

# DERMATOSIS PARANEOPLÁSICAS EN EL HOSPITAL NACIONAL DOS DE MAYO

*Paraneoplastic dermatosis at national hospital*

Willy Ramos, Carlos Galarza, Alex Ortega, Jorge Hancco, Ericson Gutiérrez, Martha Uribe, Deny Gámez, Jack Ávila

## RESUMEN

**Objetivo:** Determinar las características clínicas y anatomopatológicas de las dermatosis paraneoplásicas y las neoplasias subyacentes más frecuentes en el Hospital Nacional Dos de Mayo entre los años 1993-2004. **Material y métodos:** Estudio descriptivo, retrospectivo y observacional. Se incluyó a todo paciente que cumpliera con los criterios de dermatosis paraneoplásica, historia clínica completa, estudio anatomopatológico, exámenes auxiliares e iconografía. **Resultados:** La edad promedio de los pacientes fue de  $41,73 \pm 15,27$  años y el tiempo de enfermedad  $12,67 \pm 8,78$  meses. Se encontró 15 casos de dermatosis paraneoplásicas: acantosis nigricans maligna, queratodermia palmoplantar (tilosis), dermatosis ampollares, dermatomiositis, papulosis linfomatoide, paniculitis vasculítica edematosa cicatricial, sarna costrosa, amiloidosis sistémica primaria, xantomatosis, eritema necrolítico migratorio, dermatitis infecciosa y paniculitis pancreática. Las neoplasias encontradas con mayor frecuencia fueron los linfomas (6 casos), adenocarcinoma gástrico (2 casos) y neoplasia maligna de páncreas (2 casos). **Conclusiones:** Las dermatosis paraneoplásicas son entidades dermatológicas raras, de difícil reconocimiento que en nuestro estudio estuvieron asociadas con mayor frecuencia a linfomas.

**Palabras clave:** Dermatosis paraneoplásicas; Neoplasias asociadas.

*Dermatol Peru. 2005;15(3):206-210*

## ABSTRACT

**Objective:** To determinate the clinical and anatomopathologic characteristics of the paraneoplastic dermatosis and the underlying neoplasm more frequents at National Hospital Dos de Mayo within 1993-2004. **Material and methods:** Descriptive, retrospective and observational study. The clinical histories of the National Hospital

Dos de Mayo and photographic archives of the Cathedra of Dermatology were reviewed. The present study included patients with paraneoplastic dermatosis that had complete clinical history as well anatomopathologic and auxiliary tests and iconography. **Results:** Average age was  $41,73 \pm 15,27$  and the time of illness  $12,67 \pm 8,78$  months. Fifteen cases with 12 different types of paraneoplastic dermatoses were found. Malignant nigricans acanthosis, palmoplantar keratodermie (tylosis), paraneoplastic blistering dermatoses, dermatomyositis, papulosis lymphomatoid, cicatricial vasculitic edematous panniculitis, Norwegian scabby, primary systemic amiloidosis, xantomatosis, migratory necrolitic erythema, infective dermatitis and pancreatic panniculitis. The more frequent neoplasm were: lymphomas (6 cases), gastric adenocarcinoma (2 cases) and malignant neoplasm of pancreas (2 cases). **Conclusions:** Paraneoplastic dermatoses are rare dermatologic entities, of difficult recognition and, in this study were associated more frequently to lymphomas.

**Keywords:** Paraneoplastic dermatosis; Associated neoplasm

1. Instituto de Investigaciones Clínicas. Facultad de Medicina. Universidad Nacional Mayor de San Marcos.

2. Hospital Nacional Dos de Mayo. Servicio-Cátedra de Dermatología. Lima, Perú.

3. Clínica San Pablo. Lima, Perú.

**Correspondencia:** Dr. Willy César Ramos Muñoz

Instituto de Investigaciones Clínicas, Universidad Nacional Mayor de San Marcos.

Av. Grau cuadra 13, Parque Historia de la Medicina Peruana. Barrios Altos. Lima, Perú.

e-mail: investic@yahoo.com; willyrm98@yahoo.com;

Fecha de recepción: 1 de agosto de 2005

Fecha de aceptación: 15 de setiembre de 2005



## INTRODUCCIÓN

Las dermatosis paraneoplásicas representan un grupo heterogéneo de manifestaciones clínicas que aparecen como expresión de las acciones a distancia que puede ejercer una neoplasia. Constituyen el segundo síndrome paraneoplásico siendo superada sólo por las entidades paraneoplásicas endocrinológicas<sup>(1-3)</sup>. Estos cambios cutáneos, de diversa índole, que en ocasiones tienen aspecto de aparente benignidad, muchas veces son ignorados o pueden pasar desapercibidos para el médico<sup>(4)</sup>.

Es de vital importancia conocer la apariencia de las lesiones cutáneas en pacientes con malignidad evidente u oculta para la detección y el manejo del cáncer subyacente, dado que la piel es de fácil acceso para ser examinada y biopsiada. El examen de la piel nos puede proveer importantes datos sobre procesos malignos ocultos o sobre posibles complicaciones del tratamiento del cáncer<sup>(5,6)</sup>.

En 1976, H. Curth presentó los criterios que deben ser reunidos para que una enfermedad de la piel sea catalogada como dermatosis paraneoplásica<sup>(1,12)</sup>: a) ambas condiciones empiezan casi al mismo tiempo; b) ambas condiciones siguen un curso paralelo; c) nunca la presentación ni el curso de cada condición es dependiente sobre la otra; d) un tumor específico ocurre con una manifestación de la piel específica; e) la dermatosis no es común en la población general; f) un alto porcentaje de asociación entre las dos condiciones. Actualmente sólo los dos primeros son suficientes para declarar a una dermatosis como paraneoplásica<sup>(5,9)</sup>.

La frecuencia con que algunas dermatosis benignas se asocian con neoplasia interna sugiere que esta ocurrencia no es al azar. Sin embargo, en la mayoría de los casos una relación causa-efecto con el tumor primario no se puede demostrar. La literatura científica actual sugiere que estos fenómenos son el resultado de una interacción tipo triada entre el tumor, algunos factores mediadores y el tejido involucrado<sup>(9)</sup>. Los mediadores generalmente son polipéptidos, hormonas, citoquinas, anticuerpos y factores de crecimiento. Estos agentes mediadores desorganizan la comunicación célula a célula, resultando en incremento de la actividad celular<sup>(9)</sup>.



Figura 1. Acanthosis nigricans maligna en paciente de 33 años



Figura 2. Histopatología de lesiones de acantosis nigricans maligna a 40X y 400X: Observe la presencia de orlo/hiperqueratosis, papilomatosis y aumento del pigmento de la capa basal.

Las dermatosis paraneoplásicas pueden agruparse en tres categorías<sup>(12)</sup>: a) dermatosis que siempre o muy frecuentemente son paraneoplásicas (acantosis nigricans, eritema gyratum repens, acroqueratosis paraneoplásica, hipertrichosis lanuginosa adquirida, eritema necrolítico migratorio, pénfigo paraneoplásico), b) dermatosis paraneoplásicas facultativas, cuya aparición puede o no estar relacionada con malignidad (tromboflebitis migrans, síndrome de Sweet, dermatomiositis, pioderma gangrenoso, eritema anular centrifugo, queratosis seborreica múltiples), c) dermatosis que sólo ocasionalmente aparecen en relación con neoplasias (amiloidosis, crioglobulinemia, melanodermia, ictiosis, herpes zona, etc).

En este trabajo se reporta 15 casos de dermatosis paraneoplásicas evaluadas en el Servicio-Cátedra de Dermatología del Hospital Dos de Mayo entre los años 1993 y 2004, así como las neoplasias subyacentes más frecuentes.

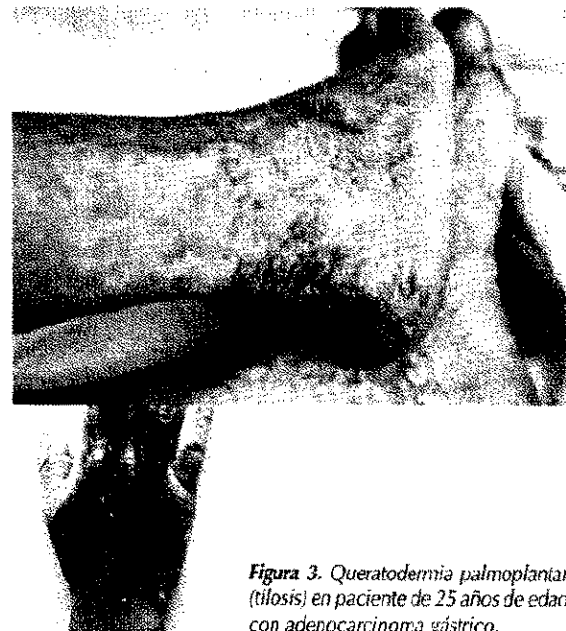


Figura 3. Queratodermia palmoplantar (tilosis) en paciente de 25 años de edad con adenocarcinoma gástrico.

**Tabla 1.** Distribución de casos de dermatosis paraneoplásicas por grupo etario

Grupo etario (años)	Frecuencia	%
• 0-9	0	0,0
• 10-19	2	13,3
• 20-29	1	6,7
• 30-39	4	26,7
• 40-49	3	20,0
• 50-59	2	13,3
• 60-69	3	20,0
Total	15	100,0

## MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio descriptivo, retrospectivo y observacional en el Hospital Nacional Dos de Mayo recopilando casos de dermatosis paraneoplásicas que se presentaron durante los años 1993-2004. Se incluyó a todo paciente que cumpliera con los criterios de dermatosis paraneoplásica (H. Curth, 1976), que tuviera una historia clínica completa, estudio anatomopatológico, exámenes auxiliares e iconografía disponible.

Los datos de filiación, antecedentes de importancia, aspectos clínicos, del diagnóstico, así como los resultados de exámenes auxiliares y anatomía patológica realizados para confirmar el diagnóstico fueron consignados en un instrumento de recolección de datos.

La estadística descriptiva se realizó con el programa SPSS v. 13.0.

## RESULTADOS

La edad promedio de los pacientes con diagnóstico de dermatosis paraneoplásicas fue de  $41,73 \pm 15,27$  años. La mayor frecuencia de casos se encontró entre los 30 y 49 años de edad (46,7%). El grupo etario más comprometido fue el de 30 a 39 años (Tabla 1). Del total de pacientes (15), el 53,3% (8) correspondió al sexo masculino y el 46,7% (7), al sexo femenino.

En relación con las características clínicas, en los pacientes se evaluó el tiempo de enfermedad, la pérdida de peso, el tipo de lesión dermatológica, la localización de estas lesiones, el diagnóstico dermatológico y la neoplasia asociada (Tabla 2).

**Tabla 2.** Dermatosis paraneoplásicas, neoplasias asociadas y anatomía patológica de las lesiones. Hospital Nacional Dos de Mayo.

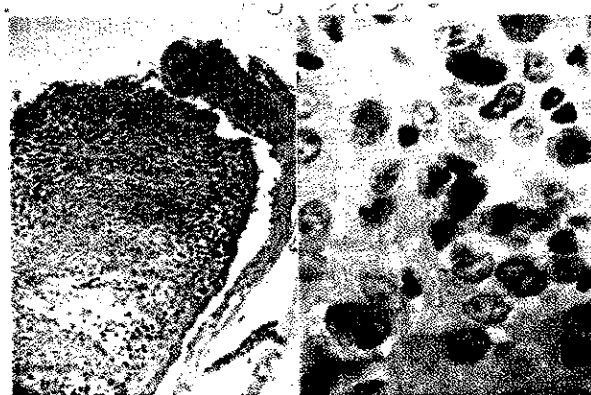
Diagnóstico dermatológico	Edad	Sexo	Neoplasia asociada	Anatomía patológica de piel
• Acantosis nigricans maligna	33	M	Adenocarcinoma gástrico.	Ortohiperqueratosis, papilomatosis y aumento del pigmento de la capa basal.
• Queratodermia palmoplantar (tilosis)	25	M	Adenocarcinoma gástrico	Ortohiperqueratosis compacta intensa, hipergranulosis, acantosis con papilomatosis, infiltrado inflamatorio leve en dermis papilar.
• Pénfigo vegetante	45	M	Timoma	Células acantolíticas suprabasales.
• Eritrodermia de tipo vesicular	38	M	Linfoma cutáneo a células T	Espangiosis y acantólisis
• Pénfigo paraneoplásico	55	M	Linfoma no Hodgkin	Células acantolíticas suprabasales y necrosis de queratinocitos
• Dermatomiositis	60	F	Cáncer de ovario	Aplanamiento epidermal, edema de la dermis papilar, mucina positiva a la coloración de Alcian Blue.
• Dermatomiositis	42	F	Cáncer de pulmón	Degeneración vacuolar de la capa basal y edema en dermis papilar
• Papulosis linfomatoide	17	F	Linfoma no Hodgkin	Acantosis con papilomatosis. Infiltrado en dermis de linfocitos atípicos.
• Pariculitis vasculítica	19	M	Linfoma cutáneo angiocéntrico	Úlcera, costra e hiperplasia vascular con leucocitoclasia.
• Sarna costrosa	34	F	Linfoma a células T del adulto	Acantosis y espangiosis con abundante acaros, dermis con infiltrado inflamatorio linfocitocitario denso. Material amiloide en la pared vascular.
• Amiloidosis sistémica primaria	60	F	Mieloma múltiple	Células espumosas en la dermis superficial.
• Xantomatosis	40	F	Cirrosis biliar primaria	Células espumosas en la dermis superficial.
• Eritema necrótico migratorio	65	F	Glucagonoma	Necrosis epidérmica con intenso infiltrado inflamatorio mixto.
• Dermatitis infectiva	35	M	Linfoma cutáneo a células T	Hiper/paraqueratosis, acantosis e hiperplasia vascular en dermis superficial.
• Pariculitis pancreática	58	M	Neoplasia maligna de cola	Necrosis de células adiposas o células fantasma de páncreas en dermis.



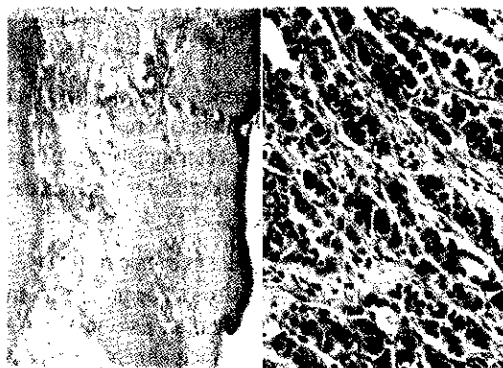
**Tabla 3.** Tipos de lesión dermatológica encontradas en pacientes con dermatosis paraneoplásicas.

Tipo de lesión	Frecuencia	%
• Pápulas	9	60,0
• Eritema	4	26,6
• Descamación	3	20,0
• Ampollas	3	20,0
• Placas	2	13,3
• Vesículas	2	13,3
• Nódulos	2	13,3
• Hiperpigmentación	1	6,6
• Mácúlas	1	6,6
• Pústulas	1	6,6
• Alopecia	1	6,6
• Erosiones	1	6,6
• Tumefacción	1	6,6
• Úlceras	1	6,6

Se documentaron 15 casos con 12 tipos distintos de dermatosis paraneoplásicas. De ellos, los más frecuentes fueron las dermatosis ampollares (20% de casos) como el pénfigo paraneoplásico, pénfigo vegetante, eritrodermia de tipo vesicular (pénfigo-like); y la dermatomiositis (13,3% de casos). Las neoplasias asociadas con mayor frecuencia fueron los linfomas no Hodgkin (40% de casos), adenocarcinoma gástrico (13,3% de casos) y las neoplasias malignas de páncreas (13,3% de casos). Los hallazgos anatomopatológicos son detallados en la Tabla 2.



**Figura 3.** Histopatología de eritrodermia de tipo vesicular que muestra presencia de células linfocíticas atípicas CD4+ como falsas células acantolíticas.



**Figura 4.** Histopatología de lesiones de pancreatitis pancreática a 40 X y 400 X. Presencia de 'necrosis de células adiposas', células fantasma en dermis.

El tiempo de enfermedad al momento del diagnóstico fue en promedio  $12,67 \pm 8,78$  meses; fue frecuente la pérdida de peso en promedio de  $4,87 \pm 2,25$  kilogramos y la evolución fue fatal en 11 casos (73,3%). Las lesiones dermatológicas que se presentaron con mayor frecuencia fueron las pápulas (9 casos), eritema (4 casos), descamación y eritema (3 casos). Tabla 3.

Las lesiones se localizaron con mayor frecuencia en miembros superiores, miembros inferiores, tórax y en región facial. En 11 pacientes (73,3%) el diagnóstico de dermatosis paraneoplásica se realizó antes del diagnóstico de la neoplasia; en 4 pacientes (26,7%) el diagnóstico fue simultáneo; en ningún caso se diagnóstico dermatosis paraneoplásica después del diagnóstico del tumor. En el caso de dos pacientes se encontró serología reactiva para HTLV- I (dermatitis infecciosa y sarna costrosa) mediante la técnica de Elisa.

## DISCUSIÓN

Las dermatosis paraneoplásicas son entidades dermatológicas raras, de difícil reconocimiento, se presentan predominantemente en adultos jóvenes entre la tercera y cuarta décadas de la vida y están asociadas con mayor frecuencia a linfomas. El conocimiento de estas dermatosis permiten diagnosticar precozmente el tumor al que se asocian, aumentando así la supervivencia de los pacientes.

La sintomatología aparece en promedio un año antes del diagnóstico, los pacientes no muestran una pérdida de peso importante pero una vez realizado el diagnóstico la evolución es rápidamente fatal en la mayoría de los pacientes. El tipo de lesión que se presentó con mayor frecuencia fueron las



pápulas y la localización más frecuente de las lesiones fue en miembros superiores e inferiores.

La quinta parte de los casos de dermatosis paraneoplásicas simulaban ser enfermedades ampollares, pero la evolución rápida y la mala respuesta a la corticoterapia sistémica fueron los indicios para sospechar la presencia de malignidad, las cuales se asociaron con linfomas<sup>(12-16)</sup>.

En dos pacientes hubo positividad para infección por HTLV-I, con dermatitis infectiva y sarna costrosa, que progresaron a leucemia-linfoma de células T del adulto. Esto reafirma el rol oncogénico del virus asociado principalmente a neoplasias hematológicas<sup>(17-22)</sup>.

Stojanovic y col. (1995) reportaron 14 casos de dermatosis paraneoplásicas en el que, a diferencia de nuestro estudio, 35,7% de casos (5 pacientes) presentó herpes zoster. Nosotros excluimos este grupo de pacientes debido a que esta patología es muy frecuente en otras etiologías no neoplásicas (inmunosupresión, infección por VIH) y sería un marcador inespecífico. Otras dermatosis paraneoplásicas en este reporte fueron acroqueratosis paraneoplásica, dermatosis ampollares, eritema multiforme exudativo, eritema figurado y herpes labial necrótico<sup>(23)</sup>.

Existen publicadas a nivel internacional escasas series de casos de dermatosis paraneoplásicas y ninguna en nuestro medio (sólo algunos reportes de casos)<sup>(24,25)</sup>, por lo cual es difícil generalizar estos hallazgos pero permiten hacernos una idea de la forma de las características clínicas y neoplasias asociadas a las dermatosis paraneoplásicas en pacientes peruanos.

Las limitaciones del presente estudio son debidas a la poca muestra debido a la baja frecuencia de casos y la escasez de bibliografía en nuestro medio, motivo por el cual recomendamos la realización de estudios multicéntricos que permitan incrementar el número de pacientes.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Weismann K. Skin disorders as markers of internal disease. *Paraneoplastic dermatoses*. *Ugeskr Laeger*. 2000;162:6834-9.
2. Mori S. Useful cutaneous markers of internal malignancy in the early stage. *Can To Kagaku Ryoho*. 1988;15(4 Pt 2-3):1564-8.
3. Falabella R, y col. Manifestaciones cutáneas de las enfermedades sistémicas. En: *Fundamentos de Medicina: Dermatología*. 5ª ed. Medellín: CIB, 1997;471-8.
4. Cohen PR. Cutaneous paraneoplastic syndromes. *Am Fam Physician*. 1994;50:1273-82.
5. Boyce S, Harper J. Paraneoplastic dermatoses. *Dermatol Clin*. 2002;20:523-32.
6. Penven K, Verneuil L, DompMartin A, Louvet S, Leroy D. An association of paraneoplastic syndromes in a patient. *Ann Dermatol Venerol*. 2002;129:1042-5.
7. Stone SP, Buescher LF. Life-threatening paraneoplastic cutaneous syndromes. *Clinics Dermatol*. 2005;23:301-6.
8. Valdivielso M, Bueno C. Síndromes paraneoplásicos mucocutáneos. *Medicine*. 2002;90:4873-8.
9. Ghul G, Aruabarrena C, Escalante L, Serrano P. Síndromes paraneoplásicos cutáneos. *Semergen*. 2004;30:506-13.
10. Robson KJ, Piette WW. Cutaneous manifestations of systemic diseases. *Med Clin North Am*. 1998;82:1359-70.
11. Unamuno P. Síndromes paraneoplásicos de expresión cutánea. En: *Farreras-Rozman*, editor. *Medicina Interna*. Madrid: Ed. Harcourt SA. 2000;1540-3.
12. Ng PP, Rencic A, Nousari HC. Paraneoplastic pemphigus: a refractory autoimmune mucocutaneous disease. *J Cutan Med Surg*. 2002;6:434-7.
13. Kimyai-Asadi A, Jih MH. Paraneoplastic pemphigus. *Int J Dermatol*. 2001;40:367-72.
14. Wade MS, Black MM. Paraneoplastic pemphigus: a brief update. *Australas J Dermatol*. 2005;46:1-10.
15. Mutasim DF. Autoimmune bullous dermatoses in the elderly: Diagnosis and management. *Drugs Aging*. 2003;20:663-81.
16. Schlesinger T, McCarron K, Camisa C, Anhalt G. Paraneoplastic pemphigus occurring in a patient with B-cell non-Hodgkin's lymphoma. *Cutis*. 1998;61:94-6.
17. Uchiyama T. Human T cell leukemia virus type I (HTLV-I) and human diseases. *Annu Rev Immunol*. 1997;15:15-37.
18. Blas M, Bravo F, et al. Norwegian scabies in Peru: The impact of human T cell lymphotropic virus type I infection. *Am J Trop Med Hyg*. 2005;72:855-7.
19. Tschachler E, Franchini G. Infective dermatitis: a pabulum for human T-lymphotrophic virus type I leukemogenesis? *Arch Dermatol*. 1998;134:487-8.
20. Goncalves DU, Guedes AC, et al. HTLV-I associated infective dermatitis may be an indolent HTLV-I associated lymphoma. *Braz J Infect Dis*. 2000;4:100-2.
21. Hanchard B, LaGrenade L, Carberry C, et al. Childhood infective dermatitis evolving into adult T-cell leukaemia after 17 years. *Lancet*. 1991;338:21-8.
22. Bravo F. Nuevas enfermedades dermatológicas inducidas por virus. *Diagnóstico (Perú)* 2004;43:176-79.
23. Stojanovic S, et al. Clinical and epidemiologic aspects of paraneoplastic dermatoses in hospitalized patients treated at the clinic for dermatologic and venereal diseases in Novi Sad over a 10-year period (1980-90). *Med Pregl*. 1995;48:44-7.
24. Piscoya A, Ríos R, Valdivia J, y col. *Acantosis nigricans maligna*: Reporte de un caso y revisión de la literatura. *Rev Gastroenterol Peru*. 2005;25:101-5.
25. Kumakawa Z, Chávez de Paz P, Galarza C, y col. *Paniculitis pancreática*. *Dermatol Peru*. 2004;14:204-7.