Eritema giratum repens (eritema ondulatorio súbito)

Descrito por Gammel, en 1952, en una paciente con cáncer de mama metastásico. Se caracteriza por la aparición de bandas eritematosas, elevadas y concéntricas, que se mueven en ondas sobre la superficie corporal a una velocidad de 1 cm/d, semejan vetas de madera, con ligera descamación. Condición muy rara y casi siempre asociada a cáncer, aunque a veces se le ha asociado a otras condiciones, como tuberculosis, síndrome hipereosinofílico, pénfigo vulgar, penfigoide, LES, colitis ulcerativa, calcinosis, fenómeno de Raynaud, esclerodactilia; el síntoma asociado más importante es el prurito intenso y la histología es inespecífica.^{4,21,22} Figura 6.



Figura 6. Imagen característica de eritema giratum repens.

Se asocia intensamente con neoplasias internas (80%) en especial cáncer de pulmón (un tercio de casos).² Otras neoplasias frecuentes son el cáncer de mama, vejiga, próstata, cérvix, estómago, esófago, riñón, páncreas y mieloma múltiple. El curso de la afección es paralelo al desarrollo de la neoplasia.

La etiología exacta se desconoce pero se especula que el tumor puede inducir una alteración química de los componentes normales del tejido circundante y que la respuesta inflamatoria dirigida contra el tumor tendría reacción cruzada con proteínas cutáneas; se ha documentado depósito de IgG y C3 en la membrana basal de la piel afectada y de la membrana basal bronquial en un caso de cáncer pulmonar. El tratamiento está dirigido hacia la neoplasia de fondo que si es controlada resuelve la erupción, Asimismo, la erupción desaparece poco antes de la muerte debido probablemente a una inmunosupresión generalizada ante mortem.⁵

Hipertrichosis lanuginosa maligna

Caracterizada por el crecimiento excesivo adquirido de lanugo, de inicio abrupto y curso progresivo. Compromete generalmente cara y orejas y después puede extenderse; además, es frecuente la presencia de glositis, hipertrofia papilar de la lengua, alteraciones del gusto. Los síntomas orales son similares a los observados con varias deficiencias



Figura 7. Hipertrichosis lanuginosa maligna. Cortesía Dr. Florencio Cortez.

vitamínicas. El pelo puede crecer bastante e incluso las pestañas y cejas exhiben una gran longitud.⁵ Figura 7.

Las neoplasias más frecuentemente encontradas son cáncer de pulmón, colon y recto, pero también ha sido asociada a neoplasias de vejiga, pulmón, páncreas, vesícula, útero, mama y linfoma. Raramente ha sido reportada como consecuencia de empleo de algunos fármacos como corticoides, fenitoína, diazóxido, estreptomycin, penicilamina, ciclosporina, zidovudina y minoxidil.²³

Se atribuye el crecimiento del pelo a la secreción de un factor de crecimiento aún no identificado por el tumor, pero ninguna anomalía bioquímica u hormonal ha sido detectada hasta la fecha. Histológicamente estos pelos son pequeños, no medulados y de implantación horizontal o paralela a la superficie cutánea. Se pueden tratar mediante técnicas de remoción.⁽⁴⁾

Dermatosis neutrofilicas

Incluye dos afecciones, el pioderma gangrenoso y el síndrome de Sweet, ambas con el denominador común de presencia de un denso infiltrado neutrofílico a nivel cutáneo.

Piodermia gangrenosa

Enfermedad inflamatoria rara y cuya etiología exacta se desconoce. Se caracteriza por infiltración neutrofílica de la dermis y destrucción de tejido; es más frecuente en mujeres y puede presentarse a cualquier edad, usualmente entre 40 y 60 años. Puede presentarse sin causa aparente, pero habitualmente está asociada a enfermedades sistémicas, como artritis, enfermedades inflamatorias intestinales, discrasias hematológicas, enfermedades malignas, etc. Se puede presentar en cuatro formas: ulceración, ampollar, pustular y vegetativa; a veces, se pueden superponer varias formas en el mismo paciente; no existen pruebas de laboratorio o de otro orden para hacer el diagnóstico y es importante excluir una serie de causas antes de establecer este diagnóstico. La enfermedad usualmente sigue un curso crónico y requiere de tratamiento con agentes inmunosupresores aunados a cuidados locales y terapia tópica.²⁴

La incidencia de la piodermia gangrenosa es muy baja, se estima en uno a tres casos por millón de habitantes al año en EEUU. La patogenia también es desconocida pero entre las causas sugeridas se incluye una reacción vascular neutrofílica mediada por complejos inmunes.²⁵

Se consideran como factores etiológicos la colitis ulcerativa, enfermedad de Crohn, artritis, gamapatía monoclonal, desórdenes mieloproliferativos: mielodisplasias, leucemias mieloblásticas, mielomonocíticas, mieloides crónicas; y otras causas menos frecuentes como acné conglobata,

granulomatosis de Wegener, etc. Además, se considera una forma idiopática. La forma ampollar, sobre todo, ha sido asociada a enfermedades mieloproliferativas como leucemia mieloide aguda y crónica, leucemia linfocítica aguda, metaplasia mielode, mieloma múltiple, linfoma y mielodisplasia.^{2,22,26,27}

Típicamente se inicia como una pústula, violácea, muy sensible que se agranda hasta convertirse en una úlcera muy dolorosa, necrótica, disecante, con borde irregular y elevado de color rojo oscuro o violáceo y socavado, rodeada de halo eritematoso brillante.^{22,28} La lesión se localiza con más frecuencia en la parte inferior de las piernas, en especial la región pretibial aunque ha sido reportada en otras áreas y se ha descrito asimismo compromiso extracutáneo. (Figura 8)

La histopatología es similar, ya sea que se asocie a neoplasias o a entidades no neoplásicas. Exhibe un cuadro dual, con área central inflamatoria necrotizante supurativa y una reacción vascular linfocítica periférica. Las lesiones ampollares muestran reacción vascular similar al síndrome de Sweet con presencia de neutrófilos desintegrados perivascularles y hemorragia sin necrosis de pared ni depósito intraluminal de fibrina. En la forma pustular se puede encontrar una reacción pustular necrotizante, y en la variedad superficial granulomatosa se aprecia hiperpalsia pseudoepiteliomatosa e inflamación granulomatosa supurativa a nivel dérmico superficial e intraepitelal con células plasmáticas y eosinófilos.²⁹

El tratamiento sistémico es mandatorio, sobre todo en los casos en que hay rápida progresión de la lesión. Al inicio, se emplea corticosteroides (1 a 2 mg/kg/d de prednisona o tratamiento pulso), que se puede combinar con ciclosporina A; asimismo, se puede usar dapsona en casos más



Figura 8. Imagen de un pioderma gangrenoso en la pierna. Cortesía Dr. Florencio Cortez.

moderados. También se ha usado clofazimina, talidomida, colchicina, azatioprina, ciclofosfamida, micofenolato, infliximab, etanercept y tacrolimus.²⁸

Síndrome de Sweet o dermatosis neutrofilica febril aguda

Caracterizado por la presencia de fiebre, leucocitosis neutrofilica periférica y presentación aguda de pápulas, placas o nódulos eritematosos y dolorosos, con hallazgos histológicos consistentes en infiltrado neutrofilico denso en dermis.³⁰

Este síndrome se presenta en relación a tres situaciones: la forma clásica, asociada a infecciones de tracto respiratorio superior o gastrointestinales, enfermedades inflamatorias intestinales o gestación; la forma asociada a neoplasias malignas, especialmente leucemia mielógena; y la forma relacionada a medicamentos, en especial administración de factor estimulante de colonias de granulocitos. En la forma clásica hay predominio femenino (4 a 1) y se presenta entre los 30 y 60 años de edad; en la forma asociada a cáncer no se aprecia predominio femenino.¹ El cuadro clínico se manifiesta con fiebre, malestar general, mal estado general, neutrofilia y la presencia de pápulas o nódulos rojos o púrpuras que coalescen para formar placas irregulares, con edema inflamatorio muy prominente (ilusión de vesiculación), localizados en extremidades superiores, cara y cuello; a veces tronco y miembros inferiores. Figura 9.



Figuras 9. Síndrome de Sweet. Cortesía Dr. Florencio Cortez.

Las formas extensas, generalizadas, con compromiso de mucosa oral se asocian a trastornos malignos. La forma clásica o idiopática tiene una frecuencia de 71% aproximadamente; asociado a neoplasias como leucemias, linfomas y tumores sólidos en 11%; asociada a enfermedades inflamatorias como infecciones respiratorias, gastrointestinales, toxoplasmosis, salmonelosis, etc. en 16%; y asociada al embarazo, 2%. El inicio de esta entidad precede o es concurrente con el descubrimiento de la neoplasia asociada en cerca del 60% y en estos casos la fiebre puede estar ausente. La evolución a formas que desarrollan vesículas, ampollas o pústulas han sido asociadas a malignidades; el compromiso de mucosas es raro, pero su presencia se asocia casi siempre a neoplasias.^{4,22}

La patogenia de este síndrome es desconocida pero se le relaciona a reactividad inmunológica alterada; una reacción de hipersensibilidad a antígenos virales, bacterianos o tumorales ha sido sugerida; autoanticuerpos circulantes, complejos inmunes y citocinas también han sido propuestos como candidatos en la patogenia; niveles séricos elevados de factor estimulante de crecimiento de colonias de granulocitos ha sido demostrado en estos pacientes asociado a una reducida apoptosis de neutrófilos y puede ser la explicación de la infiltración de neutrófilos que es el hallazgo histológico distintivo de esta entidad. El cuadro histológico se caracteriza por la presencia de un denso infiltrado de neutrófilos predominantemente localizados en dermis superficial, se aprecia cariorrhexis de dichas células y un marcado edema de dermis papilar. En algunos casos, ciertos autores también describen un infiltrado linfocítico durante algunos meses, en especial en cuando hay desarrollo de malignidades hematológicas.

Históricamente, se ha excluido a la vasculitis de este cuadro, pero estudios recientes documentan presencia de vasculitis leucocitoclástica, aunque no se ha podido demostrar con inmunofluorescencia la presencia de complejos inmunes. Por esto, se postula que estas imágenes se deben a daño vascular secundario causado por la liberación de metabolitos tóxicos por los neutrófilos activados más que a una vasculitis primaria.³⁰

En cuanto al tratamiento de este síndrome, cuando está asociado a neoplasias, responde muy bien al empleo de corticoides sistémicos, independiente del curso de la neoplasia.^{5,32}

Eritema necrolítico migratorio

Esta entidad es un desorden cutáneo raro, descrita por primera vez en 1942 por Becker y col. y denominado como síndrome de glucagonoma en 1979 por Mallinson y col., que la definió como la asociación de glucagonoma, eritema



Figura 10. Extensos parches eritematosos en el tórax.

necrolítico migratorio, hiperglucagonemia, intolerancia a la glucosa, anemia y pérdida de peso.³³ El glucagonoma es un tumor pancreático de células alfa, usualmente localizado en la cola del páncreas.

El eritema necrolítico migratorio se presenta como extensos parches eritematosos, con erosiones superficiales, vesículas, pústulas y ampollas. Puede tomar formas arqueadas o policíclicas, más prominentes en las áreas centrales del cuerpo, la cara, las áreas intertriginosas (ingles) y la región perigenital. Semeja a las lesiones cutáneas producidas por déficit de zinc, con los que ha sido confundido.⁵ Figuras 10 y 11.

Está asociado a tumor pancreático de células alfa, que puede ser un adenoma benigno o un tumor maligno metastasiente de crecimiento lento, usualmente localizado en la cola



Figura 11. Placas eritematosas erosivas periorales.

del páncreas y productor de proglucagón; raramente también se le ha asociado a insuficiencia pancreática, a diversas afecciones intestinales causantes de mala absorción, cirrosis hepática y tumores como carcinomas bronquiales que aberrantemente producen proglucagón. La hiper glucagonemia también produce diabetes mellitus y el síndrome 'diabéticodermatogénico' que se presenta en el 60% de pacientes con glucagonoma; las manifestaciones sistémicas reportadas son anemia, trombosis venosa, pérdida de peso, glositis, queilitis, diarrea, esteatorrea.³⁴ También se menciona trastornos psiquiátricos.³⁵

Histopatológicamente es posible encontrar necrólisis bien delimitada de las capas externas del estrato espinoso, con hendiduras y separaciones asociadas a queratinocitos necróticos; en la dermis se observa leve infiltrado linfocitario perivascular; los cambios histológicos son similares a los observados en la deficiencia de zinc, pero en los que las hendiduras y vesículas se localizan preferentemente en la basal.³⁶

El tratamiento debe ser dirigido a la causa subyacente. La remoción del tumor primario mediante pancreatectomía distal alivia totalmente los síntomas por uno o dos años pero la evolución depende del estadio inicial aunque la supervivencia es generalmente mayor a los siete años, incluso en presencia de metástasis, a pesar de ser resistente a la quimioterapia. El uso de análogos de acción prolongada de la somatostatina, inhibidores potentes de la liberación de glucagón, son efectivas en la supresión de la liberación de esta sustancia y retardan el crecimiento de las metástasis.³⁷



Figura 12. Paciente con tromboflebitis migratoria superficial tóracoabdominal.

ENTIDADES QUE NO CUMPLEN TODOS LOS CRITERIOS DE CURTH

Hay un grupo de entidades que no cumplen con todos los criterios para ser considerados paraneoplasias según Curth, que, sin embargo, serán descritas someramente.

Tromboflebitis migratoria superficial

Afecta las venas superficiales de la totalidad del cuerpo y se presenta como nódulos múltiples sensibles en piernas, brazos y abdomen, en configuración lineal. Se presentan a veces en cáncer de páncreas y pulmón. Trousseau la asoció con neoplasias malignas internas y acuñó el término de dermatosis paraneoplásicas. Se debe a la hipercoagulabilidad sanguínea, asociada o no al cáncer. La afección de las venas superficiales de los miembros inferiores, las epigástricas, las toracoepigástricas o las torácicas laterales da lugar a cordones palpables o visibles en pared torácica, que se conoce como enfermedad de Mordor. El diagnóstico diferencial se hace con eritema nudoso, vasculitis nodular, panarteritis nodosa, celulitis y linfangitis.³ Figura 12.

Enfermedad de Paget extramamaria

Es bastante rara, fue descrita por Crocker en 1889, catorce años después de que Paget describiera la enfermedad en la mama. Se desarrolla después de la séptima década de vida, en cualquier zona con glándulas apocrinas, pero más en áreas con alta densidad de estas glándulas, como la vulva (Figura 13), región perianal, genitales masculinos, axilas; consiste en la aparición de parches escamosos,



Figura 13. Enfermedad de Paget de la vulva.

eritematosos, parcialmente erosionados; así como parches eccematosos, blanco grisáceos pruriginosos. Puede ser causada por neoplasias primarias intraepiteliales o ser secundaria a cáncer ginecotorinario, colorrectal o anal; la resección quirúrgica completa es el tratamiento de elección pero el uso de imiquimod viene ganando preferencias.³⁸

Paquidermoperiostosis

Se caracteriza por engrosamiento y acentuación de los surcos de la piel del cuero cabelludo, frente y mejillas, dedos en palillo de tambor y periostosis de huesos largos; asimismo, párpados superiores, labio y lengua engrosados y extremidades alargadas. Se describen dos variantes: la primaria, genéticamente determinada y que compromete nueve veces más a hombres que a mujeres y se inicia en la pubertad, y la secundaria, que se asocia frecuentemente a cáncer de pulmón y otros procesos intratorácicos, como infecciones y enfermedades cardíacas cianóticas. Antes, se la relacionaba con la hipoxia, hoy se postula su relación con la producción tumoral anormal del factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF) y el factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF). Estos factores son naturalmente inactivados por el tejido pulmonar y actúan



Figura 14. A. Engrosamiento y acentuación de los surcos en la piel cabelluda. **B.** Dedos en palillo de tambor.

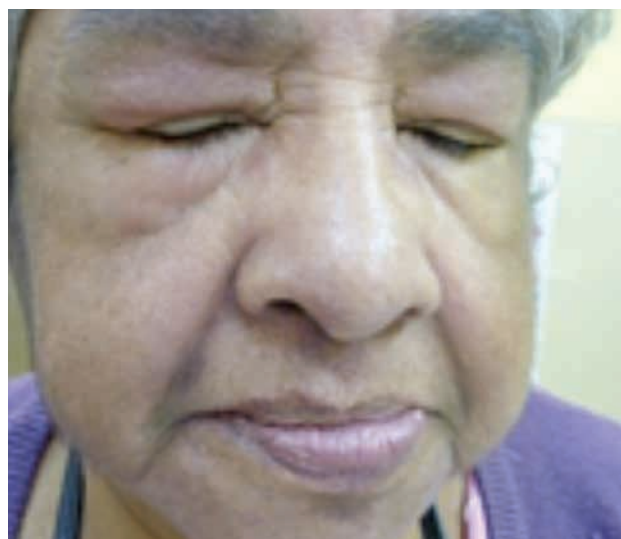


Figura 15. Eritema y edema en heliotropo. Cortesía: Dr. Florencio Cortez

selectivamente sobre la microvasculatura digital, donde causan vasodilatación y proliferación celular. El tratamiento está dirigido a la condición subyacente y, en los casos primarios, se emplea los análogos de la somatostatina.⁴⁰ Figura 14.

Dermatomiositis

Como signos cutáneos característicos, presenta las pápulas de Gottron, el eritema y edema en heliotropo, las telangiectasias periungueales y la poiquiloderma vascular atrófica. Además, se constata debilidad simétrica de musculatura proximal de extremidades como manifestación de miositis. En algunos casos, se asocia con cáncer de ovario, carcinoma nasofaríngeo y otras diversas neoplasias.⁴² Figuras 15 y 16.



Figura 16. Pápulas de Gottron. Cortesía: Dr. Carlos Galarza Manyari.



Figuras 17. Ictiosis adquirida.

Ictiosis adquiridas en la adultez

Son lesiones adquiridas en la adultez semejantes a la ictiosis vulgar y se les asocia a enfermedad de Hodgkin, otros linfomas, micosis fungoide y mieloma múltiple, así como también a diversas endocrinopatías.⁴³ Figura 17.

Pitiriasis rotunda

Fue descrita por primera vez por Toyama, en Japón, en 1906, y, posteriormente, ha sido reportada en diversos países, razas y en ambos sexos. Está conformada por máculas perfectamente circulares, hiperocrómicas en personas de piel pigmentada e hipopigmentadas en sujetos de piel clara, ictiosiformes y localizadas en tronco y extremidades, en número que varía de una a más de cien. La histología semeja la ictiosis vulgar autosómica dominante. Se le ha relacionado con muchas condiciones, incluidas la tuberculosis y la malnutrición. Algunas veces está relacionada a neoplasias hepáticas. Muchos casos son idiopáticos y en ellos los tratamientos son ineficaces.³⁹ Figura 18.



Figura 18. Máculas circulares de pitiriasis rotunda.



Figuras 19. A. Eritrodermia de cara y cuero cabelludo. **B.** Eritrodermia de la pierna. Cortesía Dr. Oscar Tincopa Wong.

Eritrodermia exfoliativa

Enfermedad inflamatoria de la piel caracterizada por presentar eritema y descamación casi universal. Hay una forma primaria, síndrome del hombre rojo y formas secundarias al empleo de fármacos, diversas enfermedades dermatológicas, linfomas cutáneos y malignidades internas diversas.

La incidencia real de la eritrodermia exfoliativa es desconocida y se ha reportado entre 0,9 y 35 por 100 000 habitantes; la relación hombre/mujer es de 2 a 4/1. La incidencia de las formas asociadas a neoplasias es alrededor de 1% y se le relaciona a malignidades reticuloendoteliales, carcinomas de laringe, tiroides, pulmón, vejiga, estómago, colon, etc.; asimismo linfomas cutáneos de células T.⁴⁴ Figura 19.

Queratosis punctata

Es una forma de queratodermia palmoplantar, que es un grupo heterogéneo de hiperqueratosis de las palmas y las plantas de las manos y de los pies, muchas debidas a defectos de diferentes componentes de los desmosomas y filamentos de queratina y muchas otras de origen aún no determinado. Las formas clínicas son difusas, focales y punctatas.

En la queratosis punctata palmoplantar hay múltiples queratosis puntiformes en palmas y plantas de manos y pies, ocasionalmente asociada a diversas neoplasias, en especial de esófago, riñón, mama, páncreas, enfermedad de Hodgkin; puede tener herencia autosómica dominante o ser adquirida. Se han descrito siete subtipos, tres heredados y cuatro adquiridos.⁴¹

ASOCIACIÓN CONTROVERSIAL O DEFINITIVAMENTE NO ASOCIADOS

Existen condiciones que fueron atribuidas anteriormente a manifestaciones de neoplasia maligna interna, pero, posteriormente, esta asociación ha sido cuestionada en muchos casos (asociación controversial) y descartada definitivamente en otros.

Estas entidades son: la queratosis seborreica eruptiva (signo de Lesser-Trelat), los acrocordones y la poliposis colónica, los angiomas y las telangiectasias eruptivas, el penfigoide ampollar y el queratoacantoma; así como, el herpes zóster, la reticulohistiocitosis multicéntrica, el vitíligo, la micosis fungoide, la enfermedad de Bowen, las dermatosis pruriginosas y el eritema anular centrífugo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Pelosof L, Gerber D. Paraneoplastic syndromes: an approach to diagnosis and treatment. *Mayo Clin Proc.* 2010;85:838-54.
2. Cox NH, Coulson IH. Systemic disease and the skin-cutaneous markers of internal diseases-paraneoplastic disorders, p. 62.29-42. In: Burns T, Breathnach S, Cox N, Griffiths C, editors; *Rooks Textbook of dermatology*, 8th edition. Oxford: Wiley Blackwell; 2010. p. 62.29-42
3. Laguna C. Tromboflebitis superficial migratoria. *Piel (Barc)*. 2011. doi:10.1016/j.piel.2011.03.005
4. Pipkin C, Lio P. Cutaneous manifestations of internal malignancies. An overview. *Dermatol Clin.* 2008;26:1-15.
5. DeWitt C, Buescher L, Stone S. Cutaneous manifestations of internal malignant disease: cutaneous paraneoplastic syndromes. In: Wolff K, Goldsmith LA, Katz SL, Gilchrist BA, Paller AS, Leffell DJ, editors. *Fitzpatrick's Dermatology in general medicine*. 7th edition. New York: McGraw-Hill; 2008. p. 1493-1507.
6. Sang-Sin L, Nam-Ji J, Myung I, Young Let al. Acral-type malignant acanthosis nigricans associated with gastric adenocarcinoma. *Ann Dermatol.* 2010;23(Suppl. 2): S208-S210.
7. Puri N. A study of pathogenesis of acanthosis nigricans and its clinical implications. *Indian J Dermatol.* 2011;56:678-83.
8. Jakubovic B, Sawires H, Adam D. Occult cause of paraneoplastic acanthosis nigricans in a patient with known breast DCIS: case and review. *Curr Oncol.* 2012;19:299-302.
9. Menzies D, Choo-Kang J, Buxton P, Campbell I. Acanthosis nigricans associated with alveolar cell carcinoma. *Thorax.* 1988;43:414-5.
10. Chee W, Oha J, Yoonb C, Yeon K. Malignant acanthosis nigricans associated with ovarian cancer. *Case Rep Dermatol.* 2010;2:103-9.
11. Muckherjee S, Pandit S, Deb J, et al. A case of squamous cell carcinoma of lung presenting with paraneoplastic type of acanthosis nigricans. *Lung India.* 2011;28:62-4.
12. Singh G, Sen D, Mulajker D, Suresh M. Acanthosis nigricans associated with transitional cell carcinoma of the urinary bladder. *Indian J Dermatol.* 2011;56:722-5.
13. Serap D, Ozlem S, Melike Y, et al. Acanthosis nigricans in a patient with lung cancer: a case report. *Case Report Med.* 2010;2010:412159.
14. Iffat H, Keen A, Ahmad M, Masood Q. Bazex syndrome. A case report. *N Dermatol Online.* 2011;2(1):18-20.
15. Handfield-Jones S, Matthews NA, Ellis J, McGibbon D H. Acrokeratosis, paraneoplastica of Bazex. *J R Soc Med.* 1992;85:548-50.
16. Santos-Silva A, Brum- Correea M, Vargas P, Paes-Almeida O, Lopes M. Bazex syndrome (acrokeratosis paraneoplastica) diagnosed in a patient with oral persistent ulcerations. *Head and Neck Pathol.* 2010;4:312-7.
17. Halpern S, O'Donnell L, Makunura C. Acrokeratosis paraneoplastica of Bazex in association with a metastatic neuroendocrine tumour. *J R Soc Med.* 1995;88:353-4.
18. Menenakos C, Braumann C, Hartmann J, Jacobi C. Retroperitoneal Castleman's tumor and paraneoplastic pemphigus: report of a case and review of the literature. *World J Surg Oncol.* 2007;5:45-8.
19. Lee D, Lee S, Sung J. Inflammatory myofibroblastic tumor on intercostal nerve presenting as paraneoplastic pemphigus with fatal pulmonary involvement. *J Korean Med Sci.* 2007;22:735-9.
20. Barbetakis N, Samanidis G, Paliouras D, et al. Paraneoplastic pemphigus regression after thymoma resection. *World J Surg Oncol.* 2008;6:83-6.
21. Gore M, Winters M. Erythema gyratum repens: a rare paraneoplastic rash. *West J Emerg Med.* 2011;12:556-8.
22. Weenig R, Mehryny K. Dermal and pannicular manifestations of internal malignancy. *Dermatol Clin.* 2008;26:31-43.
23. Hinds G, Thomas V. Malignancy and cancer treatment-related hair and nail changes. *Dermatol Clin.* 2008;26:59-68.
24. Powell F, Hackett B. Pyoderma gangrenosum. In: Wolff K, Goldsmith LA, Katz SL, Gilchrist BA, Paller AS, Leffell DJ, editors. *Fitzpatrick's Dermatology in general medicine*. 7th edition. New York: McGraw-Hill; 2008. p. 296-302
25. Duke G, Samarasekera A, Husain A, et al. Pyoderma gangrenosum: a rare case of breast ulceration. *Ochsner J.* 2012;12:155-8.
26. Hay C, Messinger A, Cotton D, et al. Atypical bullous pyoderma gangrenosum associated with myeloid malignancies. *J Clin Pathol.* 1987;40:387-92.
27. Jacobs P, Palmer S, Gordon-Smith E. Pyoderma gangrenosum in myelodysplasia and acute leukaemia. *Postgr Med J.* 1985;61:689-94.

28. Wollina U. Pyoderma gangrenosum - a review. *Orph J Rare Dis.* 2007;2:19-26.
29. Elder D. *Lever's Histopathology of the skin.* 10.th edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2009. p. 411-12.
30. Cox N, Jorizzo J, Bourke J, Savage C. Vasculitis, neutrophilic dermatoses and related disorders. In: Burns T, Breathnach S, Cox N, Griffiths C, editors; *Rooks Textbook of dermatology.* 8.th edition. Oxford: Willey Blackwell; 2010. p. 50.74-50.80
31. Cohen P, Hönigsman H, Kurzrock R. Acute febrile neutrophilic dermatosis (Sweet syndrome) In: Wolff K, Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrist BA, Paller AS, Leffell DJ, editors. *Fitzpatrick's Dermatology in general medicine.* 7.th edition. New York: McGraw-Hill; 2008. p. 289-95.
32. Cohen P, Talpaz M, Kurzrock. Malignancy-associated Sweet's syndrome: review of the world literature. *J Clin Oncol.* 1988;6:1887-97.
33. Afsharfard A, Atqiaee K, Lotfollahzadeh S, et al. Necrolytic migratory erythema as the first manifestation of glucagonoma. *Case Rep Surg.* 2012; 2012:2012-13.
34. Teixeira R, Nico M, Ghideti A. Necrolytic migratory erythema associated with glucagonoma: a report of two cases. *Clinics.* 2008;63:267-70.
35. Myatt A, Hargreaves G. Necrolytic migratory erythema (glucagonoma síndrome). *J Royal Soc Med.* 1984;77(supp4):31-2.
36. Cox N, Jorizzo J, Bourke J, Savage C. Pancreatic disease. In: Burns T, Breathnach S, Cox N, Griffiths C, editors; *Rooks Textbook of dermatology.* 8.th edition. Oxford: Willey Blackwell; 2010. p. 62.66-62.67
37. Granero P, Miyar de León A, Granero J, et al. Glucagonoma syndrome: case report. *J Med Case Reports.* 2011; 5:402-4
38. Pang J, Assaad D, Breen D, et al. Extramammary Paget disease: review of patients seen in a non-melanoma skin cancer clinic. *Curr Oncol.* 2010;17:43-5.
39. Bakry O, Samaka R. Photoletter to the editor: Pytiriasis rotunda. *J Dermatol Case Rep.* 2012;6:90-2.
40. Bernardo SG, Emer J, Burnett M, Gordon M. Hypertrophic osteoarthropathy presenting as unilateral cellulitis with successful treatment using pamidronate disodium. *J Clin Aesthet Dermatol.* 2012; 5:37-46.
41. Martinez-Mir A, Zlotogorski A, Londono D, et al. Identification of a locus for type I punctate palmoplantar keratoderma on chromosome 15q22-q24. *J Med Genet.* 2003;40:872-8.
42. Chen YJ, Wu CY, Huang YL, et al. Cancer risks of dermatomyositis and polymyositis: a nationwide cohort study in Taiwan. *Arthritis Res Ther.* 2010; 12(2):R70 Published online 2010 April 16. doi: 10.1186/ar2987
43. Sanli H, Akai B, Sen B, et al. Acquired ichthyosis associated with type I diabetes mellitus. *Dermatoendocrinol.* 2009; 1:34-6.
44. Okoduwa C, Lambert WC, Schwartz RA, et al. Erythroderma: review of a potentially life-threatening dermatoses. *Indian J Dermatol.* 2009; 54:1-6.

Correspondencia: Dr. Arturo Saetone León
arturosaetone@yahoo.com

Fecha de recepción: 10 de noviembre de 2012.
Fecha de aceptación: 14 de noviembre de 2012.