

# Dermatosis paraneoplásicas

## Paraneoplastic Dermatoses

Juana Irma Garza Chapa<sup>1</sup> y Jorge Ocampo Candiani<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Residente de dermatología

<sup>2</sup> Jefe del Departamento de Dermatología

Hospital Universitario Dr. José Eleuterio González, UANL.

### RESUMEN

Las dermatosis paraneoplásicas son un grupo heterogéneo de manifestaciones cutáneas que representan el efecto a distancia que puede ejercer una neoplasia. Ocupan el segundo lugar en frecuencia de los síndromes paraneoplásicos en general. Las dermatosis paraneoplásicas pueden presentarse como el primer signo de malignidad o bien representar una recurrencia de la misma, por lo que su diagnóstico oportuno puede contribuir a una detección temprana de la neoplasia, lo cual se traduce en mejor pronóstico para el paciente. Se han descrito más de 30 dermatosis paraneoplásicas, y la probabilidad de asociarse a una neoplasia maligna puede ser alta, moderada o baja. Las dermatosis que se han asociado en mayor medida con malignidad son la acroqueratosis paraneoplásica, la hipertrichosis lanuginosa adquirida, el eritema gyratum repens y el pénfigo paraneoplásico, que se describen a continuación, además de la ictiosis paraneoplásica.

**PALABRAS CLAVE:** dermatosis paraneoplásicas, síndromes paraneoplásicos, acroqueratosis, hipertrichosis lanuginosa adquirida, eritema gyratum repens, pénfigo paraneoplásico, ictiosis.

### ABSTRACT

Paraneoplastic dermatoses consist of a heterogeneous group of clinical cutaneous manifestations representing the distant effect caused by a malignant neoplasm. They represent the second most common paraneoplastic syndrome. Cutaneous paraneoplastic dermatoses can present as the first sign of malignancy, even years before diagnosis of malignant neoplasm, or they can herald the recurrence. Their correct diagnosis can contribute to achieve early detection of malignancy and thus a better prognosis. More than 30 paraneoplastic dermatoses have been described, and the probability to be associated with a malignancy can be high, intermediate and low. The top dermatoses that have been most associated with malignant neoplasm are: paraneoplastic acrokeratosis, acquired hypertrichosis lanuginosa, eritema gyratum repens and paraneoplastic pemphigus, which are described in this article, as well as paraneoplastic ichthyosis.

**KEYWORDS:** paraneoplastic dermatoses, Cutaneous paraneoplastic syndrome, paraneoplastic acrokeratosis, acquired hypertrichosis lanuginosa, eritema gyratum repens, paraneoplastic pemphigus, paraneoplastic ichthyosis.

### Introducción

La piel desempeña un rol crítico para detectar diversas enfermedades internas, en las que las neoplasias malignas no son la excepción.<sup>1</sup> Ocasionalmente, en ella se puede observar el primer signo de malignidad, ya sea en forma de metástasis, por involucramiento directo de la piel por la neoplasia o bien en forma de síndromes cutáneos paraneoplásicos (SPC), también llamados dermatosis paraneoplásicas (DPN).<sup>1-4</sup> Se estima que aproximadamente

entre 7 y 15% de los pacientes con cáncer presentarán un SPC al inicio de su enfermedad de cualquier tipo, mientras que hasta 50% de los pacientes mostrarán algún síndrome paraneoplásico en el transcurso de su enfermedad.<sup>4</sup>

Las dermatosis paraneoplásicas consisten en un grupo heterogéneo de manifestaciones clínicas que aparecen como manifestación de los efectos a distancia que puede ejercer una neoplasia.<sup>2,5</sup> Hasta ahora se han descrito más de 30 síndromes paraneoplásicos cutáneos (SPC).<sup>4</sup> Los

### CORRESPONDENCIA

Jorge Ocampo Candiani ■ jocampo2000@yahoo.com

Hospital Universitario Dr. José Eleuterio González, UANL, Servicio de Dermatología, Piso 3 del Edificio de Consulta Externa II, Av. Madero y Gonzalitos s/n. Col. Mitras Centro, CP 64460, Monterrey, N.L. Teléfono: (81) 8348 9846

SPC ocupan la segunda manifestación paraneoplásica en frecuencia, y sólo son superados por las enfermedades paraneoplásicas endocrinológicas.<sup>2</sup> La presentación varía ampliamente: desde como signo inicial de una neoplasia desconocida, preceder al diagnóstico de la neoplasia, ocurrir tardíamente en el curso de la enfermedad o constituir el primer signo de recurrencia.<sup>4</sup>

Los criterios para identificar una DPN fueron establecidos por Curth en 1976. Actualmente se conocen criterios mayores y menores, que se describen en la tabla 1.<sup>6</sup> Actualmente basta con que se cumplan los criterios mayores para establecer su diagnóstico.

A la fecha se han descrito más de 30 DPN; sin embargo, la asociación entre DPN y neoplasias malignas no siempre es directa, de manera que las dermatosis paraneoplásicas pueden clasificarse de acuerdo con si tienen una alta, moderada o baja probabilidad de asociarse a una neoplasia maligna. Por su mayor asociación con neoplasias malignas, a continuación se describen la acroqueratosis paraneoplásica, la hipertrichosis lanuginosa adquirida, el eritema gyratum repens y el pénfigo paraneoplásico, además de la ictiosis adquirida.<sup>2,3</sup>

### Acroqueratosis paraneoplásica

La acroqueratosis paraneoplásica o síndrome de Basex (SB) fue descrito por primera vez en 1965 por Basex en un paciente con cáncer del seno piriforme. Hasta ahora en la literatura se han reportado 140 casos, todos ellos en hombres caucásicos y mayores a 40 años. En 100% de los casos se ha asociado con una neoplasia maligna.<sup>7-9</sup>

En general el SB se presenta como lesiones cutáneas psoriasiformes representadas como placas eritemato-violáceas descamativas simétricas de predominio acral, en orejas, nariz, mejillas y partes distales de las extremidades.<sup>8,9</sup> Involucra el lecho ungueal en más de 75% de los casos ocasionando distrofia ungueal, hiperqueratosis subungueal, onicolisis y/o pigmentación amarillenta.<sup>6,9</sup> En la histopatología se puede apreciar hiperqueratosis, paraqueratosis focal, acantosis, necrosis aislada de queratinocitos e infiltrado inflamatorio linfohistiocítico perivascular.<sup>5,7</sup>

Actualmente se desconoce la fisiopatología, pero se sospecha de un mecanismo inmunológico caracterizado por la reacción cruzada entre los anticuerpos contra el tumor y los antígenos en la membrana basal y epidermis. Se han encontrado depósitos de inmunoglobulinas de tipo IgA, IgG, IgM así como de complemento (C3) en la membrana basal. También se ha asociado con una secreción por el tumor de factor transformador de crecimiento, hipovitaminosis y susceptibilidad genética HLA-A3 y HLA B8.<sup>6,9</sup>

**Tabla 1.** Postulados de Curth

- |  |
|--|
| 1. Criterios mayores:  |
| a. Comienzo simultáneo de la neoplasia y la dermatosis   |
| b. Evolución paralela de las dos afecciones  |
| 2. Criterios menores:  |
| a. Asociación estadísticamente significativa de las lesiones cutáneas y el tipo de neoplasia   |
| b. Una malignidad uniforme, es decir, un mismo tipo de tumor debe provocar una misma manifestación cutánea   |
| c. Rareza en el tipo de patología cutánea. Los procesos muy frecuentes quedan eliminados porque su elevada prevalencia puede hacer que sean meramente coincidentes |

Las neoplasias que más se asocian a SB son del tipo carcinoma espinocelular, principalmente del tracto respiratorio y digestivo superior.<sup>8,9</sup> En un estudio realizado por Bologna *et al.* se reportó asociación con las siguientes neoplasias: en 55% de los casos con cáncer de orofaringe y laringe, 17.7% cáncer de pulmón, 16% presentaron cáncer de origen desconocido, 16% esófago, 10.6% próstata y casos aislados de carcinoma de hígado, estómago, timo, útero, vulva y MO. Estos autores también encontraron que en 67% de los casos con SB los hallazgos cutáneos precedieron al diagnóstico de malignidad en un promedio de 11 meses.<sup>8</sup>

Es importante hacer el diagnóstico diferencial con la psoriasis de inicio tardío, eccema recalcitrante, micosis fungoide e infecciones micóticas. El tratamiento para estos pacientes consiste en tratar neoplasia de base, presentando mejoría de la dermatosis en 90-95% de los casos.<sup>1,7</sup> Se han reportado algunos casos de pacientes tratados con esteroides tópicos y sistémicos, etretinato, ácido salicílico, análogos de la vitamina D tópicos y PUVA con resultados variables.<sup>8,9</sup> Su reaparición indica recurrencia de la neoplasia.<sup>7</sup>

### Hipertrichosis lanuginosa adquirida

La hipertrichosis lanuginosa adquirida (HLA) fue descrita por primera vez en 1865 en una paciente con cáncer de mama.<sup>10,11</sup> Existen alrededor de 60 casos descritos en la literatura, en los que predominan mujeres entre 40 y 70 años y tiene una alta asociación con malignidad.<sup>3,6</sup>

Se caracteriza por un desarrollo abrupto de lanugo, que consiste en pelos delgados, no pigmentados, de predominio en la cara, la nariz y las orejas, pero pueden extenderse hacia el tronco, las axilas y las extremidades (figura 1). No se presenta en palmas, plantas y genitales.<sup>10</sup> Se asocia con otras alteraciones como estomatitis, glositis, hipertrofia de lengua y alteraciones del gusto,<sup>7</sup> además



Figura 1. Hipertricosis lanuginosa adquirida.

de síntomas generales como pérdida de peso, diarrea y adenopatías.<sup>3,4</sup> La histología se caracteriza por pelos pequeños implantados horizontalmente o de forma paralela a la epidermis. Los folículos se encuentran rodeados de pequeños mantos que representan conductos sebáceos inmaduros.<sup>5</sup> La fisiopatología es desconocida, pero se ha encontrado asociación con un factor de crecimiento secretado por el tumor.<sup>3,4,6</sup>

Usualmente esta DPN aparece tardíamente, cuando el tumor ya es metastásico, pero existen reportes de que puede aparecer hasta dos años y medio antes del diagnóstico de la neoplasia o hasta cinco años después.<sup>3,7</sup> Se considera un indicador de mal pronóstico, y se da una supervivencia de tres años después del diagnóstico.<sup>3</sup> En mujeres se asocia con neoplasias de colon, pulmón y mama, mientras que en hombres se relaciona con neoplasias de pulmón y colon.<sup>11</sup> Se han reportado casos aislados de otras neoplasias de útero, vesícula biliar y páncreas.<sup>5,6,11</sup> El diagnóstico diferencial de HLA paraneoplásica se debe realizar con el hirsutismo, la hipertricosis por medicamentos o la asociada a enfermedades sistémicas. El tratamiento consiste en la electrólisis, depilación o rasurado.<sup>3,6</sup>

### Eritema *gyratum repens*

Gammel lo describió en 1952 en una paciente con cáncer de mama metastásico. Está muy asociado con malignidad en más de 80% de los casos.<sup>3,7,12</sup> Tiende a afectar mayormente a hombres en relación 2:1, con una edad promedio de 63 años.<sup>7</sup>

Se caracteriza por lesiones máculo-eritematosas concéntricas sobreelevadas, separadas por áreas de piel sana, en forma de bandas, acompañadas de fenómenos descamativos, que se van desplazando hasta 1 cm por día.<sup>3,10,13</sup>

Afectan sobre todo el tronco, pero también pueden aparecer en la piel en toda su extensión, aunque nunca en palmas y plantas. Son típicamente pruriginosas.<sup>12</sup> En la histopatología se observan hiperqueratosis leve a moderada, paraqueratosis, espongiosis e infiltrado linfocítico perivascular.<sup>5,12</sup> El mecanismo fisiopatológico es desconocido, sin embargo, se sospecha de un mecanismo inmunológico por una reacción cruzada con antígenos de la membrana basal y la epidermis.<sup>12</sup> Existen reportes de depósitos granulares de IgG y C3 encontrados en la membrana basal, pero éstos resultados no han sido hallazgos constantes.<sup>12</sup>

Los síntomas cutáneos pueden preceder, acompañar o presentarse después de haber diagnosticado la neoplasia. En una revisión de casos se encontró que en 80% el eritema precedió el diagnóstico de cáncer en un promedio de nueve meses, y 84% estaban asociados a malignidad.<sup>1</sup> Solamente se ha reportado en caucásicos. Se asocia con cáncer broncogénico en 32% de los casos, esófago 8%, mama 6% y primario desconocido 6%. También se ha informado su asociación con cáncer cervicouterino, gástrico, de vejiga, próstata y el mieloma múltiple, entre otros.<sup>3,6,12</sup>

El EGR se debe diferenciar del eritema anular centrífugo y del eritema crónico migratorio; existe una variedad de EGR benigno asociado con tuberculosis, calcinosis y síndrome de CREST. Sin embargo, todos aquellos pacientes que desarrollen el cuadro eruptivo deben asumirse como una neoplasia subyacente y realizar un chequeo exhaustivo.<sup>3,5,12</sup>

De acuerdo con informes de casos, en general la resección de la neoplasia produce la resolución completa en un lapso de seis semanas. En ciertos casos se han usado esteroides sistémicos o tópicos, teniendo éxito limitado; también se ha utilizado vitamina A, azatioprina y antihistamínicos.<sup>3,7,12</sup>

### Pénfigo paraneoplásico

El pénfigo paraneoplásico (PP) es una entidad relativamente nueva que responde a la definición de dermatosis paraneoplásica, fue descrito en 1990 por Anhalt *et al.*<sup>14,15</sup> Se ha encontrado sobre todo en hombres de 45 a 70 años. En dos tercios de los casos la neoplasia se identificó antes de la aparición de la dermatosis.<sup>15</sup>

Se caracteriza por una erupción mucocutánea polimorfa, con afección de la mucosa oral en 100% de los pacientes, siendo éste el primer signo en aparecer en casi la mitad de los casos.<sup>15,16</sup> Las lesiones cutáneas pueden presentarse de manera polimorfa y se han descrito cinco variantes clínicas de presentación: tipo pénfigo vulgar, tipo eritema multiforme, tipo penfigoide ampollosa, tipo enfermedad de injerto contra huésped y tipo liquen pla-

no.<sup>16-19</sup> Estos patrones morfológicos de afección cutánea pueden presentarse de manera concomitante en el mismo paciente o cambiar durante el curso de la enfermedad<sup>17</sup> (figura 2).

Usualmente la localización de las lesiones es en tronco y extremidades proximales, también es frecuente la afectación palmo-plantar y la parioniquia o perionixis. La conjuntiva puede verse afectada en dos terceras partes de

los pacientes, así como el área genital, además de presentar afección de mucosa esofágica, nasofaríngea, vaginal, labial y perianal.<sup>15,19</sup> Anhalt *et al.* describieron los primeros criterios diagnósticos que posteriormente fueron revisados por Camisa y Helm, quienes los dividieron en mayores y menores (tabla 2); para realizar el diagnóstico de PP se requiere de los tres criterios mayores o de dos mayores y dos menores.<sup>14,20</sup>

Se cataloga como un proceso autoinmune que involucra respuesta humoral y celular, mediado por autoanticuerpos de tipo IgG dirigidos contra moléculas de adhesión celular de la epidermis, que ocasionan apoptosis de las células basales lo que a su vez provoca hendiduras epiteliales. Se cree que los anticuerpos son dirigidos contra el tumor y manifiestan reactividad cruzada contra varias proteínas epidérmicas.<sup>19</sup> El marcador serológico clave es la presencia de anticuerpos antiplakina: periplakina, envoplakina, desmoplakina I y desmogleína I principalmente.<sup>5,15</sup> también se encuentran anticuerpos dirigidos contra desmogleína 3 y 1, los cuales se cree que juegan un rol en las etapas iniciales del desarrollo del pénfigo paraneoplásico.<sup>16</sup> Sin embargo no es exclusivo de la piel, ya que también se han identificado depósitos de autoanticuerpos en otros tejidos y epitelios, por ejemplo en epitelio de vías aéreas superiores, riñón, vejiga urinaria, músculo liso y estriado.<sup>16,19</sup>

Se asocia principalmente con neoplasias hematológicas; en una revisión de 163 casos de pacientes con pénfigo paraneoplásico realizada por Kaplan *et al.*, la gran mayoría (84%) de los casos correspondieron a neoplasias o desórdenes hematológicos, como linfoma no Hodgkin (38.6%) y leucemia linfocítica crónica (18.4%), también con enfermedad de Castleman (18.4%), macroglobulinemia de Waldenström (6%) y timoma (6 por ciento).<sup>17</sup>



Figura 2. Pénfigo paraneoplásico

Tabla 2. Criterios diagnósticos de pénfigo paraneoplásico

1. Criterios mayores:
a. Erupción cutánea polimorfa
b. Neoplasia interna concurrente
c. Anticuerpos séricos con un patrón de inmunoprecipitación específico
2. Criterios menores:
a. Evidencia histológica de acantolisis
b. IF directa demostrando depósitos intracelulares y en membrana basal
c. IF indirecta positiva en epitelio vesical de rata
*Diagnóstico: 3 criterios mayores o 2 mayores más 2 menores Tomado de Ehrst <i>et al.</i> <i>Curr Prob in Surg</i> 2010; 47(5):384-445.



En cuanto a su relación con neoplasias no hematológicas, éstas representaron 16% de los casos, entre ellos se encontraron los carcinomas de origen epitelial en 8.6% de los casos, seguidos por los sarcomas de origen mesenquimatoso (6%) y se encontró un caso relacionado con melanoma maligno.<sup>17</sup> Los casos de carcinomas fueron sobre todo adenocarcinomas, algunos espinocarcinomas y un carcinoma broncogénico, mientras que los casos de sarcomas fueron dados por leiomiomasarcoma, liposarcoma, tumor maligno de la vaina nerviosa, sarcoma poco diferenciado, sarcoma de células reticulares, sarcoma de células dendríticas y tumor inflamatorio miofibroblástico. En niños y adolescentes se asocia, en primer lugar, con enfermedad de Castleman.<sup>15,17</sup>

En cuanto a la histopatología, es variable dependiendo del espectro de presentación clínica, pero existen algunos hallazgos característicos como acantolisis, formación de ampollas intraepidérmicas y dermatitis de interfaz, además de hendiduras con queratinocitos necróticos dispersos.<sup>15,16</sup> En la inmunofluorescencia directa de la piel y mucosas perilesional se pueden observar tres patrones de presentación: lineal de IgG y C3 a lo largo de la unión dermoepidérmica (tipo pénfigoide), con depósitos intercelulares de IgG y C3 (tipo pénfigo) o una combinación de ellos.<sup>5,15,21</sup> En la IF indirecta el suero del paciente reacciona con epitelio simple, transicional y columnar, además de con epitelio estratificado escamoso.<sup>21</sup> En la inmunoprecipitación los anticuerpos reaccionan con proteínas intracelulares de la familia de genes de plakinas, entre ellas se encuentran la plectina (>400 kD), la desmoplakina I (250 kD), el antígeno del pénfigoide ampolloso I (230 kD), envoplakina, desmoplakina II (210 kD), periplakina (190 kD) y un polipéptido no identificado de 170 kD. También se han reportado autoanticuerpos contra la desmogleína 3 y I.<sup>19</sup>

De entre los hallazgos anteriores, la asociación con una neoplasia linfóide la IF indirecta positiva en vejiga de rata y la detección de envoplakina (210 kD) y/o periplakina (190 kD) en la inmunoprecipitación son los más sensibles y específicos para el diagnóstico de pénfigo paraneoplásico.<sup>16</sup>

En el diagnóstico diferencial se deben descartar el pénfigo vulgar, pénfigo foliáceo, eritema multiforme, necrolisis epidérmica tóxica y el síndrome de Stevens-Johnson.<sup>22</sup>

El manejo aún no está bien establecido, pero en general se inicia con el tratamiento de la neoplasia subyacente y con corticoesteroides sistémicos en dosis altas, aunque típicamente es refractario a tratamiento, sobre todo las lesiones orales.<sup>13,16</sup> Otros tratamientos que se han utilizado se basan en la combinación de dosis elevadas de prednisona y otros inmunosupresores, como ciclosporina, ciclo-

fosfamida o azatioprina, induciendo resultados variables. También es posible usar inmunoglobulina IV, y son prometedoras nuevas drogas con blanco en linfocitos B y T, entre ellas rituximab, daclizumab y alemtuzumab.<sup>13,15,16</sup>

Esta afección se considera un indicador de mal pronóstico, ya que 90% de los pacientes morirán en los dos años posteriores al diagnóstico, generalmente por sobreinfecciones e insuficiencia respiratoria secundaria a bronquiolititis obliterante.<sup>4,16</sup>

Debido a sus características que lo diferencian del pénfigo vulgar y del pénfigo foliáceo, así como su diverso espectro de presentación clínico-patológica, Nguyen *et al.* proponen el término “síndrome autoinmune multiorgánico paraneoplásico” para englobar y describir de una mejor manera esta enfermedad.<sup>19</sup>

### Xantogranuloma necrobiótico

El xantogranuloma necrobiótico (XGN) fue descrito en 1980 por Kossard y Winkelmann; actualmente se reportan 110 casos en la literatura. La presentación clínica corresponde a un infiltrado de histiocitos, caracterizado por múltiples pápulas induradas rojo-amarillentas y nódulos subcutáneos, que pueden coalescer para formar grandes placas que tienden a ulcerarse.<sup>3,4,6</sup> Las lesiones se ubican principalmente en la región periorbitaria, párpados y cara. También se puede presentar en tronco y extremidades de forma simétrica, en especial en cicatrices (figura 3). En su forma periocular comúnmente se acompaña de proptosis, blefaroptosis, escleritis, queratitis o restricción de movilidad ocular. Además de los infiltrados cutáneos, se han descrito casos de pacientes con involucramiento sistémico con granulomas en vías respiratorias o corazón.<sup>6</sup>

La histopatología se caracteriza por un infiltrado de granulomas linfohistiocíticos con necrobiosis, hendiduras de colesterol características y focos granulomatosos compuestos por histiocitos, células espumosas y células gigantes multinucleadas.<sup>5</sup> Su etiología es desconocida, sin embargo se ha planteado la hipótesis de un fenómeno reactivo. Un reporte reciente sugiere una posible causa infecciosa, ya que se detectaron espiroquetas (*Borrelia spp.*) en lesiones de XGN, aunque su relación no es clara.<sup>6</sup> El 80% de los pacientes tiene gammapatía monoclonal IgG-kappa, pudiendo ocurrir transformación a mieloma múltiple, síndrome mielodisplásico u otros trastornos linfoproliferativos, los cuales es posible que aparezcan varios años antes o después del desarrollo de la dermatosis, por lo que estos pacientes deben tener un seguimiento estrecho. La mayoría de los pacientes tiene buen pronóstico.<sup>3,5,6</sup>

El tratamiento se basa en prednisona oral y clorambucil, aunque otras alternativas son los agentes alquilantes,



Figura 3. Xantogranuloma necrobiótico.



Figura 4. Ictiosis paraneoplásica.

melfalán, ciclofosfamida, talidomida, interferón y radioterapia. Algunos pacientes han mostrado mejoría e incluso curación después de ser sometidos a trasplante autólogo de células madre. El tratamiento quirúrgico reporta una alta tasa de recurrencia, de hasta 42%, y el desarrollo de lesiones más grandes en el área de cicatriz. A pesar del tratamiento de la discrasia sanguínea subyacente, las lesiones del XGN pueden persistir o incluso empeorar.<sup>3,6</sup>

### Ictiosis paraneoplásica

La ictiosis paraneoplásica es una ictiosis adquirida, que consiste en una alteración de la queratinización, no hereditaria.<sup>13</sup> Clínicamente se presenta con xerosis cutánea y múltiples escamas en forma de escama de pescado, que varían en tamaño desde 1 mm hasta mayores de 1 cm, y coloración diversa que puede ir desde el blanco, al gris o café y pueden ser pruriginosas.<sup>7,23</sup> Afecta predominantemente regiones extensoras de las extremidades, en especial las inferiores y el tronco<sup>23,24</sup> (figura 4).

Habitualmente se presenta en adultos mayores, y su aparición se relaciona con el desarrollo de alguna enfer-

medad sistémica subyacente, además de asociarse con neoplasias internas, también se puede relacionar con desórdenes metabólicos, endocrinos, autoinmunes, infecciosos, nutricionales y renales, por ejemplo: mala nutrición, hipotiroidismo, sarcoidosis, lepra y estados inmunocomprometidos, incluso después del uso de ciertos medicamentos.<sup>7,23</sup> En el caso de neoplasias malignas, la relación temporal entre la aparición de la dermatosis y la malignidad es desconocida, pudiendo preceder el diagnóstico de malignidad desde tres semanas hasta diez años.<sup>25</sup>

Tiende a afectar más a los hombres, sin alguna preferencia racial o étnica. Puede ocurrir de manera sincrónica con otros síndromes paraneoplásicos, como dermatomiositis, eritema gyratum repens y síndrome de Bazex.<sup>7</sup>

La ictiosis adquirida paraneoplásica se asocia a linfoma de Hodgkin (LH) hasta en 70% de los casos, sin embargo, también se ha documentado su relación con diversas enfermedades linfoproliferativas, como mieloma múltiple y linfoma de células T; los tumores de órganos sólidos (mama, pulmón, ovario, cérvix e hígado) se asocian con menor frecuencia.<sup>3,23,24</sup> La fisiopatología es desconocida,

sin embargo, en los casos asociada a LH, se puede deber a absorción disminuida de vitamina A.<sup>3</sup> Por otro lado, se ha sugerido que el factor transformador de crecimiento alfa, secretado por células tumorales, pudiera estar implicado en su patogénesis.<sup>23</sup>

En la histopatología se observa hiperortoqueratosis compacta o laminar, acantosis moderada y adelgazamiento o ausencia de la capa granular, sin infiltrado inflamatorio en la dermis.<sup>23</sup>

El tratamiento se debe enfocar a tratar la malignidad de base, ya que la dermatosis mejora con el tratamiento de la neoplasia. Se recomienda el uso de hidratantes y emolientes cutáneos, así como la remoción de la escama mediante el uso de queratolíticos, como ácido salicílico, alfa-hidroxiácidos o urea.<sup>7,23</sup>

## Conclusiones

Es importante el reconocimiento y diagnóstico de las dermatosis paraneoplásicas, ya que pueden ser el primer signo de la presencia de neoplasias malignas ocultas, brindando oportunidades a los médicos para realizar un diagnóstico temprano y de esta manera ofrecer un tratamiento oportuno. Si bien no son dermatosis comunes, no deben pasarse por alto y deben buscarse intencionalmente en aquellos pacientes en los que se sospeche la presencia de una neoplasia oculta, e incluso en los pacientes con diagnóstico ya establecido de malignidad, debido a que pueden manifestarse como el primer signo de recurrencia e incluso pueden tener utilidad como marcadores pronósticos de la evolución de la neoplasia.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Abreu Vélez, AM. y Howard, MS., "Diagnosis and treatment of cutaneous paraneoplastic disorders", *Dermatol Ther*, 2010, 23 (6): 662-675. PubMed PMID: 21054710.
2. Rivera Martínez, AA., "Dermatosis paraneoplásicas. Revisión de la bibliografía", en López Hernández, MA. (ed.), México, Med Int Mex, 2011: 586-595.
3. Pipkin, CA. y Lio, PA., "Cutaneous manifestations of internal malignancies: an overview", *Dermatol Clin*, 2008, 26 (1): 1-15, vii. PubMed PMID: 18023767.
4. Weiss, P. y O'Rourke, ME., "Cutaneous paraneoplastic syndromes", *Clin J Oncol Nurs*, 2000, 4 (6): 257-262. PubMed PMID: 11899323.
5. Ivan, D., "Histopathology of inflammatory skin disease in oncological patients", en Prieto, V.G. (ed.), *Diagnostic histopathology*, 2007: 203-212.
6. Ehrst, B.D., Minzer-Conzetti, K., Swerdlin, A. y Devere, T.S., "Cutaneous manifestations of internal malignancy", *Curr Probl Surg*, 2010, 47 (5): 384-445. PubMed PMID: 20363406.
7. Ramos-E-Silva, M., Carvalho, J.C. y Carneiro, S.C., "Cutaneous paraneoplasia", *Clin Dermatol*, 2011, 29 (5): 541-547. PubMed PMID: 21855730.
8. Bologna, J.L., Brewer, Y.P. y Cooper, D.L., "Bazex syndrome (acro-keratosis paraneoplastic). An analytic review", *Medicine*, 1991, 70 (4): 269-280. PubMed PMID: 2067411.
9. Valdivielso, M., Longo, I., Suárez, R., Huerta, M. y Lázaro, P., "Acrokeratosis paraneoplastic: Bazex syndrome", *J Eur Acad Dermatol Venerol*, 2005, 19 (3): 340-344. PubMed PMID: 15857461.
10. Levine, D., Miller, S., Al-Dawsari, N., Barak, O. y Gottlieb, AB., "Paraneoplastic dermatoses associated with gynecologic and breast malignancies", *Obstet Gynecol Surv*, 2010, 65 (7): 455-461. PubMed PMID: 20723267.
11. Dourmishev, LA. y Draganov, P.V., "Paraneoplastic dermatological manifestation of gastrointestinal malignancies", *World J Gastroenterol*, 2009, 15 (35): 4372-4379. PubMed PMID: 19764087. PMCID: PMC2747056.
12. Eubanks, L.E., McBurney, E. y Reed, R., "Erythema gyratum repens", *Am J Med Sci*, 2001, 321 (5): 302-305. PubMed PMID: 11370793.
13. Kley, C.E., Lai-Cheong, J.E. y Bell, H.K., "Cutaneous manifestations of internal malignancy: diagnosis and management", *Am J Clin Dermatol*, 2006, 7 (2): 71-84. PubMed PMID: 16605288.
14. Anhalt, G.J., Kim, S.C., Stanley, J.R., Korman, N.J., Jabs, D.A., Kory, M. et al., "Paraneoplastic pemphigus. An autoimmune mucocutaneous disease associated with neoplasia", *N Engl J Med*, 1990, 323 (25): 1729-1735. PubMed PMID: 2247105.
15. Zhu, X. y Zhang, B., "Paraneoplastic pemphigus", *J Dermatol*, 2007, 34 (8): 503-511. PubMed PMID: 17683379.
16. Cho, Y.-T., Kao, J.-T., Chen, H.-J., Wang, L.-F. y Chu, C.-Y., "Paraneoplastic pemphigus: a retrospective case series in a referral center in northern Taiwan", *Dermatologica Sinica*, 2014, 32 (1): 1-6.
17. Kaplan, I., Hodak, E., Ackerman, L., Mimouni, D., Anhalt, G.J. y Calderón, S., "Neoplasms associated with paraneoplastic pemphigus: a review with emphasis on non-hematologic malignancy and oral mucosal manifestations", *Oral Oncol*, 2004, 40 (6): 553-562. PubMed PMID: 15063382.
18. Rueda Cadena, X. y Palma, L.F., "Pénfigo paraneoplásico", *Rev Asoc Col Dermatol*, 2008, 16 (1): 42-44.
19. Nguyen, V.T., Ndoye, A., Bassler, K.D., Shultz, L.D., Shields, M.C., Ruben, B.S. et al., "Classification, clinical manifestations and immunopathological mechanisms of the epithelial variant of paraneoplastic autoimmune multiorgan syndrome: a reappraisal of paraneoplastic pemphigus", *Arch Dermatol*, 2001, 137 (2): 193-206. PubMed PMID: 11176692.
20. Camisa, C. y Helm, T.N., "Paraneoplastic pemphigus is a distinct neoplasia-induced autoimmune disease", *Arch Dermatol*, 1993, 129 (7): 883-886. PubMed PMID: 8323311.
21. Lee, S.E. y Kim, S.C., "Paraneoplastic pemphigus", *Dermatologica Sinica*, 2010, 28 (1): 1-14. PubMed PMID: WOS:000276114100001.
22. Zapata, K.Z. y Ramírez, A.F., "Manifestaciones cutáneas de las neoplasias malignas", *Rev Asoc Col Dermatol*, 2009, 17 (2): 109-120.
23. Patel, N., Spencer, L.A., English, J.C. y Zirwas, M.J., "Acquired ichthyosis", *J Am Acad Dermatol*, 2006, 55 (4): 647-656. PubMed PMID: 17010746.
24. Moore, R.L. y Devere, T.S., "Epidermal manifestations of internal malignancy", *Dermatol Clin*, 2008, 26 (1): 17-29, vii. PubMed PMID: 18023768.
25. Song, Y.J., Wu, Y.F. y Fan, T., "Dermatosis as the initial manifestation of malignant breast tumors: retrospective analysis of 4 cases", *Breast Care*, 2010, 5 (3): 174-176. PubMed PMID: 21049066, PMCID: PMC2931057.

Conteste correctamente todos los cuestionarios que se publicarán en DCMQ y obtendrá 2 puntos de validez para la recertificación del Consejo Mexicano de Dermatología. Envíe todas sus respuestas juntas antes del **31 de enero de 2016** a la dirección de la revista: Medipiel Servicios Administrativos, SC; Aniceto Ortega 822, Col. Del Valle, Delegación Benito Juárez, CP 03100, México DF, Tel. 5659-9416, Tel/Fax 5575-5171.

**Incluya su correo electrónico para recibir la constancia.**

1. Dermatitis paraneoplásica que se presenta en forma de placas eritematovioláceas descamativas de predominio acral y con afección ungueal (hiperqueratosis, onicolisis).
  - a) Eritema *gyratum repens*
  - b) Pénfigo paraneoplásico
  - c) Síndrome de Bazex
  - d) Xantogranuloma necrobiótico
2. Tipo de neoplasia que con mayor frecuencia se asocia al síndrome de Bazex.
  - a) Carcinoma basocelular
  - b) Carcinoma de ovario
  - c) Linfomas y neoplasias hematológicas
  - d) Carcinoma espinocelular vías aéreas
3. Dermatitis paraneoplásica que consiste en el desarrollo abrupto de lanugo de predomino en cara, nariz y orejas.
  - a) Síndrome de Bazex
  - b) Hirsutismo paraneoplásico
  - c) Síndrome de Birt-Hogg-Dubé
  - d) Hipertrichosis lanuginosa adquirida
4. Principales neoplasias asociadas con hipertrichosis lanuginosa adquirida.
  - a) Colon, pulmón y mama
  - b) Linfomas y leucemias
  - c) Hepatocarcinoma y carcinoma de ovario
  - d) Melanoma y carcinoma basocelular
5. Eritema figurado que se asocia a malignidad, caracterizado por placas eritematoescamosas en forma de banda, que se desplazan hasta 1 cm/día. Fue descrito por Gammel en 1952.
  - a) Eritema anular centrífugo
  - b) Eritema crónico migratorio
  - c) Erytema *gyratum repens*
  - d) Eritema marginado
6. Neoplasia con mayor asociación con el *erytema gyratum repens*.
  - a) Vejiga
  - b) Carcinoma broncogénico
  - c) Mieloma múltiple
  - d) Mama
7. Marcador serológico clave en el diagnóstico de pénfigo paraneoplásico.
  - a) Anticuerpos contra desmogleína 1
  - b) Anticuerpos contra desmogleína 3
  - c) Anticuerpos contra plakinas
  - d) Anticuerpos contra filagrinas
8. Tipo de neoplasias con las que se asocia principalmente el pénfigo paraneoplásico.
  - a) Hematológicas
  - b) Sistema genitourinario
  - c) Sistema digestivo
  - d) Neuroendocrino
9. Esta dermatosis paraneoplásica se caracteriza por un infiltrado granulomatoso linfocítico con necrobiosis y hendiduras de colesterol, que clínicamente se presenta con placas rojo-amarillentas de distribución periocular, en tronco y extremidades. Se asocia comúnmente con gammapatía monoclonal.
  - a) Signo de Leser-Trélat
  - b) Pénfigo paraneoplásico
  - c) Síndrome de Bazex
  - d) Xantogranuloma necrobiótico
10. La ictiosis paraneoplásica se asocia principalmente a:
  - a) Linfoma de Hodgkin
  - b) Mieloma múltiple
  - c) Cáncer de mama
  - d) Melanoma