

SIGNOS CUTÁNEOS DE MALIGNIDAD INTERNA

Cutaneous signs of internal malignancy

Félix Gadwyn-Sánchez¹

La piel y las mucosas pueden expresar manifestaciones de malignidad interna principalmente bajo dos formas, como paraneoplasia o como metástasis, por lo que el dermatólogo debe estar familiarizado con este tipo de hallazgos. Como quiera que la piel y mucosas son fácilmente accesibles para los estudios histopatológicos, muchas veces la biopsia de la lesión cutánea o de la mucosa puede definir el diagnóstico.

Para diagnosticar una situación como paraneoplásica existen criterios como los planteadas por Helen O. Curth (Tabla 1). Como se ve el criterio de concurrencia nos señala que hay presentación simultánea de la manifestación paraneoplásica y el del tumor interno, además hay un curso paralelo entre ambos, así si se trata adecuadamente el tumor interno la manifestación paraneoplásica desaparece y si hay recidiva del tumor interno nuevamente se harán presentes los signos de la paraneoplasia. Otro criterio importante es que para una paraneoplasia determinada hay una constancia entre ésta y el tumor interno tanto en su ubicación como en el tipo celular; finalmente hay asociación genética y estadística entre ambas^(1,2).

CLASIFICACIÓN

Las paraneoplasias a su vez se clasifican en formas inflamatorias, tumores secretantes de hormonas y en síndromes hereditarios⁽¹⁻⁴⁾.

FORMAS INFLAMATORIAS

Las más conocidas son: acantosis nigricans, síndrome de Bazex, pénfigo paraneoplásico, eritema gyratum repens, hipertrichosis lanuginosa maligna, Paget mamario, dermatosis neutrofílica.

Tabla 1. Criterios de una paraneoplasia

• Simultaneidad	Presentación
• Paralelismo	Curso clínico
• Constancia	Tipo celular
• Asociación	Genética y estadística

* Modificado de Curth

Acantosis nigricans

Se describe como alteración cutánea hiperpigmentada de aspecto afelpado, ubicada principalmente en grandes pliegues, especialmente axilas y cuello, pero también en otras ubicaciones como las zonas perioral e inguinal, hay una forma infrecuente de ubicación en el dorso de dedos de manos⁽⁵⁾. Existen las formas llamadas benignas asociadas a obesidad o a diabetes resistente a la insulina, y la llamada maligna que es la paraneoplasia que constituye un marcador principalmente de cáncer gástrico y de linfomas. Cuando está presente usualmente la neoplasia ya se encuentra en estado avanzado⁽⁶⁾.

Síndrome de Bazex

Llamada también acroqueratosis paraneoplásica, se señala tres estadios en su presentación:

- Estadio macular eritemato-violáceo principalmente de distribución acral y pobremente definido.
- Estadio de queratodermia localizada, se distribuye sobre las lesiones anteriores
- Estadio de queratodermia generalizada aunque hay un predominio acral

Es un marcador de neoplasias, especialmente de vías aéreas y digestivas superiores (nasal, faríngeo o esofágico)^(1,2,7,8).

Servicio de Dermatología Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins
gadwynsanfe@gmail.com



Pénfigo paraneoplásico

Caracterizado por tener lesiones cutáneas ampollares y también en mucosas, especialmente mucosa oral. Las lesiones cutáneas son polimorfas semejando a los del pénfigo vulgar o a los del eritema multiforme, el compromiso de las mucosas oral y faríngea es constante y muy resistente a los tratamientos; está descrito también el compromiso de otras mucosas. Es un marcador de linfoma no Hodgkin, leucemias y otros tumores internos, como el de Castleman^(1,2,9-11).

Eritema gyratum repens

Es una erupción eritematosa y descamativa de aspecto serpiginoso y veteado semejante al de la madera. No hay un tumor en particular para investigar sino que hay que buscar neoplasia oculta^(1,2,12).

Hipertrichosis lanuginosa maligna

Hay un excesivo crecimiento de pelo sin signos de virilización, inicialmente los pelos son lanuginosos, con el tiempo se vuelven gruesos y ásperos. En situaciones como las que se describe antes de catalogar como una paraneoplasia hay que indagar sobre causas medicamentosas y endocrinopatías. Se describen múltiples neoplasias asociadas^(1,2,13,14).

Enfermedad de Paget mamario

Se caracteriza por una placa eritematosa, descamativa, de aspecto psoriasiforme que rodea al pezón y a la areola mamaria. En esencia es una extensión del carcinoma ductal de la mama^(1,2,15,16).

Dermatosis neutrofílicas

Como paraneoplasias son el pioderma gangrenoso y el síndrome de Sweet.

El pioderma gangrenoso tiene cuatro formas clínicas de las cuales la forma bulosa atípica es la que se relaciona con tumores principalmente del área hematológica, destacando las leucemias, por lo que la evaluación de sangre periférica y la médula ósea son importantes.



Figura 1. Placas eritematosas que caracterizan al síndrome de Sweet

El síndrome de Sweet (Figura 1), además de marcador paraneoplásico, es un marcador parainflamatorio, por lo tanto hay necesidad de hacer la búsqueda respectiva. Los tumores más relacionados son las leucemias, los estados preleucémicos, paraproteinemia A y raramente mieloma múltiple^(1,2,17).

TUMORES SECRETANTES DE HORMONAS

Los más frecuentes son el síndrome carcinoide, el secretante de ACTH y el tumor secretante de glucagón

Síndrome carcinoide

Los tumores que constituyen este síndrome secretan hidroxitriptamina, que es una amina vasoactiva. Los tumores que tienen esta cualidad frecuentemente tienen ubicación gastrointestinal, pulmonar y ovárica. Se caracteriza por la rubefacción y eritema de cabeza y cuello, diarrea, dolor abdominal y espasmo bronquial; cuando hay síntomas cutáneos generalmente ya hay metástasis a hígado^(1,2,18).

Síndrome de hormona adrenocorticotropa (ACTH) exógena

Característicamente hay hiperpigmentación y manifestaciones de Cushing. El tumor que frecuentemente ocasiona este síndrome es el tumor de células pequeñas del pulmón, otros tumores son los del tubo digestivo y tumores glandulares^(1,2,19,20).

Síndrome del glucagonoma

Se caracteriza por tener eritema necrolítico migratorio, lesiones eritematovesiculares circinadas ubicadas principalmente en ingles, queilitis angular y glositis. Otras características del síndrome es la disminución de peso y diabetes de aparición tardía. Hay que plantear diagnóstico diferencial con la dermatitis seborreica, intertrigo candidiásico y acrodermatitis enteropática. En el síndrome de glucagonoma, cuando hay manifestaciones cutáneas ya hay metástasis hepática, en la mayoría de los casos^(1,2,21). La neoplasia característica es un tumor pancreático secretor de glucagón

SÍNDROMES HEREDITARIOS

Los más representativos son la enfermedad de Cowden, síndrome de Gardner, el síndrome de Peutz-Jeghers y el síndrome de Muir-Torre.

La enfermedad de Cowden

También llamada el síndrome del hamartoma múltiple, tiene un patrón hereditario autonómico dominante, los principales hallazgos en la piel son triquilemomas centofaciales múltiples, pápulas queratóticas múltiples en cara, cuello, orejas y manos; en mucosa oral se presentan pápulas a manera de



un empedrado. Dentro de las manifestaciones sistémicas se describen pólipos gastrointestinales, tumores tiroideos, quistes ováricos, enfermedad fibroquística de la mama.

La neoplasia más común es el cáncer de mama, en orden de frecuencia siguen el cáncer de tiroides, el cutáneo, el colónico, el prostático, el de cérvix, el vesical y el hematológico; algunos recomiendan la mastectomía profiláctica debido a la elevada frecuencia de cáncer de mama^(1,2,22).

El síndrome de Gardner

Es de herencia autosómica dominante, su principal característica son los pólipos colónicos, quistes cutáneos y osteomas múltiples. Los quistes cutáneos son del tipo epidermoide y aparecen desde la infancia. Están ubicados principalmente en cara, tronco y cuero cabelludo, en ocasiones los quistes son de tipo desmoide, también hay lipomas, la aparición de los quistes preceden por muchos años a los pólipos colónicos.

Los pólipos colónicos pueden convertirse en adenocarcinomas, por lo que algunos recomiendan la colectomía profiláctica^(1,2,23).

El síndrome de Peutz-Jeghers

La herencia es autosómica dominante, también pueden haber mutaciones espontáneas. Se caracteriza por la presencia de máculas pigmentadas distribuidas en mucosa oral, labios y también en región acral. Una cualidad principal es la presentación de pólipos hamartomatosos en el tracto gastrointestinal^(1,2,24).

El síndrome de Muir-Torre

Es de transmisión autosómica dominante, se caracteriza por presentar tumores sebáceos múltiples incluyendo adenomas, adenocarcinomas y epitelomas. Una importante asociación es con adenocarcinomas colónicos, que no siempre se presenta a pesar de haber múltiples neoplasias cutáneas^(1,2,25).

Se ha reportado casos simultáneos de diferentes paraneoplasias con diferentes tumores en un mismo paciente^(26,27).

Hay entidades que no cumplen totalmente con los criterios de Curth; sin embargo, se resalta su asociación con neoplasias internas⁽¹⁾:

- Tromboflebitis migratoria superficial o síndrome de Trousseau, asociada con el carcinoma de páncreas.
- Paget extramamario en relación al cáncer intestinal o del área genitourinaria.
- Pitiriasis rotunda relacionada con el cáncer hepático.
- Paquidermo-periostosis y cáncer de pulmón.
- Palmas de tripa y cáncer gástrico.
- Queratosis punctata palmoplantar y cáncer de esófago.
- Dermatomiositis con diferentes neoplasias (Figura 2).
- Ictiosis adquirida con linfomas.
- Eritrodermia exfoliativa con linfomas.



Figura 2.
Signo de Gottron
patognomónico de
la dermatomiositis

Igualmente existen un grupo de enfermedades en las cuales su asociación es controversial y otras que han sido abandonadas definitivamente⁽¹⁾, así tenemos:

- La queratosis seborreica eruptiva o signo de Lesser-Trelat como marcador de neoplasia interna.
- Los acrocordones y la poliposis colónica.
- Los angiomas y telangiectasias eruptivas como manifestaciones paraneoplásicas.
- El penfigoide ampollar como marcador de neoplasia interna.
- El queratoacantoma.
- El herpes zoster.
- Reticulohistiocitosis multicéntrica.
- El vitiligo.
- La micosis fungoide.
- La enfermedad de Bowen.

La importancia de reconocer estas situaciones y priorizarlas en cuanto a estudios y evaluaciones, investigando neoplasias asociadas, permite no invertir tiempo ni dinero en su búsqueda así como no generar situaciones de angustia en los pacientes. Como se puede apreciar el rol del especialista en dermatología es importante y trascendental en las instituciones de salud.

Las metástasis cutáneas no son frecuentes; sin embargo, cuando suceden significan un pronóstico muy pobre para los pacientes y a veces pueden ser la primera manifestación de una neoplasia interna. Teóricamente cualquier neoplasia interna puede dar metástasis cutánea, se señala que ésta sucede en 1 a 2% de los pacientes que tienen neoplasia con metástasis. En estudios necrópsicos la incidencia es de 2 a 4% de casos con neoplasia interna^(28,29). Hay publicaciones de series de metástasis cutánea como las de Bronstein y Helwig (1972)⁽³⁰⁾ que señalan que el tumor que más metástasis cutánea produce es el del pulmón y otras como las de Lockingbill (1990)⁽³¹⁾ que reportan como el más frecuente al cáncer de mama (Figura 3).



Figura 3. Cáncer de mama metastásico



Figura 4. Carcinoma vesical con metástasis a pared abdominal

Las vías de las metástasis son la linfática o sanguínea, por contigüidad y la implantación directa por procedimientos quirúrgicos^(32,33). Muchas veces las metástasis cutáneas pueden confundirse con nódulos inocentes como un lipoma por ejemplo. Ante la sospecha de una metástasis cutánea es importante plantear la estrategia de búsqueda del tumor primario y en ocasiones pueda ser que éste no se encuentre. Hay diferentes regiones anatómicas que tienen cierta relación como destinos de metástasis que pueden orientar en la búsqueda del tumor primario, así tenemos a cuero cabelludo metastatizan con frecuencia los tumores de pulmón, mama y riñón; hay un signo denominado alopecia neoplásica que puede caracterizarla. La cara, para los tumores de cavidad oral, pulmón y riñón^(28,29,34). Las que se ubican en el cuello corresponden a los tumores primarios de cavidad oral, pulmón y mama; en espalda y flancos pulmón, melanoma y mama; en el pecho mama, pulmón y melanoma; en abdomen intestino grueso, pulmón, estómago, ovario y mama; en pelvis intestino grueso (Figura 4). En el abdomen es necesario comentar sobre el 'nódulo de la hermana María José' que caracteriza a las metástasis al ombligo de tumores intraabdominales⁽³⁵⁾. En extremidades superiores se ubican las metástasis de melanoma, mama y pulmón; en miembros inferiores melanoma, pulmón y riñón^(28,29,34).

En cuanto a la semiología de las lesiones metastásicas cutáneas, éstas pueden ser generalmente nodulares y subcutáneas, pudiendo simular lesiones benignas como lipomas o quistes cutáneos, pueden tener color cárneo, a veces pueden tener color azulado como sucede con los del melanoma. La llamada alopecia neoplásica en cuero cabelludo puede confundirse con las alopecias cicatriciales, las que corresponden a metástasis de la mama de aspecto inflamatorio corresponden a la forma erisipelatoide; otra es de aspecto de placa con superficie como 'piel de naranja' o 'en coraza' que en oca-

siones adoptan la distribución zosteriforme. También algunas adoptan las formas angiomasos sobre todo las metástasis renales, los coriocarcinomas y los cánceres de pulmón. La ulceración es infrecuente. Tener en cuenta que muchos tumores cutáneos primarios también dan metástasis viscerales como sucede con el melanoma, dermato-fibrosarcoma, el carcinoma sebáceo, el tumor de Merkel, el carcinoma epidermoide, etc.^(28,29).

En lo referente al estudio histopatológico, por supuesto que la piel permite un rápido y fácil abordaje, permitiendo en muchas ocasiones reconocer el origen primario del tumor metastático; sin embargo, a veces esto no sucede, correspondiendo a la situación de tumor metastático sin foco primario conocido a pesar de las diferentes pruebas inmunohistoquímicas actualmente disponibles.

La búsqueda del tumor primario se realizará teniendo en cuenta la frecuencia de los tumores malignos en el medio en relación al sexo y la edad de los pacientes y la frecuencia de los tumores que hacen metástasis cutáneas.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Callen JP. Skin signs of internal malignancy. In: Callen JP, Jorizzo JL, Greer KE, Penneys NS, Piette WW, Zone JJ. *Dermatological signs of internal diseases* 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders Co. 1995:111-121.
2. Callen JP. Signos dermatológicos de las enfermedades sistémicas. En Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini PR. *Dermatología* vol II 1^a. edición. Madrid, Elsevier. 2004:712-15.
3. Poole S, Fenske NA. Cutaneous markers of internal malignancy I. Malignant involvement of the skin and the genodermatoses. *J Am Acad Dermatol*. 1993;28:1-13.
4. Stone SP, Buescher LS. Life-threatening paraneoplastic cutaneous syndromes. *Clin Dermatol*. 2005;23:301-6.
5. Sidhom C, El Euch D, Hammami S, Sargouni A, Mokni M, Ben Osman Dharhi A. Acral acanthosis nigricans a paraneoplastic, about one case. *Tunis Med*. 2004;82:1121-3.
6. Piscocya Rivera A, de los Ríos Semanche R, Valdivia Retamozo J, y col. *Acanthosis nigricans maligna. Reporte de un caso y revisión de la literatura.*



- Rev Gastroenterol Peru. 2005;25:101-5.
7. Valdivielso M, Longo I, Suárez R, Huerta M, Lázaro P. Acrokeratosis paraneoplasica: Bazex syndrome. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2005; 19:340-4.
 8. Viteri A, Muñoz A, Barceló R. Acrokeratosis paraneoplastic (Bazex syndrome) preceding the diagnosis of metastatic squamous cell carcinoma of the oesophagus. *J Am Acad Dermatol*. 2005;52:711-2.
 9. Wang J, Zhu X, Li R, Tu P, Wang R, Zhang L. Paraneoplastic pemphigus associated with Castleman tumor. *Arch Dermatol*. 2005;141:1285-93.
 10. Marzano AV, Vezzoli P, Maritti V, Boneschi V, Caputo R, Berti E. Paraneoplastic pemphigus associated with follicular dendritic cell sarcoma and Castleman disease. *Br J Dermatol*. 2005;153:214-5.
 11. Marzano AV, Gramática A, Cosan E, Terracita M, Berti E. Paraneoplastic pemphigus. A report of two cases associated with chronic B-cell lymphocytic leukaemia. *Br J Dermatol*. 2001;145:127-31.
 12. Loske KD, Ragnunath M, Sunderkotter C, Metz D. Atypical erythema gyratum repens secondary to bronchogenic carcinoma. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2003;1:216-8.
 13. Brinkmann J, Breier B, Goos M. Hypertrichosis lanuginosa acquisita in ulcerative colitis with colon cancer. *Hautarzt*. 1992;43:714-6.
 14. Toyoki Y, Satoh S, Morioka G, Asano M, Nombra K. Rectal cancer associated with acquired hypertrichosis lanuginosa as a possible cutaneous marker of internal malignancy. *J Gastroenterol*. 1998; 33:575-7.
 15. Piekarski J, Kubiak R, Jeziorski A. Clinically silent Paget disease of male nipple. *J Exp Clin Cancer Res*. 2003;22:495-6.
 16. El Idrissi F, Fadli A. Erosive adenomatosis of the nipple. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)*. 2005;34:813-4.
 17. Walling HW, Snipes CJ, Gerami P, Piette WW. The relationship between neutrophilic dermatosis of the dorsal hands and Sweet syndrome: report of 9 cases and comparison to atypical pyoderma gangrenosum. *Arch Dermatol*. 2006;142:57-63.
 18. Craige H, Cohen JB. Symptomatic treatment of idiopathic and rosacea-associated cutaneous flushing with propranolol. *J Am Acad Dermatol*. 2005;53:881-4.
 19. Norton JA. Endocrine tumors of the gastrointestinal tract. Surgical treatment of neuroendocrine metastases. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2005;19:577-83.
 20. Forga I, Anda E, Martínez de Esteban JP. Paraneoplastic hormonal syndromes. *An Sist Sanit Navar*. 2005;28:213-26.
 21. Adams DR, Miller JJ, Seraphin KE. Glucagonoma syndrome. *J Am Acad Dermatol*. 2005;53:690-1.
 22. Lee DA, Grossman ME, Schneiderman P, Celebi JT. Genetics of skin appendage neoplasms and related syndromes. *J Med Genet*. 2005;42:811-9.
 23. Bisgaard MI, Bulow S. Familial adenomatous polyposis (FAP): Genotype correlation to FAP phenotype with osteomas and sebaceous cysts. *Am J Med Genet A*. 2006;140A:200-4.
 24. Jenne DE, Reihmann H, Nezu J. Peutz-Jeghers syndrome is caused by mutations in a novel serine threonine kinase. *Nat Genet* 1998;18:38-43
 25. Ponti G, Ponz de León M. Muir-Torre syndrome. *Lancet Oncol*. 2005; 6: 980-7
 26. Penven K, Verneuil L, Domp Martin A, Louvet S, Leroy D. An association of Paraneoplastic syndromes in a patient. *Ann Dermatol Venereol*. 2002; 129:1042-5.
 27. Roselino AM, Souza CS, Andrade JM, Torne LG, Soares FA, Llorach Velludo FA, Foss NT. Dermatomyositis and acquired ichthyosis as paraneoplastic manifestations of ovarian tumor. *Int J Dermatol*. 1997;36:611-4.
 28. Shreiner DT, Piette WW. Metastatic disease. In: Callen JP, Jorizzo JL, Greer KE, Penneys NS, Piette WW, Zone JJ. *Dermatological signs of internal diseases* 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders Co. 1995:122-8.
 29. Ahmed I. Metástasis cutáneas. En: Bolognia JL, Jorizzo JL, Rapini PR. *Dermatología vol II 1ra*. Edición Madrid: Elsevier 2004:1953-6.
 30. Lookingbill DP, Spangler N, Helm KF. Cutaneous metastases in patients with metastatic carcinoma: a retrospective study of 4020 patients. *J Am Acad Dermatol*. 1993;29:228-36.
 31. Brownstein MH, Helwig EB. Spread of tumor to the skin. *Arch Dermatol*. 1973;107:80-6.
 32. Brodland DG, Zitelli JA. Mechanisms of metastasis. *J Am Acad Dermatol*. 1992; 27:1-8.
 33. Federman DG, Brescia G, Horne M, Kirshner RS. Cutaneous manifestations of malignancy: metastases to the skin are most specific sign of internal cancer. *Postgrad Med*. 2004;115(1). on line.
 34. Ubegni P, Pogliali S, De Santi M, Marsili S, Bilenchi R, Miracco C, Fimiani M. Cutaneous metastases from adenocarcinoma of the rete testis. *J Cutan Pathol*. 2006;33:181-4.
 35. Tomazewska K. Sister Mary Joseph's nodule disclosing an ovarian cancer. *Ginekol Pol*. 2005;76:735-7.