

Dermatosis paraneoplásicas. Revisión de la bibliografía

Arturo A Rivera Martínez,* Marco A López Hernández**

RESUMEN

Las dermatosis paraneoplásicas son 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 en frecuencia, sólo superado por las enfermedades paraneoplásicas endocrinológicas. Reconocer las lesiones características de la dermatosis paraneoplásica facilita la identificación temprana de un cáncer oculto cuyas manifestaciones propias quizás aparezcan meses o años después. Por esto, el hallazgo de estas dermatosis permite sospechar tempranamente el tumor con el que se asocian, incrementando así la supervivencia de los pacientes. En muchos casos no puede precisarse la etiopatogenia de la asociación, pero se ha comprobado que el tratamiento de la neoplasia subyacente llevará a la cura de la dermatosis.

Palabras clave: dermatosis paraneoplásicas, acantosis nigricans, síndrome de Leser-Trelat, eritema gyratum repens.

ABSTRACT

The paraneoplastic dermatosis represent a heterogeneous group of clinical manifestations that appear as an expression of the action at a distance which can exercise a neoplasm. They constitute the second paraneoplastic syndrome in frequency, being surpassed only by the endocrine paraneoplásicas entities. There are several ways to classify them, which is discussed in this review article; paraneoplastic dermatosis cover a wide variety of manifestations, here will be revised: acanthosis nigricans, adquired ichthyosis, Bazex syndrome, paraneoplastic pemphigus, Leser-Trelat syndrome, Erythema gyratum repens, Sweet syndrome, dermatomyositis, migratory erythema syndrome, pyoderma gangrenosum, juvenile necrobiotic xanthogranuloma and the acquired hypertrichosis. The paraneoplastic dermatosis are rare dermatological entities, of difficult recognition, which may pass unnoticed to be as mild and little annoying problems which makes that the patient's own paid them little attention. Recognize the characteristics of the paraneoplastic dermatosis injuries facilitates the early detection of hidden cancer whose own demonstrations, would probably appear months or even years later, therefore, the finding of these dermatosis allows early suspect the tumor which are associated, thus increasing the survival of patients. In many cases can not explain the pathogenesis of the Association, but found that the treatment of the underlying neoplasm will lead to the cure of the dermatosis.

Key words: Paraneoplastic dermatoses, acantosis nigricans, Leser-Trelat syndrome, erythema gyratum repens

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 en frecuencia, sólo

superado por las afecciones paraneoplásicas endocrinológicas. Estas alteraciones cutáneas que, en ocasiones, tienen un aspecto de benignidad, muchas veces son ignoradas o pueden pasar inadvertidas por el médico.¹

En la clínica dermatológica, el carcinoma o la neoplasia sistémica pueden manifestarse de tres modos en el tegumento cutáneo:

1. La piel puede ser asiento de un cáncer originado en ella, como por ejemplo el carcinoma basocelular o espinocelular.
2. La piel puede ser el asiento de lesiones metastásicas directas, consecutivas a la localización en la dermis de los islotes tumorales secundarios, como las metástasis cutáneas de carcinomas viscerales.
3. En la piel puede haber manifestaciones sugerentes de una neoplasia sistémica, es en este apartado donde se encuentran los síndromes paraneoplásicos.

* Médico residente de primer año.

** Médico adscrito.

Servicio de Medicina Interna, Hospital General de Ecatepec Dr. José María Rodríguez, ISEM.

Correspondencia: Dr. Marco A López Hernández. Calle Vicente Guerrero 64, colonia Martín Carrera, México 07070, DF. Correo electrónico: lion_knight_100@hotmail.com

Recibido: 23 de junio 2011. Aceptado: octubre 2011
Este artículo debe citarse como: Rivera-Martínez AA, López Hernández MA. Dermatosis paraneoplásicas. Revisión de la bibliografía. Med Int Mex 2011;27(6):586-595.

El último grupo constituye una serie de marcadores cutáneos o fenómenos clínicos no metastásicos e histológicamente benignos, vinculados con la existencia de un tumor visceral u otra afección sistémica maligna, englobados con el término “dermatosis paraneoplásicas” (según Darier, 1895) o “marcadores cutáneos de malignidad interna” (según los investigadores ingleses).²

Definición

Las dermatosis paraneoplásicas son los signos y síntomas que se manifiestan en la piel y se asocian con una neoplasia maligna interna, aunque no son causados directamente por el propio tumor o sus metástasis.^{1,2}

Criterios diagnósticos

Criterios de Curth para diagnóstico de dermatosis paraneoplásicas.

Criterios mayores

1. Comienzo simultáneo o muy próximo de la neoplasia y el tumor.
2. Evolución paralela de las dos afecciones, desaparición de la patología cutánea cuando se trata el tumor y reaparición con recidiva o metástasis.

Criterios menores

3. Asociación estadísticamente significativa de las lesiones cutáneas y el tipo de neoplasia.
4. Una malignidad uniforme, es decir, un mismo tipo de tumor debe provocar una misma manifestación cutánea.
5. Rareza en el tipo de patología cutánea. Los procesos muy frecuentes quedan eliminados porque su elevada prevalencia puede hacer que sean meramente coincidentes.
6. Los criterios 1 y 2 pueden no cumplirse cuando la relación entre la neoplasia y la dermatosis tiene una base genética.

No se consideran dermatosis paraneoplásicas las afecciones cutáneas debidas a:

- 1) Invasión por el propio tumor (contigüidad, a distancia, mediante metástasis linfática o hemática), porque forma parte de la propia neoplasia.
- 2) Cambios cutáneos ocasionados por la exposición a diversos agentes cancerígenos.

- 3) Las alteraciones genéticas con alto riesgo de malignidad, como los lentigos de la mucosa en el síndrome de Peutz-Jeghers.

En la actualidad, sólo los dos primeros criterios son suficientes para declarar una dermatosis como paraneoplásica.^{1,3}

Clasificación

Las dermatosis paraneoplásicas pueden agruparse en tres categorías:

1. Dermatosis que siempre o muy frecuentemente son paraneoplásicas, como: acantosis nigricans, pénfigo paraneoplásico, eritema Gyratum repens, acroqueratosis paraneoplásica, hipertricosis lanuginosa adquirida y eritema necrolítico migratorio.
2. Dermatosis paraneoplásicas facultativas, cuya aparición puede o no estar relacionada con malignidad, como la queratosis seborreica múltiple, tromboflebitis migrans, síndrome de Sweet, dermatomiositis, pioderma gangrenoso y el eritema anular centrífugo.
3. Dermatosis que ocasionalmente aparecen relacionadas con neoplasias, como la amiloidosis, melanodermia, crioglobulinemia y la ictiosis.

Otros autores clasifican a las dermatosis paraneoplásicas en hereditarias y adquiridas.

También se pueden clasificar según su fisiopatogenia y etiopatogenia.

1. Inmunológicas, por inmunocompromiso (herpes zoster paraneoplásico, herpes simple extendido), por autoinmunidad (pénfigo vulgar, dermatitis herpetiforme, penfigoide ampollar, dermatosis lineal IgA, dermatomiositis); eritemas variados (eritema Gyratum repens, eritema anular centrífugo).
2. Anomalías vasculares y hematológicas (vasculitis leucocitoclástica, poliarteritis nodosa, púrpura de Henoch-Schonlein, vasculitis linfocítica).
3. Metabólicas (ictiosis, porfiria cutánea tardía).
4. Endocrinas (eritema necrolítico migratorio, melanosis difusa).
5. Relacionadas con factores de crecimiento (acantosis nigricans, queratosis seborreicas múltiples eruptivas o signo de Léser-Trelat, acroqueratosis o enfermedad de Basex, síndrome de Muir-Torre).

6. Genéticas (síndrome de Gardner, síndrome de Peutz-Jeghers, neurofibromatosis, enfermedad de Cowden).
7. De causa desconocida (tromboflebitis superficial migratoria, hipertricosis adquirida).
8. Trastornos de la queratinización (hiperqueratosis palmar, acantosis nigricans, ictiosis adquirida, acroqueratosis, eritrodermia).
9. Misceláneas (melanosis arsenical).^{2,3}

Enseguida se mencionan algunas de las dermatosis paraneoplásicas más representativas:

Acantosis nigricans

Se caracteriza por la aparición de lesiones hiperqueratósicas, hiperpigmentadas, marrón oscuro, de superficie aterciopelada, por lo general simétricas y pruriginosas. Suelen afectar a la piel del cuello, axila, región genital y, en general, a las superficies de flexión. (Figuras 1 y 2) Hay varias formas clínicas, más frecuentemente asociadas con obesidad y resistencia a la insulina.

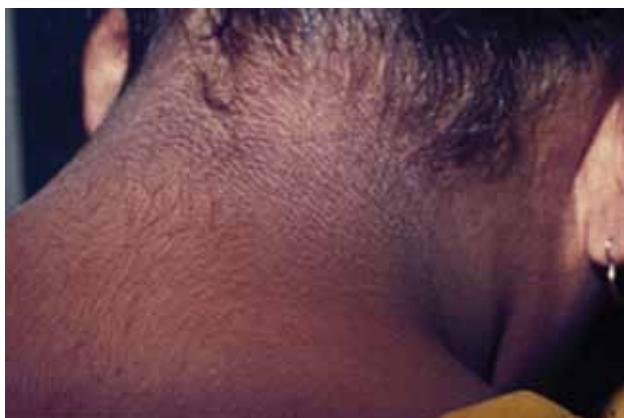


Figura 1. Acanthosis nigricans



Figura 2. Acanthosis nigricans

La acantosis nigricans paraneoplásica se caracteriza por evolucionar muy rápidamente, a diferencia de las formas benignas. Aparece, por lo general, después de la cuarta década de la vida de manera súbita, las lesiones son más severas, acompañadas de prurito. Típicamente se ha relacionado con adenocarcinoma gástrico (60%), pero también puede presentarse asociada con otros tumores gastrointestinales, pulmonares, de mama, de ovario e incluso a procesos neoplásicos hematológicos. En muchos casos la lesión cutánea precede a la tumoral, pero también pueden ser concurrentes o aparecer después del diagnóstico del tumor. También es posible la aparición de tilosis (hiperqueratosis palmoplantar) y acantosis palmar o paquidermatoglifia (exageración de las huellas dactilares), también denominada “palmas de tripa”.⁴

Ictiosis adquirida

La ictiosis es una verdadera hiperqueratosis con características clínicas e histológicas que la diferencian de la xerosis. Se caracteriza por sequedad y descamación de la piel. (Figuras 3 y 4) Puede ser generalizada pero lo habitual es que predomine en los miembros superiores o inferiores. Se desconoce la patogenia pero podría estar relacionada con la reducción en la síntesis de los lípidos en la piel. Se asocian, sobre todo, con la enfermedad de Hodgkin (70 a 80%), pero pueden aparecer, también, en el curso de otras neoplasias, como linfoma no Hodgkin, mieloma, sarcoma de Kaposi y sarcoma de Kaposi asociado con SIDA. El control de la ictiosis suele seguir al de la enfermedad de base.⁵



Figura 3. Ictiosis adquirida



Figura 4. Ictiosis adquirida

Síndrome de Bazex

Se caracteriza por la aparición de hiperqueratosis acra, psoriasiforme, de distribución típicamente simétrica, con fenómenos descamativos y prurito, en los dedos (Figura 5), pabellones auriculares (Figura 6) y la nariz. Cursa, con frecuencia, con distrofia ungueal. Afecta fundamentalmente a varones mayores de 40 años que padecen carcinoma escamoso de esófago, pulmón o de cabeza y cuello. Además, se han reportado casos asociados con cáncer de mama y colon. Se ha propuesto un mecanismo patogénico inmunológico de reacción cruzada entre un antígeno tumoral y los queratinocitos. Esta teoría se apoya en la observación de depósitos de inmunoglobulinas y complemento en la membrana basal, en piel lesional o perilesional. Otra teoría señala el aumento de la secreción de factores de crecimiento tumorales que estimulan la proliferación epidérmica. El tratamiento consiste en tratar la enfermedad neoplásica de base.^{6,7}

Pénfigo paraneoplásico

Se manifiesta como una erupción mucocutánea polimorfa, como ampollas flácidas o tensas, con o sin erosiones, habitualmente localizadas en el tronco y la parte proximal de las extremidades, o en la cara (Figuras 7 y 8). Son frecuentes la afectación palmoplantar y la perioniquia. Las neoplasias asociadas más frecuentes son: linfoma no Hodgkin (42%), leucemia linfocítica crónica (29%), tumor de Castleman, reticulosarcoma, macroglobulinemia de Waldenstrom, timoma y sarcoma. Las neoplasias no hematológicas comprenden, aproximadamente, 16% de los casos: carcinomas epiteliales, sarcomas mesenquimatosos y melanomas malignos. Es una enfermedad autoinmune por autoanticuerpos patogénicos de tipo IgG, frente a



Figura 5. Síndrome de Bazex



Figura 6. Síndrome de Bazex

moléculas de adhesión celular, responsables de la pérdida de adhesión entre las células de la epidermis (acantólisis).

Se debe tratar la neoplasia subyacente; el tratamiento farmacológico del pénfigo paraneoplásico suele dar muy malos resultados. La combinación de dosis elevadas



Figura 7. Pénfigo paraneoplásico



Figura 8. Pénfigo paraneoplásico

de prednisona y otros inmunosupresores, como: ciclosporina, ciclofosfamida o azatioprina induce resultados variables e inconstantes. En varios casos se ha utilizado la inmunoglobulina EV con resultados alentadores. En pénfigos resistentes la plasmaférésis, en combinación con corticoides o ciclofosfamida o azatioprina, ha demostrado resultados benéficos similares. El pronóstico es muy malo, con una mortalidad cercana al 90%, generalmente por sobreinfecciones e insuficiencia respiratoria.^{8,9}

Signo de Leser Trélat

Consiste en queratosis seborreicas múltiples que aparecen en gran cantidad (Figuras 9 y 10) y extensión en forma brusca, por lo general en el tronco. Se relaciona con tumores gástricos, mamarios, prostáticos, pulmonares y colon. Es posible que un factor humorral producido por

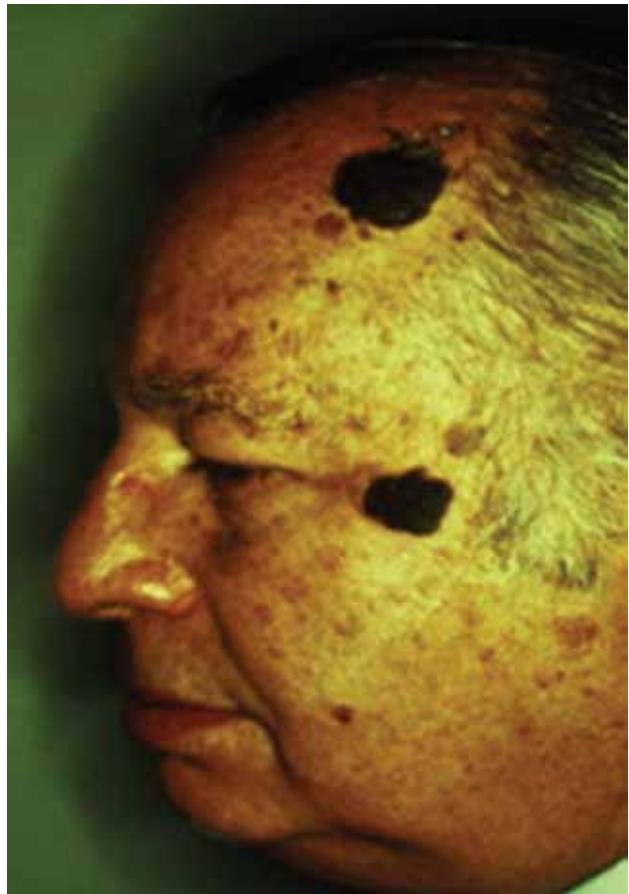


Figura 9. Signo de Leser Trélat

el tumor (factor de crecimiento alfa) sea el responsable de la aparición aguda de las queratosis seborreicas. Este mismo proceso puede estar implicado en la aparición de la acantosis nigricans.¹⁰

Eritema Gyratum repens

El eritema Gyratum repens es un trastorno cutáneo caracterizado por lesiones máculo-eritematosas concéntricas sobreelevadas, separadas por áreas de piel sana, en forma de bandas, acompañadas de fenómenos descamativos, que se van desplazando diariamente (Figuras 11 y 12). Afectan, predominantemente, al tronco. Son típicamente pruriginosas. Se ha asociado con cáncer de mama, pulmón, uterino, gástrico, de esófago, de vejiga, próstata y mieloma múltiple. Los síntomas cutáneos pueden preceder, acompañar o presentarse después de haberse descubierto



Figura 10. Signo de Leser Trélat



Figura 11. Eritema gyratum repens

la neoplasia. La resección de la neoplasia produce, por lo general, la resolución completa del eritema gyratum repens en un lapso de seis semanas.¹¹



Figura 12. Eritema gyratum repens

Síndrome de Sweet

El síndrome de Sweet puede aparecer asociado con neoplasias o inducido por fármacos. Se caracteriza por la formación de pápulas o nódulos inflamatorios dolorosos que integran placas, originan fiebre, leucocitosis periférica, infiltrado neutrófilo dérmico difuso (Figuras 13 y 14). Más de 85% de los pacientes con neoplasias tienen trastornos hematológicos, con mayor frecuencia leucemia mieloide aguda.

También se ha observado asociado con otras leucemias, con síndrome mielodisplásico, mieloma múltiple y linfoma. Su asociación con tumores sólidos, como carcinoma embrionario de testículo, carcinoma de ovario, de estómago y adenocarcinoma de mama, próstata, recto y pulmón es mucho menos frecuente. La patogénesis es multifactorial y aún debe establecerse definitivamente. Está demostrado que las citocinas desempeñan un papel importante en su causa. Los síntomas y las lesiones del síndrome de Sweet desaparecen luego del tratamiento con corticoides, yoduro de potasio o colchicina.^{12,13}



Figura 13. Síndrome de Sweet



Figura 14. Síndrome de Sweet

Otras dermatosis paraneoplásicas

Dermatomiositis: se manifiesta en la edad adulta y se asocia con cáncer de ovario (Figuras 15 y 16).¹⁴

Eritema migratorio necrolítico: se considera marcador de tumor pancreático de las células alfa (Figuras 17 y 18).^{15, 16}

Pioderma gangrenoso: se asocia con neoplasias hematológicas y más a menudo con leucemia mielogénica. También se relaciona con mieloma múltiple (Figuras 19 y 20).^{17, 18}

Xantogranuloma necrobiótico: neoformaciones de color rojo anaranjadas, ulceradas en la superficie, que se localizan en la región periorbitaria o el tronco. Se asocia en 80% de los casos con gammaglobulina monoclonal tipo IgG (Figuras 21 y 22).¹⁹

Hipertricosis lanuginosa adquirida: lanugo en la cara y el tronco. En hombres se asocia con cáncer de pulmón y en mujeres con cáncer colorrectal (Figuras 23 y 24).²⁰

Cuando se diagnostica una dermatosis paraneoplásica que traduce la existencia de tumor visceral subyacente, lo indicado es realizar, además de la historia clínica y la exploración física, los siguientes estudios:

- Pruebas de imagen: radiografía de tórax, ultrasonido abdominal, mastografía y panendoscopia.
- Test de sangre oculta en heces.
- Citología vaginal.
- Biometría hemática, incluidas: velocidad de sedimentación globular y los marcadores tumorales: antígeno carcinoembionario, Ca 125, Ca 19-9, Ca 15-3, en hombres el PSA y en mujeres el HER2/NEU.²¹



Figura 15. Dermatomiositis



Figura 16. Dermatomiositis



Figura 17. Eritema migratorio necrolítico



Figura 18. Eritema migratorio necrolítico



Figura 19. Pioderma gangrenoso

Si se diagnostica una dermatosis paraneoplásica que haga sospechar una neoplasia hematológica subyacente, además de la historia clínica y exploración física, deben realizarse:

- Biometría hemática, incluyendo velocidad de sedimentación globular.



Figura 20. Pioderma gangrenoso



Figura 21. Xantogranuloma



Figura 22. Xantogranuloma

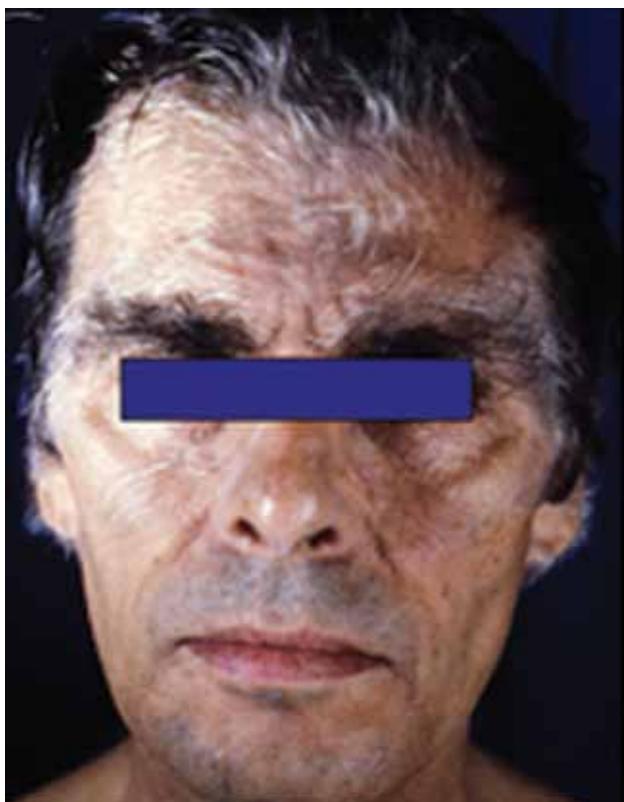


Figura 23. Hipertricosis adquirida



Figura 24. Hipertricosis adquirida

- Recuento globular.
- Diagnóstico fenotípico y citogenético.
- Proteína de Bence-Jones.
- Viscosidad en suero.
- Cadenas ligeras kappa/lambda.
- Biopsia de médula ósea y ganglios.
- Estudios de imagen (TAC y radiografía).²¹

CONCLUSIÓN

Las dermatosis paraneoplásicas son padecimientos dermatológicos raros, de difícil reconocimiento, que pueden pasar inadvertidos cuando se manifiestan como problemas leves y poco molestos, lo que hace que el propio paciente les preste poca atención. La mayor parte de las veces aparecen en adultos jóvenes entre la tercera y cuarta décadas de la vida y están asociadas con mayor frecuencia con neoplasias hematológicas.

El reconocimiento de las lesiones características de la dermatosis paraneoplásica facilita la identificación temprana de un cáncer oculto cuyas manifestaciones propias, quizás aparezcan hasta meses e incluso años después; por lo tanto, el hallazgo de estas dermatosis permite sospechar tempranamente el tumor al que se asocian, aumentando así la supervivencia de los pacientes.

En muchos de los casos no puede precisarse la etiopatogenia de la asociación, pero se ha comprobado que el tratamiento de la neoplasia subyacente conduce a la curación de la dermatosis.

REFERENCIAS

1. Falabella R y col. Manifestaciones cutáneas de las enfermedades sistémicas. En: Fundamentos de Medicina: Dermatología. 5^a ed. Medellín: CIB, 1997;471-478.
2. Ortega L, Gutierrez L. Cutaneous manifestations of internal malignancies in tertiary health care hospital of developing country. An Bras Dermatol 2010;85(5):736-742.
3. Boyce S, Harper J. Paraneoplastic dermatoses. Dermatol Clin 2002;20:523-532.
4. Chee-Woon O, Yooh J. Malignant acanthosis nigricans. Dermatol 2010;2:103-109.
5. Pael N, Spencer L, English J, et al. Acquired ichthyosis. J Am Acad Dermatol 2006;55:647.
6. Strobel ES, Bouveret C, Kohl PK. Acrokeratosis paraneoplásica de Bazex as an indicator for underlying squamous cell carcinoma of the lung. J Cancer Res Clin Oncol 2006;132(6):376-378.
7. Hsu YS, Lien GS, Lai HH, Cheng YS, et al. Acrokeratosis paraneoplastica (Bazex syndrome) with adenocarcinoma of the colon: report of a case and review of the literature. J Gastroenterol 2000;35(6):460-464.
8. Miida H, Hiroshi Y. Severe gastrointestinal involvement in paraneoplastic pemphigus. Eur J Dermatol 2006;16(4):420-422.
9. Hossein C, Nousari M. The mechanism of respiratory failure in paraneoplastic pemphigus. New England J Med 340(18).
10. Ponti G, Luppi G, Losi L, et al. Leser-Trélat syndrome in patients affected by six multiple metachronous primitive cancers. J Hematol Oncol 2010;3:2.

11. Eubanks LE, McBurney E, Reed R. Erythema gyratum repens. *Am J Med Sci* 2001;321(5):302-305.
12. Inomata N, Sasaki T, Nakajima H. Sweet's syndrome with gastric cancer. *J Am Acad Dermatol* 1999;41(6):1033-1034.
13. Cohen PR, Holder WR, Tucker SB, Kono S, Kurzrock R. Sweet syndrome in patients with solid tumors. *Cancer* 1993;72(9):2723-2731.
14. Callen JP, Wortmann RL. Dermatomyositis. *Clin Dermatol* 2006;24:363-373.
15. Mark O, Miljkovic J. Necrolytic migratory erythema associated with hyperglucagonemic and neuroendocrine hepatic tumors. *Act Dermatoven APA* 2005;14.
16. Technau K, Renkl A, Norgauer J, Ziemer M. Necrolytic migratory erythema with myelodysplastic syndrome without glucagonoma. *Eur J Dermatol* 2005;15(2):110-112.
17. Vadillo M, Jucglá A, Podzamczer D, et al. Pyoderma gangrenosum with liver, spleen and bone involvement in a patient with chronic myelomonocytic leukaemia. *Br J Dermatol* 1999 Sep; 141(3):541-543.
18. Beele H, Verhaeghe E, Stockman A, et al. Pyoderma gangrenosum as an early revelator of acute leukemia. *Dermatology* 2000; 200(2):176-178.
19. Roth S, Delmont E, Heinrich F, et al. Necrobiotic xanthogranuloma, a cutaneous disorder associated with monoclonal gammopathy. *Rev Med Interne* 2002 May;23(5):460-464.
20. Driban NE. Dermatopatías pancreáticas. *Medicine (Tercera serie)* 1987;2446.
21. Stone SP, Buescher LF. Life-threatening paraneoplastic cutaneous syndromes. *Clinics Dermatol* 2005;23:301-6.

Imágenes usadas con permiso del Dr. Antonio Javier Chaves Álvarez. Unidad de Dermatología. Hospital Infanta Cristina. Complejo Universitario de Badajoz.