

Signos cutáneos en enfermedades pancreáticas

Cutaneous signs in pancreatic diseases

JM^a Mir Bonafé, J. Cañueto Álvarez, L. Sáez Martín, M^aR Perelló Alzamora, E. Fernández López, P. de Unamuno Pérez

Servicio de Dermatología. Hospital Universitario de Salamanca. Salamanca. España.

Correspondencia:

Pablo de Unamuno Pérez
Servicio de Dermatología.
Hospital Universitario de Salamanca
Paseo de San Vicente, 58-182
37007 Salamanca. España
e-mail: rubinaalves@gmail.com

Resumen

Las manifestaciones cutáneas pueden preceder a las digestivas en un 20-40% de los pacientes con enfermedades pancreáticas, lo que justifica la importancia del conocimiento de los signos cutáneos asociados a estas entidades para realizar un diagnóstico precoz. A continuación se presenta una revisión de los signos cutáneos directos e indirectos relacionados con patología pancreática, tanto inflamatoria como tumoral. En la primera, se han incluido la pancreatitis y los signos hemorrágicos asociados a pancreatitis. Entre los procesos relacionados con el carcinoma pancreático se presta atención al síndrome de Trousseau, al síndrome de Peutz-Jeghers, al melanoma múltiple familiar atípico y a la fascitis paraneoplásica. Se explica también el síndrome del glucagonoma, dada su elevado número de complicaciones dermatológicas.

(JM^a Mir Bonafé, J. Cañueto Álvarez, L. Sáez Martín, M^aR Perelló Alzamora, E. Fernández López, P. de Unamuno Pérez. Signos cutáneos en enfermedades pancreáticas. Med Cutan Iber Lat Am 2011;39(2):41-49)

Palabras clave: Páncreas, piel, pancreatitis, signo de Cullen, Melanoma, glucagonoma.

Summary

Cutaneous manifestations can precede appear before the gastroenterological features in about 20 to 40% of patients with pancreatic disorders, which highlights the importance of knowing those skin signs associated with pancreatic disease in order to establish an early diagnosis. A Next, a review on direct and indirect cutaneous signs related to pancreatic disease is explained reviewed, in both inflammatory and tumoral conditions. Concerning inflammatory pancreatic conditions, panniculitis and hemorrhagic signs associated to pancreatitis are reviewed considered as well as . Among skin conditions associated to pancreatic cancer, Trousseau syndrome, Peutz-Jeghers syndrome, multiple familial melanoma and paraneoplastic fasciitis. are explained. Also, glucagonoma syndrome is reviewed as skin signs are very common in this entity.

Key words: Pancreas, skin, panniculitis, Cullen's sign, melanoma, glucagonoma.

El papel del médico en las enfermedades pancreáticas es cada vez más importante, ya que constituyen una causa muy frecuente de consulta hospitalaria. El pronóstico y las posibilidades de curación dependen en gran parte del diagnóstico precoz del cuadro[1]. Es interesante que las manifestaciones cutáneas representan la clínica inicial entre el 20 y el 40% de los pacientes, según las series, lo que destaca la importancia del dermatólogo en el diagnóstico[2, 3].

A continuación se revisan las alteraciones cutáneas vinculadas a enfermedades pancreáticas de forma más característica. Enfermedades como la pancreatitis, el carcinoma de páncreas o el glucagonoma serán descritas a continuación desde el punto de vista cutáneo. Entre ellas, la primera es la que tiene efectos sobre la piel de forma más frecuente, de modo que es conveniente prestarle especial atención.

Signos cutáneos en pancreatitis

Paniculitis pancreática

Aparece aproximadamente en el 2-3% de pacientes con enfermedad pancreática[2, 4]. Se asocia sobre todo a pancreatitis aguda y crónica[5], aunque con una frecuencia menor se ha descrito asociado a páncreas *divisum*, carcinoma pancreático, pseudoquiste, alteraciones vasculares pancreáticas[2, 6] y síndrome hematofagocítico en pacientes con VIH[7]. Es más frecuente en hombres que en mujeres[8] y es en general raro en niños.

Las enzimas pancreáticas (amilasa y sobre todo lipasa) que alcanzan el flujo sanguíneo parecen las responsables directas de la necrosis grasa subcutánea[2, 4]. Tras la lesión de las células endoteliales de los vasos sanguíneos[9], se permite el paso de las enzimas desde el torrente sanguíneo hasta los lóbulos y, finalmente, la necrosis de los adipocitos[10]. Apoya esta hipótesis la demostración de lipasa pancreática mediante técnicas de inmunohistoquímica dentro de los adipocitos necróticos[2, 4].

Se han documentado casos de paniculitis pancreática en ausencia de clínica abdominal y con niveles de enzimas pancreáticas normales[11, 12]. Según un estudio realizado por Dalh et al., sobre 11 pacientes, 5 presentaron clínica cutánea previa entre 2 y hasta 28 semanas antes que la pancreática[10]. De ello se deduce que puede haber otros factores implicados[11] como la estasis vascular y el daño vascular secundario[10] o los agentes oxidantes y los radicales libres.

Clínicamente se puede observar la presencia de nódulos eritematosos que pueden ulcerarse espontáneamente y exudar un material oleoso amarillento, pardo o marrón, que corresponde a la licuefacción de los adipocitos por las enzimas lipolíticas[2] (Figura 1). Los nódulos se caracterizan por tener una consistencia dura y pueden ser dolorosos[10]. Se localizan con frecuencia en los segmentos más distales de los miembros inferiores, predominantemente en región pretibial[13]. También pueden presentarse en muslos, glúteos, brazos y abdomen[8]. Más raramente puede verse afectada la médula ósea[14] u originarse infiltrados pulmonares[4], trombosis mesentérica[4], ascitis[6] o eosinofilia[2].

Se ha descrito que la paniculitis pancreática puede asociarse a artritis hasta en un 50-80% de los casos[14, 15]. La necrosis del tejido graso también tiene otras consecuencias: la afectación del tejido articular[2] y/u óseo[14]. Esto sucede por la poliserositis[5] o necrosis de la grasa intramedular, respectivamente[16]. La artritis puede ser de tipo intermitente, migratoria o persistente[14], mono u oligoarticular[10], y puede preceder al diagnóstico de la enfermedad pancreática[3, 15]. Cualquier articulación puede verse afectada, pero las que más frecuentemente lo hacen son las

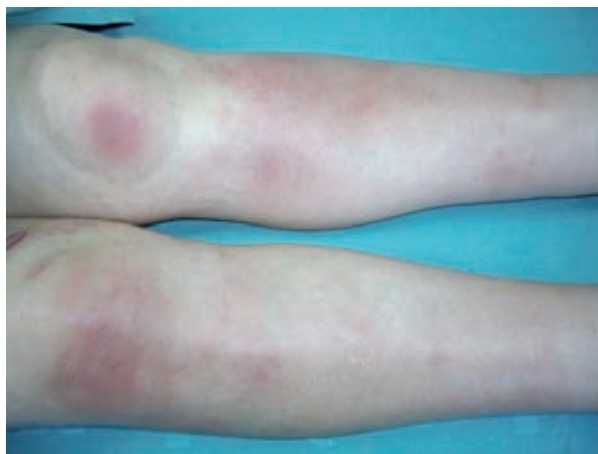


Figura 1. *Paniculitis pancreática. Lesiones nodulares profundas, eritematosas y dolorosas en cara anterior de miembros inferiores.*

metacarpofalángicas, rodillas y tobillos[14]. Su desaparición depende del tratamiento de la pancreatitis.

El diagnóstico de certeza se realiza mediante el estudio histológico[2]. Aunque algunos autores consideran que se trata de una paniculitis de tipo mixto[10], la mayoría la clasifican como de tipo lobulillar[2] (Figura 2). En su interior, se observa una necrosis colicuvativa de la grasa subcutánea con formación de adipocitos “fantasma”[4, 13]. Debido a un proceso llamado saponificación, estas células son llamadas así por la pérdida de su núcleo tras ser digerido por las enzimas y por presentar un material granuloso fino y basofílico en su citoplasma debido a calcificación[17]. Es un dato patognomónico[8]. Los adipocitos se encuentran agrupados en el centro del lóbulo y rodeados por un infiltrado inflamato-

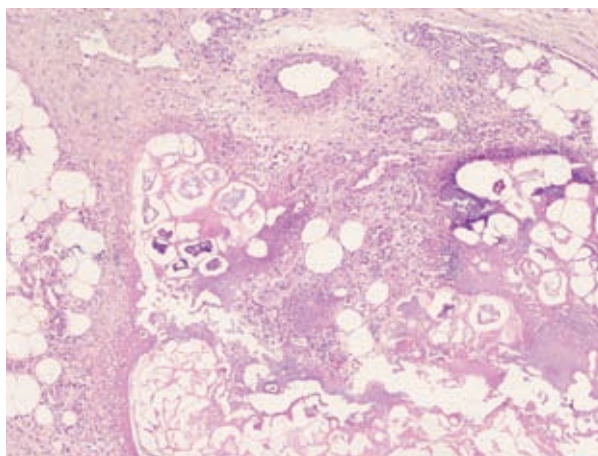


Figura 2. *Adipocitos con grasa hidrolizada en su interior y un infiltrado inflamatorio neutrofílico focal, junto con imágenes de necrosis grasa por saponificación: paniculitis pancreática.*

rio con linfocitos, neutrófilos o eosinófilos[5]. En lesiones más tardías, el tejido es reemplazado por un infiltrado inflamatorio granulomatoso compuesto por histiocitos espumosos y células gigantes multinucleadas[2]. Pueden observarse signos de hemorragia y calcificaciones, pero no de vasculitis[8]. El cuadro clínico plantea el diagnóstico diferencial con el eritema indurado de Bazin o el eritema nodoso[2, 18].

El tratamiento de la paniculitis pancreática se basa en el de la enfermedad de base, desapareciendo a la vez que el proceso subyacente[19]. Se han documentado casos en los que se ha resuelto 2-3 días después de normalizarse la amilasa con plasmaféresis tras ser resistente a otros tratamientos. Puede dejar atrofia e hipopigmentación residual[10].

Signos hemorrágicos asociados a pancreatitis

Signo de Grey-Turner

Descrito por Grey-Turner en 1920[20], consiste en la equimosis cutánea en la región lumbar por extensión de un hematoma retroperitoneal secundario a pancreatitis, que característicamente es de tipo necrohemorrágica (5% de los casos)[21,22]. La sangre difunde a través de los espacios pararenales posteriores y la musculatura lumbar hasta la piel[23]. En los últimos años ha habido estudios en que se observan diferentes vías de transmisión de la sangre mediante TAC[23], concluyendo entre otras cosas que existen dos triángulos anatómicos que se caracterizan por la debilidad muscular. Éstos son el de Grynfelt-Lesshaft (mayor y superior) y el de Petit (menor e inferior), ya descritos como lugar de desarrollo de hernias lumbares[21].

En general, la presencia de signos cutáneos en el momento del ingreso está fuertemente asociado a pancreatitis grave[21, 22] y a un aumento de la mortalidad (sobre el 37% de los casos)[24].

Signo de Cullen

Aunque fue descrito en 1918 en una paciente con una ruptura de un embarazo ectópico[21], también es una equimosis por extensión de un hematoma retroperitoneal en el contexto de una pancreatitis aguda necrohemorrágica[22]. Se observa en aproximadamente el 3% de los casos[13, 24].

Se encuentra localizada en la región periumbilical[21]. Pruebas de imagen como la TAC nos demuestran que la sangre puede seguir el curso del ligamento redondo del hígado[23], así como del ligamento falciforme previa inflamación del ligamento gastrohepático[21]. La mortalidad asociada alcanza el 37%[21, 24].

Signo de Fox

También aparece en pancreatitis agudas necrohemorrágicas y representa la salida de la sangre hasta el ligamento inguinal[23] a través de la fascia del psoas y, posteriormente, del tejido subcutáneo de la parte superior del muslo. Asociado también a ruptura de aneurisma aórtico[21].

Signo de Bryant

Coloración azulada adquirida por el escroto mediante el llenado de sangre procedente del espacio retroperitoneal asociado a pancreatitis[23].

Otros signos asociados a pancreatitis

A continuación se mencionan otros signos que, aún no siendo exclusivamente dermatológicos, pueden resultar de interés por su frecuencia de aparición en el contexto de pancreatitis.

El *signo de Walzen* fue descrito en 1927[22] como la aparición de livedo reticularis en tórax, abdomen o flanco[21]. Se piensa que es el resultado de las lesiones ocasionadas por la tripsina sobre los vasos que irrigan la piel a nivel local[21]. Así, se observa un patrón reticulado en que se diferencian las zonas conservadas con las zonas afectas por la imposibilidad de ser abastecidas por la vascularización[22]. También se ha demostrado vasculitis por depósitos de complejos inmunes[19].

Se pueden producir *petequias* de forma generalizada en el contexto de una coagulación intravascular diseminada (CID) como complicación de pancreatitis graves. Alternancia de trombosis y hemorragias de variable intensidad y localización. Se produce un consumo de los factores de coagulación y de las plaquetas. El tratamiento es de soporte, sustitutivo y etiológico.

Los *xantomas eruptivos* se presentan cuando los valores de los triglicéridos son muy elevados, aunque también se han descrito junto a valores normales[25]. Aparecen en edad adulta y se caracterizan por múltiples pápulas amarillentas rodeadas de un halo eritematoso, de 1-4 mm de diámetro, situadas sobre superficies extensoras de las extremidades, tronco y nalgas[25] (Figura 3). Cabe la posibilidad de que sean tanto asintomáticas como pruriginosas[25]. Son de consistencia dura y no dolorosa. La aparición de fenómeno de Koebner es inconstante[25]. Histológicamente podemos apreciar histiocitos de aspecto espumoso cargados de lípidos con predominio linfocitario en la dermis[25].

La *ictericia* puede aparecer en carcinoma pancreático y hasta en un 15-27% de las pancreatitis[26, 27]. En ambos

casos, se debe generalmente a una obstrucción del colédoco (conducto biliar principal) en su porción intrapancreática[27]. Un pseudoquiste, la inflamación o su posible secue-



Figura 3. Signo de Grey-Turner. Equimosis localizada en flanco de un paciente con pancreatitis aguda hemorrágica. Cedido amablemente por la Dra. María García Alvarado.



Figura 4. Xantomas eruptivos. Múltiples pápulas redondeadas, eritematosas o amarillentas, aislada o agrupadas con una disposición moriforme, en superficie de extensión de miembros superiores.

la como retracción cicatricial pueden estrechar el conducto e impedir que la bilis procedente del hígado llegue al duodeno[27]. Estos pacientes pueden presentar intenso prurito y lesiones secundarias por rascado.

La comunicación formada desde el páncreas o fluido peripancreático hasta la piel se llama *fístula externa*. En la exploración se puede observar una salida del amarillento fluido pancreático a través de la piel. Esta condición puede producirse en pancreatitis tanto agudas como crónicas o, en su mayoría, de forma yatrogénica[28] (ocurren después de la realización de una biopsia de páncreas, una resección pancreática (4-6%)[29] o un drenaje percutáneo)[28]. La mayoría de los casos no complicados pueden ser abarcados desde un tratamiento conservador con éxito (68-100% o 40-90% según diferentes estudios)[28,



Figura 5. Aparición de síndrome de Trousseau en la cara interna del muslo en un paciente que posteriormente desarrolló un carcinoma pancreático de tipo acinar.

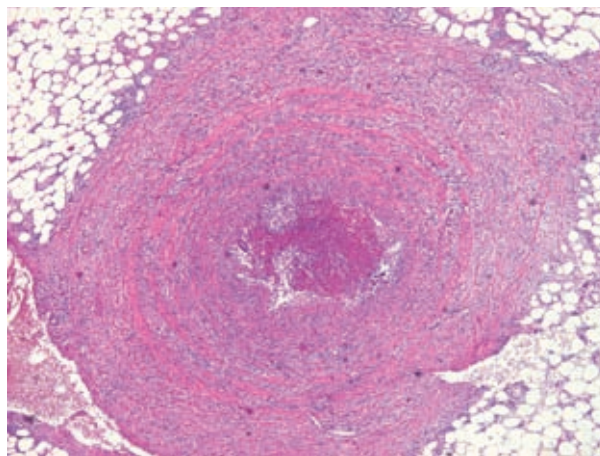


Figura 6. Tromboflebitis migratoria. En la imagen histológica se observa la presencia de un trombo que oblitera un vaso profundo.

29]. Si surgen complicaciones o el tratamiento médico fracasa, existen otras opciones terapéuticas como la cirugía[29].

Signos cutáneos en carcinoma pancreático

Aunque la paniculitis pancreática ya fue detallada en el apartado anterior, es importante recordar que este cuadro también puede aparecer en el carcinoma pancreático[2]. Las lesiones cutáneas pueden preceder a las manifestaciones digestivas hasta en un 20-40% de los casos, por lo que en estos casos la paniculitis pancreática es la alteración que permite sospechar y establecer el diagnóstico de cáncer de páncreas.

El tipo de carcinoma más frecuentemente relacionado es el acinar[19], aunque también se ha observado en el de las células de los islotes[2]. El conjunto formado por eosinofilia, poliartritis y paniculitis en un paciente con un tumor pancreático conocido implica mal pronóstico y recibe el nombre de tríada de Schmid[18]. Anótese la posibilidad de patología hepática subyacente si no se observa patología pancreática acompañante, ya que se ha descrito el caso de paniculitis secundario a hepatocarcinoma (aunque de dudosa etiología pancreática desconocida)[6].

Ya que la paniculitis puede aparecer previamente a la clínica abdominal, el momento de su diagnóstico puede implicar la presencia de metástasis (a veces sólo con la sospecha del origen del tumor primario)[30]. Su evolución es más larga y tórpida que en el caso de las pancreatitis[5] y en algún paciente las lesiones tienden a persistir a pesar del tratamiento de la causa subyacente[2].

A continuación se presentan las patologías con afectación directa o indirectamente cutánea relacionadas con el carcinoma pancreático.

Síndrome de Trousseau

La asociación de cáncer y enfermedad tromboembólica se desconocía hasta que A. Trousseau describió en 1861 la relación entre trombosis venosas y neoplasias viscerales que existía en alguno de sus pacientes[31, 32]. Recientemente se ha observado que el 10% de los pacientes con trombosis venosa profunda no justificada por ningún factor de riesgo desarrollaron algún tipo de cáncer[33].

Se presenta en forma de tromboflebitis migratoria[34], además de trombosis intracardíacas, arteriales y venosas (superficiales y profundas) en sitios inusuales y marcadores de anemia hemolítica microangiopática[34]. Las embolias venosas pueden llegar a amenazar la vida del paciente por sí mismas

(hasta un 50% padecen algún tromboembolismo pulmonar)[8]. Normalmente no se aprecia infiltración venosa tumoral acompañante[8]. Las localizaciones más frecuentes de la enfermedad neoplásica maligna son pulmón, páncreas y próstata[31].

Como factores de riesgo relevantes se han relacionado la localización del tumor (cuerpo y cola) y la producción de mucina[34]. Las células neoplásicas son productoras de sustancias trombogénicas que aparecen muy tempranamente en el proceso maligno y que pueden desencadenar trombosis venosas que preceden a la fase de tumor[33] en meses o incluso años. En el 50-70% de los pacientes con neoplasia se detecta un estado de hipercoagulabilidad[32].

Son diagnosticadas entre el 85-95% de las neoplasias subyacentes a procesos trombóticos[33]. Tal y como presentan Batsis y Morgenthaler en un trabajo realizado en la Clínica Mayo, la realización de biopsia guiada por PET se puede mostrar como una herramienta indispensable para el diagnóstico precoz de estas neoplasias[33].

En relación a las consideraciones terapéuticas, es importante especificar que los eventos trombóticos son resistentes a dicumarínicos y pueden ser devastadores en ausencia de heparina. Se usa la anticoagulación con heparina sódica o heparina de bajo peso molecular comenzando inmediatamente y continuando indefinidamente.

Síndrome de Peutz-Jeghers

No es excepcional el diagnóstico de una neoplasia de páncreas en un paciente previamente diagnosticado de síndrome de Peutz-Jeghers[1]. Aunque es de herencia autosómica dominante (mutaciones en el gen STK11/LKB1)[1, 35], también puede haber mutaciones espontáneas[16].

Es característica la presencia de máculas con pigmentación melánica en mucosa oral, labios[16], regiones acrales como manos[1] o pies[35] e incluso en región perianal. Éstas se hallan presentes en las mucosas desde el nacimiento[16], mientras que en la piel aparecen normalmente durante el transcurso de la pubertad. También se acompaña de la aparición de pólipos hamartomatosos distribuidos por todo el tracto gastrointestinal[16], con predominio en el intestino delgado[1].

Las lesiones cutáneas y mucosas harán sospechar en primer lugar el síndrome, que habrá que estudiar mediante colonoscopia[1]. En segundo lugar hará estar pendientes de la evolución del mismo, ya que se asocia a una mayor probabilidad de desarrollar neoplasias digestivas (como la de páncreas, entre otras) que la población general[1, 35].

La presencia de pólipos de forma aislada no es suficiente para indicar la cirugía dada su incapacidad de degeneración. La resección intestinal sólo está justificada cuando hay episodios de invaginación intestinal[16].

Melanoma múltiple familiar atípico

Este síndrome se caracteriza por uno o varios melanomas acompañados de nevus atípicos en el contexto de una repercusión a nivel familiar[15]. La herencia es de tipo autosómica dominante con mutación en la línea germinal de alta penetrancia p16/CDKN2A (mutaciones no relacionadas con la capacidad de metastatizar)[36]. También se ha relacionado con otros genes de baja penetrancia como MC1R[36]. En pacientes con este síndrome, existe un aumento de probabilidad de padecer cáncer de entre 13 y 22 veces[1]. También es más frecuente el cáncer de pulmón, mama o laringe[1, 36]. El consejo genético para estos pacientes es obligatorio[1].

Fascitis[37]

Se ha documentado la afectación dactilar a causa de una fascitis en un paciente que presentaba carcinoma de páncreas. Se puede observar tejido fibrótico que limita la funcionalidad de las manos, demostrable a través de biopsia. También pueden verse involucradas las piernas. Previamente se había descrito como síndrome paraneoplásico de otros tipos de tumores.

Glucagonoma

El síndrome paraneoplásico que se asocia al tumor productor de glucagón se denomina *eritema necrolítico migratorio*[1, 38] y en conjunto forman el denominado síndrome del glucagonoma[39]. Incluido dentro de las neoplasias endocrinas múltiples tipo1 (MEN-1)[1, 38]. Mientras que en condiciones normales son inferiores a 170 pg/ml, valores por encima de 1.000 pg/ml son diagnósticos[39]. Aparece mayoritariamente en personas de mediana edad y la proporción hombre:mujer es de 1:2[8]. En ocasiones se ha descrito el proceso dentro de un patrón hereditario[8].

El glucagonoma es un tumor de lento crecimiento. Esta característica tiene implicaciones pronósticas ya que al realizar el diagnóstico aproximadamente la mitad de los pacientes presentan metástasis, predominantemente en el hígado[8]. En la mayoría de los casos el tumor es detectado en el cuerpo o en la cola del páncreas, siendo la cabeza y el cuello localizaciones excepcionales.

El eritema necrolítico migratorio se incluye en esta revisión dada su frecuente afectación cutánea, que puede llegar a ser del 65-70%. También se debe a su valor pronóstico, ya que cuando aparecen lesiones en piel ya existen metástasis en hígado[1] o en otro lugar la mayoría de las veces[8]. Sus signos y síntomas se han atribuido a la acción que ejerce el glucagón directamente sobre la piel (induciendo la disminu-

ción de aminoácidos y aumentando el ácido araquidónico) y pueden preceder al diagnóstico incluso en años[8]. La clínica es muy variable. Se manifiesta a través de un eritema migratorio que puede ser de tipo anular, además de vesículas, pústulas y erosiones localizadas en áreas intertriginosas, región perineal y anal[1, 38]. Puede aparecer vulvovaginitis[8]. También pueden presentarse en cara y extremidades inferiores[1, 38]. Al comienzo del proceso, puede recordar la morfología del eccema esteatósico[8]. Las vesículas tienen cierta tendencia a confluir y pueden tener aspecto anular con borde erosivo[39]. Al desprenderse, se puede observar un conjunto formado por costras y vesículas de nueva aparición[1] pudiendo llegar a recordar una necrosis epidérmica tóxica[8]. También se han descrito otros tipos de presentaciones cutáneas, como la psoriasiforme o la de tipo ampolloso[8]. La evolución de la enfermedad es en forma de brotes[39]. Puede producir otras manifestaciones como dermatitis perioral, estomatitis, glositis o queilitis angular, que pueden ser afectadas secundariamente por *Candida albicans* o por bacterias[8]. Es destacable la posible aparición de trombosis venosas o alopecia[1], así como de distrofia ungueal secundaria a dermatitis[8]. La piel se caracteriza por tener un aspecto seco y fisurado[1] con lesiones por excoriación[38], aunque paradójicamente se ha observado la coexistencia de zonas exudativas en un mismo paciente[8].

La histología es inespecífica, aunque apoya el diagnóstico en caso de elevación de glucagón y demostración del tumor mediante pruebas de imagen[8, 38]. Se ha descrito espongiosis y necrosis de las capas de Malpighi más superficiales. Puede haber presencia de queratinocitos vacuolados pálidos en epidermis superficial provocando una necrosis focal o confluyente. No se observa acantolisis. En ocasiones, se acompaña de hipogranulosis y discreta disqueratosis epidérmica. En relación con la clínica, también existe la posibilidad de que haya zonas psoriasiformes con paraqueratosis o ampollas intraepidérmicas. Se aprecia un leve infiltrado inflamatorio perivascular de células mononucleares en dermis papilar. Todos los estudios realizados con técnicas de inmunofluorescencia han resultado negativos[8].

A nivel sistémico se asocia a intensa anemia normocítica normocrómica, requiriendo frecuentemente transfusiones. A veces se determina intolerancia a la glucosa o diabetes mellitus. Otras manifestaciones características son la pérdida de peso y la diarrea[8].

Con la terapia tópica no se han obtenido beneficios[8]. El tratamiento definitivo es quirúrgico[1, 38] ya que una vez el tumor es extirpado, el cuadro clínico tiende a desaparecer[8].

Bibliografía

- Thiers BH, Sahn RE and Callen JP. Cutaneous Manifestations of Internal Malignancy. *CA Cancer J Clin* 2009; 59: 73-98.
- Requena L, Sánchez Yus E. Panniculitis. Part II. Mostly lobular panniculitis. *J Am Acad Dermatol* 2001; 45: 325-61.
- Segurado Rodríguez A, Guerra Tapia A, Jaén Olasolo P, Cuevas Santos J. Panniculitis Pancreática: estudio de 12 casos y valoración comparativa de sus caracteres epidemiológicos, clínicos, histopatológicos y terapéuticos. *Actas Dermosifiliogr* 1999; 90: 227-34.
- Beltraminelli HS, Buechner SA, Hausermann P. Pancreatic panniculitis in a patient with an acinar cell cystadenocarcinoma of the pancreas. *Dermatology* 2004; 208: 265-7.
- Heykants B, Anseeuw M, Degreef H. Panniculitis caused by acinous pancreatic carcinoma. *Dermatology* 1999; 198: 182-3.
- Corazza M, Salmi R, Strumia R. Pancreatic panniculitis as a first sign of liver carcinoma. *Acta Derm Venereol* 2003; 83: 230-1.
- Martínez Escribano JA, Pedro F, Sabater V, Quecedo E, Navarro V, Aliaga A. Acute exanthem and pancreatic panniculitis in a patient with primary HIV infection and haemophagocytic syndrome. *Br J Dermatol* 1996; 134: 804-7.
- Sibrack L, Gouterman IH. Cutaneous manifestations of pancreatic disease. *Cutis* 1978; 21: 763-8.
- Ball NJ, Adams SPA, Marx LH, Enta T. Possible origin of pancreatic fat necrosis as a septal panniculitis. *J Am Acad Dermatol* 1996; 34: 362-4.
- Dahl PR, Daniel Su WP, Cullimore KC, Dickson CH. Pancreatic panniculitis. *J Am Acad Dermatol* 1995; 33: 413-7.
- Zellman G.L. Pancreatic panniculitis. *J Am Acad Dermatol* 1996; 35 (2Pt 1): 282-3.
- Potts DE, Mass MF, Iseman MD. Syndrome and pancreatic disease, subcutaneous fat necrosis and polyserositis. Case report and review of literature. *Am J Med* 1975; 58: 417-23.
- Cucurella Vidal L, Aguilar Cortés E, Cay Diarte A, Concellón Doñate MA. Lesión dermatológica a pancreatitis aguda. *Rev Clin Esp* 2006; 206: 246-8.
- Ríos-Fernández R, Callejas-Rubio JL, Sánchez-Cano D, Martín-Ruiz JL, Ortego-Centeno N. Panniculitis, poliartritis y pancreatitis. *Rev Clin Esp* 2008; 208: 156-7.
- Vasen HFA, Gruis NA, Frants RR, Van der Velden PA, Hille ETM, Bergman W. Risk of developing pancreatic cancer in families with familial atypical multiple mole carcinoma associated with a specific 19 deletion of p16 (p16-Leiden). *Int J Cancer* 2000; 87: 809-11.
- Flutter L, Mulik R. Peutz-Jegher syndrome. *Arch Dis Child* 2008; 93: 163.
- Lewis CT, Tschen JA, Klima M. Subcutaneous fat necrosis associated with pancreatic islet cell carcinoma. *Am J Dermatol* 1992; 13: 52-6.
- Mullin GT, Caperton EM Jr, Crespín SR, Williams RC Jr. Arthritis and skin lesions resembling erythema nodosum in pancreatic disease. *Ann Intern Med* 1968; 68: 75.
- Poelman SM, Nguyen K. Pancreatic panniculitis associated with acinar cell pancreatic carcinoma. *J Cutan Med Surg* 2008; 12: 38-42.
- Fox JA. A diagnostic sign of extraperitoneal haemorrhage. *Br J Surg* 1966; 53: 193-5.
- Lankisch PG, Weber-Dany B, Maisonneuve P, Lowenfels AB. Skin signs in acute pancreatitis: frequency and implications for prognosis. *J Intern Med* 2009; 265: 299-301.
- Sigmund WJ, Shelley WB. Cutaneous manifestations of acute pancreatitis, with special reference to livedo reticularis. *N Eng J Med* 1954; 251: 851-3.
- Farfaneh-Far A, Sotos JG, Mookadam F, Cikes M. Cullen's and Turner's signs. *N Engl J Med* 2006; 354: 979-80.
- Mookadam F, Cikes M. Cullen's and Turner's signs. *N Eng J Med* 2005; 353: 1386.
- Lafuente RF, Grasa-Jordán MP, Zaballos P. Dolor abdominal y aparición súbita de pápulas amarillentas. *Actas Dermosifiliogr* 2004; 95: 405-7.
- McCollum WB, Jordan PH. Obstructive Jaundice in Patients With Pancreatitis Without Associated Biliary Tract Disease. *Ann Surg* 1975; 182: 116-20.
- Scott J, Summerfield JA, Elias E, Dick R, Sherlock S. Chronic pancreatitis: a cause of cholestasis. *Gut* 1977; 18: 196-201.
- Fielding GA, McLatchie GR, Wilson C, Imrie CW, Carter DC. Acute pancreatitis and pancreatic fistula formation. *Br J Surg* 1989; 76: 1126-8.
- Costomagna G, Mutignani M, Igrasso M, Vamvakousis V, Alevras P, Manta R, Perri V. Endoscopic treatment of postsurgical external pancreatic fistulas. *Endoscopy* 2001; 33: 317-22.
- Bordel Gómez MT, Used Aznar MM. Metástasis cutáneas de adenocarcinoma de origen primario desconocido. *Actas Dermosifiliogr* 2006; 97: 662-5.
- Pinzon R, Drewinko B, Trujillo JM, Guinee V, Giacco G. Pancreatic carcinoma and Trousseau's syndrome: experience at a large cancer center. *J Clin Oncol* 1986; 4: 509-14.
- Rickles FR and Edwards RL. Activation of blood coagulation in cancer: Trousseau's syndrome revisited. *Blood* 1983; 62: 14-31.
- Batsis JA, Morgenthaler TI. Trousseau syndrome and the unknown cancer: use of positron emission tomographic imaging in a patient with paraneoplastic syndrome. *Mayo Clin Proc* 2005; 80: 537-40.
- Wahrenbrock M, Borsig L, Le D, Varki N and Ajit Varki A. Selectin-mucin interactions as a probable molecular explanation for the association of Trousseau syndrome with mucinous adenocarcinomas. *J Clin Invest* 2003; 112: 853-62.
- Boardman LA, Thibodeau SN, Schaid DJ, Lindor NM, McDonnell SK, Burgart LJ, Ahlquist DA, Podratz KC, Pittelkow M and Hartmann LC. Increased Risk for Cancer in Patients with the Peutz-Jeghers Syndrome. *Ann Intern Med* 1998; 128: 896-9.
- Avilés JA, Lázaro. Predisposición genética en el melanoma cutáneo. *Actas Dermosifiliogr* 2006; 97: 229-40.
- Cox NH, Ramsay B, Dobson C, Comaish JS. Woody hands in a patient with pancreatic carcinoma: a variant of cancer-associated fasciitis-panniculitis syndrome. *Br J Dermatol* 1996; 135: 995-8.
- Mendoza-Guill F, Hernández-Jurado I, Burkhart P, Linares J, Naranjo R. Eritema necrolítico migratorio asociado a glucagonoma. *Actas Dermosifiliogr* 2005; 96: 175-8.
- Gardeazabal J, Eguino P y Díaz JL. La piel en el contexto de la medicina y sus especialidades. Síndrome del glucagonoma. *Piel* 2001; 16: 278-83.

Cuestionario de autoevaluación

- Es interesante saber que los signos cutáneos pueden ser previos a las manifestaciones pancreáticas hasta en un:
 - 10-20%.
 - 20-40%.
 - 40-50%.
 - 50-60%.
 - 60-80%.
- ¿Con qué frecuencia aparece la paniculitis en la patología pancreática?:
 - 2-3%.
 - 5-10%.
 - 20-40%.
 - 50-60%.
 - Siempre que los enzimas pancreáticos circulen en el torrente circulatorio.
- En relación a la paniculitis pancreática, es falso que:
 - Se asocia a pancreatitis aguda y crónica.
 - Se asocia a páncreas divisum y a carcinoma pancreático.
 - Para su diagnóstico es necesario constatar un aumento de las enzimas pancreáticas.
 - Puede demostrarse la lipasa pancreática mediante técnicas de inmunohistoquímica dentro de los adipocitos necróticos.
 - Clínicamente aparecen nódulos eritematosos que pueden ulcerarse espontáneamente.
- ¿Qué localización es la más frecuentemente afectada en la paniculitis pancreática?:
 - Glúteos.
 - Muslos.
 - Abdomen.
 - Pretibial.
 - Antebrazos.
- Indique cuál de las siguientes no considera una característica de la paniculitis pancreática:
 - Los nódulos pueden ser dolorosos.
 - Puede aparecer sin dolor abdominal acompañante.
 - Se resuelve con el tratamiento de la enfermedad de base.
 - En su patogenia se ha relacionado un virus.
 - Puede ir acompañado de artritis hasta en un 50-80% de las veces.
- Un adipocito "fantasma" es una célula:
 - Tumoral.
 - Que ha perdido su núcleo tras ser digerido por enzimas.
 - Que no se ve al microscopio.
 - Que recuerda a un adipocito cuando sufre algún proceso de inflamación.
 - Pancreática, patognomónica del síndrome del glucagonoma.
- Le avisan porque llega a urgencias una paciente de 30 años con afectación del estado general y que únicamente refiere dolor abdominal. A la exploración, usted observa una coloración violácea periumbilical sugerente de equimosis. Usted pensará lo siguiente:
 - Lo más probable es que se trate de una patomimia.
 - Aunque la etiología es incierta, probablemente se trate de una situación muy grave.
 - Se llama signo de Grey-Turner.
 - Se trata de una pancreatitis.
 - Se llama signo de Fox.
- Una de las siguientes asociaciones entre signos cutáneos y su localización es falsa:
 - Signo de Walzen: tórax.
 - Signo de Grey-Turner: región lumbar.
 - Signo de Bryant: glándula.
 - Signo de Cullen: región umbilical.
 - Signo de Fox: región inguinal.
- Entre las siguientes afirmaciones sobre signos cutáneos asociados a pancreatitis, señale la falsa:
 - La ictericia es un signo casi constante.
 - El signo de Walzen ha sido relacionado con la presencia de vasculitis.
 - El signo de Walzen es la aparición de livedo reticularis en el tórax, entre otras posibles localizaciones.
 - La causa más frecuente de fístulas externas es la yatrógena.
 - Los xantomas eruptivos pueden aparecer junto a valores de triglicéridos dentro de la normalidad.
- Tal y como se ha expuesto en el texto, la tríada de Schmid aparece en el contexto de un carcinoma pancreático y está formado por:
 - Paniculitis, artritis, osteomielitis.
 - Fiebre, meningitis, pancreatitis crónica.
 - Elevación de los enzimas pancreáticos, eosinofilia, pleuritis bilateral.
 - Paniculitis, neutrofilia, faringoamigdalitis pultácea.
 - Eosinofilia, paniculitis, poliartritis.
- El síndrome de Trousseau produce un aumento del riesgo tromboembólico. Sobre este proceso, es falso que:
 - Trousseau, en 1861, fue el primero en describirlo.
 - Puede producir trombosis intracardiaca.
 - Es característica la presencia de trombosis en zonas inusuales.
 - Paradójicamente, no se ha observado un incremento en el riesgo de tromboembolismo pulmonar.
 - Se acompaña habitualmente de anemia.
- Sobre la patología anterior, sólo una de las siguientes es cierta. Señálela:
 - En casos de enfermedad tromboembólica, sólo se detecta tumor acompañante en un 15-35% de los casos.
 - En caso de que el tratamiento de la causa de base no sea efectivo, se añade la terapia con dicumarínicos.
 - El PET se ha mostrado como una herramienta importante para el diagnóstico de neoplasias ocultas.
 - Es resistente al tratamiento con heparina.
 - Su localización en el páncreas no se ha relacionado como posible factor de riesgo.
- Hemos destacado los procesos con signos cutáneos relacionados con el carcinoma pancreático más importantes. ¿Cuál de los siguientes es una neoplasia en sí mismo?
 - Fascitis.
 - Síndrome de Trousseau.
 - Paniculitis pancreática.
 - Síndrome de Peutz-Jeghers.
 - Glucagonoma.



14. Sobre el síndrome de Peutz-Jeghers, es falso que:
- Se asocia a patología tumoral digestiva.
 - Es de herencia autosómica dominante.
 - A nivel cutáneo, se manifiesta sólo en zona perioral.
 - Es obligatorio realizar una colonoscopia de estudio.
 - Las manifestaciones cutáneas pueden desarrollarse durante la pubertad.
15. En un paciente con sintomatología compatible con el síndrome de Peutz-Jeghers, se realiza una colonoscopia que muestra la presencia de pólipos hamartomatosos. En relación con la conducta a seguir, usted indicaría:
- Dar de alta al paciente y que solicite cita sólo si detecta pérdida de peso.
 - Resección quirúrgica del fragmento de colon afectado.
 - Colectomía total profiláctica dada la probabilidad de desarrollar una neoplasia de colon.
 - Seguimiento del paciente sin medidas quirúrgicas de momento.
 - Tratamiento paliativo con quimioterapia.
16. ¿Cómo se denomina al síndrome asociado al glucagonoma?
- Tromboflebitis migratoria.
 - Eritema necrótico migratorio.
 - Síndrome pancreático de tipo 2.
 - MEN-2b.
 - Neumonitis paraneoplásica crónica.
17. El síndrome del glucagonoma puede presentar una gran variabilidad de manifestaciones cutáneas. Entre las siguientes, hay una afirmación que es verdadera:
- Afecta la piel hasta en un 65-70% de casos.
 - Cuando se observan signos cutáneos secundarios a este proceso, pensamos que el paciente puede tener mal pronóstico.
 - Se deben a la acción directa del glucagón sobre la piel, induciendo un aumento de aminoácidos y un descenso de ácido araquidónico.
 - a y b son correctas.
 - a, b y c son correctas.
18. El glucagonoma puede producir:
- Vulvovaginitis.
 - Queilitis angular.
 - Eritema migratorio de tipo anular.
 - Alopecia.
 - Todas las anteriores.
19. En el marco histopatológico del proceso anterior, una afirmación es cierta:
- La histopatología es patognomónica.
 - Para el diagnóstico diferencial, es interesante saber que característicamente no pueden observarse zonas psoriasiformes.
 - La inmunofluorescencia es positiva en los casos de manifestaciones de tipo ampolloso.
 - Puede observarse espongiosis y necrosis de las capas de Malpighi más superficiales.
 - Es característica la presencia de acantosis y de un importante infiltrado inflamatorio polimorfonuclear en dermis superficial y media.
20. Sobre el glucagonoma, una afirmación NO es verdadera. Señálela:
- Puede ir acompañado de diabetes mellitus.
 - Puede requerir transfusiones dada la frecuencia de anemia asociada.
 - En los casos que están limitados a la afectación cutánea, se opta por mantener un tratamiento conservador con corticoides tópicos de potencia media.
 - El tratamiento definitivo es quirúrgico.
 - La metástasis más frecuente es en hígado.

Respuestas del cuestionario: Aparecerán en esta página en el número 4 de 2011.

Respuestas del cuestionario del número 6 de 2010: 1c, 2d, 3a, 4d, 5a, 6c, 7d, 8a, 9c, 10c, 11b, 12c, 13c, 14a, 15b, 16d, 17c, 18c, 19c, 20b