

**MANIFESTACIONES EXTERNAS DE
LAS ENFERMEDADES ONCOLÓGICAS.
SÍNDROMES PARANEOPLÁSICOS
EN DERMATOLOGÍA**

Anna Tuneu Vals y Arantxa López Pestaña

Existen gran variedad de síndromes cutáneos asociados a neoplasia que pueden aparecer al mismo tiempo que el tumor, preceder o suceder meses o años antes o después de su detección. Por ello, ante cualquier síndrome cutáneo paraneoplásico es importante descartar una posible tumoración maligna subyacente.

Revisamos los principales síndromes paraneoplásicos dermatológicos, junto a las neoplasias que más frecuentemente se les asocian (tablas I a III) e indicamos sus respectivos métodos diagnósticos y terapéuticos.

Tabla I
Lesiones pigmentadas y queratosis

Síndrome cutáneo (%)	Descripción	Procesos asociados	Refs.
<i>Acantosis nigricans</i> (ND, baja frecuencia)	Placas de color gris parduzco, aspecto verrucoso y superficie aterciopelada, de disposición simétrica en áreas de pliegues (axilas, ingles, periné, cuello)	Adenocarcinomas: estómago y otros (páncreas y vías biliares, colorrectal, ovario, endometrio, pulmón, mama)	1
Acantosis palmar (<i>tripe palms</i>) (90%)	Engrosamiento aterciopelado de las palmas, exageración de surcos cutáneos, hiperpigmentación marronácea. Se asocia frecuentemente a <i>acantosis nigricans</i> .	Adenocarcinomas de estómago o pulmón	2
Signo de Leser-Trélat (100%)	Aparición eruptiva de múltiples queratosis seborreicas, pruriginosas, a menudo con halo inflamatorio. Puede asociarse a <i>acantosis nigricans</i> .	Adenocarcinomas intra-abdominales (estómago, hígado, colon y recto, páncreas), mama, pulmón, linfomas	2
Acroqueratosis paraneoplásica (Síndrome de Bazex) (100%)	Hiperqueratosis psoriasiforme simétrica, acral	Carcinomas escamosos de esófago, cabeza y cuello o pulmón, enfermedad de Hodgkin	3
Melanosis generalizada (100%)	Pigmentación gris-marronácea difusa de la piel	Melanoma diseminado	4
Enfermedad de Paget (mamaria y extramamaria) (50%)	Placas eritematosas queratósicas o exudativas a nivel del complejo areola-pezón, o bien en la zona genital o perianal	Carcinomas de mama, útero, ovario, vagina, vejiga, próstata, recto y ano	5

Abreviaturas usadas en las tablas:

(%): Porcentaje de casos en los cuales se asocia a neoplasias malignas

ND: no disponible

Tabla II
Dermatosis neutrofílicas y eritemas

Síndrome cutáneo (%)	Descripción	Procesos asociados	Refs.
Síndrome de Sweet (10-20%)	Pápulas y placas eritematosas, edematosas, con superficie pseudo-vesiculosa, en la cabeza, cuello y extremidades superiores. Se asocia a artralgias y fiebre.	Leucemia mieloide aguda, otros (leucemia mieloide crónica, linfomas, mieloma, síndromes mielodisplásicos)	6, 7
Pioderma gangrenoso (15-25%)	Úlceras cutáneas de borde violáceo, dolorosas, destructivas, crónicas y recurrentes, de predominio en regiones pretibiales	Leucemia mieloide aguda, síndromes mielodisplásicos, otros (leucemia linfocítica y tumores sólidos: adenocarcinoma de estómago, carcinoma adrenocortical, tumor carcinoide)	8
<i>Eritema gyratum repens</i> (80%)	Lesiones eritematosas, serpiginosas, descamativas y pruriginosas, que forman anillos concéntricos	Tumores de pulmón, mama, esófago, aparato genitourinario, estómago y próstata	9
Eritema necrolítico migratorio (100%)	Máculas y pápulas migratorias diseminadas, que evolucionan hacia la necrosis epidérmica	Glucagonoma	10
<i>Flushing</i> paraneoplásico (ND, baja frecuencia)	Enrojecimiento difuso y transitorio de cara, cuello y parte superior del tórax	Tumor carcinoide, otros (carcinoma medular de tiroides, leucemias, carcinoma de células renales)	11
Dermatitis exfoliativa (ND, baja frecuencia)	Eritema generalizado, con posterior descamación	Linfoma cutáneo de células T, otros linfomas	12
Reticulohistiocitosis multicéntrica (20%)	Pápulas redondeadas, traslúcidas, en dorso de manos, zonas periarticulares y cara. Afecta también a las mucosas (típicamente labios y lengua) y las articulaciones.	Tumores de estómago, ovario, útero, mama, páncreas, pulmón, melanoma y linfomas	13

Tabla III
Miscelánea

Síndrome cutáneo (%)	Descripción	Procesos asociados	Refs.
Pénfigo paraneoplásico (ND, casi siempre)	Estomatitis grave, a asociada a conjuntivitis pseudomembranosa y lesiones en mucosa nasal, esofágica y genital. Lesiones cutáneas muy polimórfas, con afectación palmoplantar. Puede asociarse una bronquiolitis obliterante, ocasionalmente mortal.	Linfoma no Hodgkin, leucemia linfática crónica, timoma, macroglobulinemia de Waldenström. Raramente carcinomas, sarcomas y melanoma.	14, 15
Ictiosis adquirida (ND)	Descamación simétrica, más o menos intensa, de escamas blancas o marrónáceas, a nivel de tronco y miembros, predominantemente en las superficies de extensión	Enfermedad de Hodgkin, otros linfomas, mieloma múltiple, sarcoma de Kaposi	16, 17
Dermatomiositis (30%)	Eritema y telangiectasias periungueales y a nivel de nudillos, región periorbitaria y superficies de extensión. Miopatía inflamatoria de cinturas proximales.	Tumores de ovario, pulmón, estómago, colon y recto, linfomas	18, 19
Paquidermoperiostosis (90%)	Engrosamiento cutáneo de predominio cefálico, con acentuación de pliegues, acropaquia, uñas en vidrio de reloj, periostosis epifisaria	Pulmón	20
Hipertrichosis lanuginosa adquirida (ND, mayoría)	Crecimiento de pelo tipo lanugo en la piel, generalmente de cara y cuello	Carcinomas de pulmón, colon y recto, mama, ovario y riñón	21
Síndrome de Muir-Torre (100%)	Neoplasias de glándulas sebáceas	Neoplasias de colon y recto, otras (tracto genitourinario, mama, hematológicas, cabeza y cuello, intestino delgado)	22, 23
Amiloidosis (30%)	Petequias y equimosis por mínimos traumatismos, pápulas purpúricas, o engrosamiento cutáneo difuso	Mieloma múltiple, macroglobulinemia de Waldenström	24

A. LESIONES PIGMENTADAS Y QUERATOSIS

Los cuatro primeros síndromes de este apartado son: la *acantosis nigricans*, la *acantosis palmar*, el síndrome de Leser-Trélat y el síndrome de Bazex: Todas ellas tienen una característica común, y es que aunque su patogenia es poco conocida, se postula que la liberación *TGF-alfa-* y otras citocinas por el tumor, podrían determinar la proliferación de los queratinocitos característica.

Ninguno de ellos tiene un tratamiento conocido, pero en general las lesiones cutáneas mejoran cuando el tratamiento del tumor es eficaz.

A.1. *Acantosis nigricans* (AN)

Es una erupción simétrica que se caracteriza por engrosamiento e hiperpigmentación cutánea de color gris parduzco, de aspecto verrucoso y superficie aterciopelada, que aparece sobre todo en pliegues (axilas, ingles, periné, nuca y laterales del cuello), aunque también puede afectar a mucosa oral y labios, y en casos extremos, puede abarcar toda la piel, incluyendo palmas y plantas¹.

Aunque su relación con el cáncer es bien conocida, la mayoría de los casos acontecen en pacientes jóvenes sin malignidad y coincidiendo con obesidad o resistencia a la insulina.

El cuadro se instaura de forma lenta y asintomática, pero en los casos paraneoplásicos suele asociarse a prurito y progresar con mayor rapidez y extensión. La neoplasia subyacente suele ser un adenocarcinoma (gástrico en más de la mitad de los casos, pero

también puede ser de páncreas, vías biliares, colon y recto, endometrio, ovario, pulmón, próstata o mama). Se han descrito casos en linfoma o neoplasia testicular.

La AN aparece al mismo tiempo que el tumor en el 61% de los casos. En el 22% el diagnóstico del cáncer precede a la dermatosis, y en el 17% restante la AN precede al cáncer, a veces años.

El diagnóstico es clínico por el aspecto característico de la piel y mucosas afectadas.

El tratamiento debe ir dirigido a la causa subyacente. La exéresis tumoral determina la mejoría o desaparición de las lesiones cutáneas y, a la inversa, la recidiva de la neoplasia se acompaña de un empeoramiento.

A.2. *Acantosis palmar (tripe palms)*: (AP)

Consiste en un engrosamiento aterciopelado de las palmas, con exageración de los surcos de la piel y una hiperpigmentación marronácea. Su aspecto es similar a la mucosa del estómago de los rumiantes, de ahí su nombre en inglés.

En más del 90% de los casos se asocia a la presencia de un tumor maligno, predominantemente de estómago o de pulmón². Cuando se presenta aislada, la AP se asocia en más de la mitad de los casos a un carcinoma broncogénico. Cuando coexiste con una AN, hecho que ocurre hasta en un 75% de los casos, el carcinoma es casi siempre gástrico. Puede ser el primer signo de la neoplasia en hasta el 40% de los casos. La evolución de los cambios cutáneos es paralela a la respuesta del tumor.

A.3. Signo de Leser-Trélat

Consiste en la aparición eruptiva de múltiples queratosis seborreicas pruriginosas, que crecen rápidamente y poseen a menudo un halo inflamatorio. Si existen queratosis previas, aumentan de tamaño y se hacen sintomáticas.

Los tumores más frecuentemente asociados son los adenocarcinomas abdominales (estómago, hígado, páncreas, colon y recto), aunque también se ha descrito en cánceres de mama, pulmón y linfomas².

En algunos casos se asocia el signo de Leser-Trélat con la AN. Puede preceder en varios meses al diagnóstico de la neoplasia, o puede aparecer después. El tratamiento del tumor induce la involución de las lesiones.

A.4. Acroqueratosis paraneoplásica o Síndrome de Bazex

Consiste en la aparición de placas eritemato-violáceas psoriasiformes bilaterales y simétricas, en zonas acras, afectando a nariz y orejas, y manos y pies donde ocasiona onicodistrofia, afectación periungueal y queratodermia palmoplantar. Los tumores más frecuentemente implicados son los carcinomas escamosos de esófago, cabeza y cuello y pulmón, habiéndose descrito también en la enfermedad de Hodgkin³. La aparición del síndrome precede al diagnóstico de la neoplasia en el 60% de los casos, por lo que es importante hacer un estudio detallado de estos pacientes. El tratamiento de la enfermedad de base suele mejorar las lesiones cutáneas. Es importante establecer el diagnóstico diferencial con la psoriasis ya que la morfología de las lesiones puede ser muy parecida.

A.5. Melanosis generalizada

Es aquella pigmentación gris-marronácea difusa que aparece en la piel de algunos pacientes afectados de melanoma diseminado. Es más intensa en las zonas expuestas al sol, y ocasionalmente puede ser el primer síntoma del tumor. Es la consecuencia de la existencia de melanina circulante, que es fagocitada por los macrófagos de la piel. Una producción aberrante de factores de crecimiento de melanocitos podría contribuir a este fenómeno⁴.

A.6. Enfermedad de Paget

La enfermedad de Paget de la mama se presenta como una placa eritematosa y levemente queratósica a nivel del complejo areola-pezones, y a veces en la piel circundante. Se trata de un carcinoma *in situ*, pero en cerca de la mitad de los casos coexiste con un carcinoma invasor subareolar. El diagnóstico es histológico, al observar las características células de Paget en la biopsia cutánea. Dada la alta frecuencia de carcinomas invasores ocultos es imprescindible efectuar una exploración completa asociada a mamografía o RMN para descartarlo.

La enfermedad de Paget extramamaria también es un carcinoma *in situ* de piel, con aspecto de dermatosis eritematosa y exudativa, localizada en la zona genital o perianal. La biopsia de piel es diagnóstica evidenciándose células de Paget en la epidermis. En el 50% de los casos se asocia a una neoplasia interna, habitualmente útero, recto o ano, vejiga, vagina o próstata. Generalmente existe una relación entre la ubicación del tumor y el lugar de aparición de la dermatosis⁵.

B. DERMATOSIS NEUTROFÍLICAS

Las dermatosis neutrofílicas constituyen un grupo heterogéneo de procesos diferentes pero íntimamente relacionados. Se caracterizan histológicamente por la presencia de infiltrados de leucocitos polimorfonucleares neutrófilos en la dermis, sin que se observe ningún proceso infeccioso como agente causal. Desde el punto de vista clínico se manifiestan como vesículas, pústulas, placas, nódulos o úlceras, pudiendo observarse diferentes tipos de lesiones en un mismo paciente. Ocasionalmente además de la piel se afectan otros órganos, tales como ojos, articulaciones, huesos, pulmón, hígado y ganglios linfáticos.

Algunas de estas dermatosis neutrofílicas, en particular el síndrome de Sweet, el pioderma gangrenoso, el eritema elevatum diutinum y la hidradenitis neutrofílica ecrina, pueden aparecer en el transcurso de procesos neoplásicos, fundamentalmente hemopatías malignas, siendo en algunas ocasiones el primer signo de la enfermedad.

B.1. Síndrome de Sweet

También denominado dermatosis neutrofílica febril aguda, suele ser idiopático, pero en el 50% se asocia a otros procesos, fundamentalmente neoplasias, infecciones, enfermedades autoinmunes, enfermedad inflamatoria intestinal, ingesta de fármacos y embarazo.

La asociación a neoplasias generalmente hematológicas, ocurre en el 10-20% de los casos, siendo la más frecuente la leucemia mieloide aguda,

aunque también se ha asociado a leucemia mieloide crónica, otros procesos mieloproliferativos, linfomas, mielomas y síndromes mielodisplásicos⁶. Con menor frecuencia se ha descrito en el curso de tumores sólidos, como carcinomas génitourinarios, de esófago, pulmón, mama y colon⁷.

Clínicamente se caracteriza por la aparición de múltiples pápulas y placas eritematosas, edematosas, con una superficie pseudovesiculosa (Fig. 1). Se localizan generalmente en la cabeza, cuello y extremidades superiores, especialmente en el dorso de las manos, aunque pueden distribuirse



Figura 1.

por todo el tegumento. Las lesiones no pruriginosas pero suelen provocar una sensación de quemazón o dolor. En los casos asociados a neoplasia el cuadro suele ser más extenso. A nivel de las piernas se pueden observar nódulos que recuerdan al eritema nodoso. En el síndrome de Sweet, como en el pioderma gangrenoso, se ha descrito el fenómeno de la patergia, apareciendo lesiones nuevas tras traumatismos. La variante vesículo-ampo-

llosa evoluciona hacia la formación de úlceras superficiales, indistinguibles del pioderma gangrenoso ampolloso y se asocia a la leucemia. Para algunos autores esta forma atípica de síndrome de Sweet y el pioderma gangrenoso ampolloso en realidad son un continuum, y utilizan el término *dermatosis neutrofílicas leucémicas* para describir estos procesos. Las manifestaciones cutáneas se suelen acompañar de fiebre (40-80%), neutrofilia, que puede estar ausente en pacientes neutropénicos, artralgias, episcleritis y otras manifestaciones sistémicas.

La patogenia es desconocida. Se ha sugerido que podría haber una alteración en la secreción de citocinas, en particular una elevación del factor estimulante de colonias granulocítico (G-CSF) endógeno y de la interleucina-6 (IL-6). El G-CSF provocaría una estimulación en la producción de neutrófilos, su activación, maduración y quimiotaxis, con la consiguiente elevación del número de neutrófilos en la sangre y en la dermis. La IL-6 sería la responsable de la fiebre, el dolor y el aumento de los reactantes de fase aguda:

El tratamiento de elección es la prednisona, 0'5-1 mg/kg/día, durante 4-6 semanas con lo que se obtiene una rápida resolución de los síntomas. Las recurrencias son frecuentes (30%), sobre todo en los pacientes con neoplasias hematológicas.

B.2. Pioderma gangrenoso

El pioderma gangrenoso (PG) fue descrito en 1930 por Brunsting como un proceso consistente en úlceras cutáneas destructivas, crónicas y recurrentes asociadas a colitis ulcerosa. En el 50-

70% se asocia a otra enfermedad sistémica subyacente, fundamentalmente enfermedad inflamatoria intestinal (20-30%), artritis (artritis seronegativa, artritis reumatoide, espondilitis de la enfermedad inflamatoria intestinal, 20%) y neoplasias, generalmente de origen hematológico (15-25%)².

Los procesos neoplásicos más frecuentemente implicados son la leucemia mieloide aguda¹ y los síndromes mielodisplásicos, pero también se han descrito casos asociados a leucemia linfoide, y tumores sólidos como el adenocarcinoma de estómago, carcinoma adrenocortical y tumor carcinoide⁸.

El PG se caracteriza clínicamente por la presencia de úlceras dolorosas, generalmente a nivel de las regiones pretibiales, aunque pueden localizarse en cualquier parte de la piel incluyendo las áreas periostomales. Las lesiones se inician como pápulo-pústulas, rodeadas de un halo eritematoso, o como nódulos rojizos. Posteriormente se produce una necrosis, mostrando entonces una ulceración central superficial o profunda, con una base purulenta, rodeada de un borde irregular, sobresaliente, violáceo que se extiende centráfugamente (Fig. 2). Las lesiones pueden ser únicas o múltiples y cuando curan dejan cicatrices atróficas residuales. Al igual que en el síndrome de Sweet, pueden desarrollarse infiltrados neutrofílicos a nivel de otros órganos, como huesos, pulmón, hígado, páncreas, bazo, riñones y sistema nervioso central.

Se han descrito cuatro variantes clínicas: PG ulcerativo, PG ampolloso (vesículoampolloso o atípico), PG pustuloso y PG granulomatoso superficial. El PG ampolloso se asocia específi-

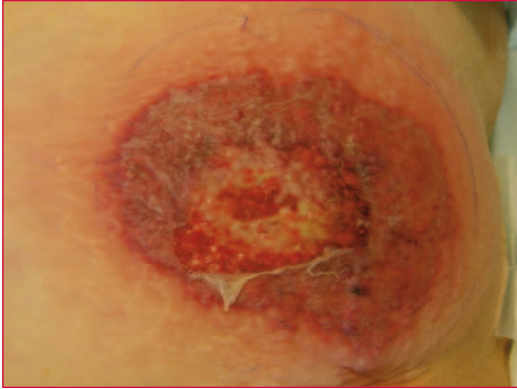


Figura 2.

camente a neoplasias hematológicas, en particular a la leucemia mieloide aguda y al síndrome mielodisplásico. En estos casos el proceso se inicia con fiebre, malestar general y la aparición brusca de lesiones ampollosas hemorrágicas y purulentas, que se necrosan rápidamente, de forma indistinguible a la variante vesículo-ampollosa del síndrome de Sweet.

El diagnóstico es clínico ya que la biopsia cutánea es inespecífica. Es fundamental descartar siempre un proceso infeccioso, mediante cultivos para bacterias, micobacterias, hongos y virus.

La patogenia del PG, como en el resto de las dermatosis neutrofilicas, es desconocida.

El tratamiento depende del número, tamaño y profundidad de las lesiones, de la enfermedad subyacente y del estado del paciente. El tratamiento de la enfermedad de base también favorece la resolución de la enfermedad. En los casos graves se debe iniciar rápidamente el tratamiento con corticoides sistémicos. La ciclosporina se suele asociar a los corticoides en los

casos resistentes a los mismos, o desde el principio en los casos más graves, para frenar el proceso inflamatorio y las posibles cicatrices.

Otros fármacos alternativos son talidomida, metotrexate, azatioprina, clorambucil, ciclofosfamida, mico-fenolato mofetil, inmunoglobulinas endovenosas e inhibidores del factor de necrosis tumoral (etanercept, infliximab).

C. ERITEMAS

C.1. *Eritema gyratum repens*

Es una erupción caracterizada por la aparición de lesiones eritematosas, serpiginosas, con un collarite escamoso característico que recuerda a las vetas de la madera. Las lesiones forman rápidamente anillos eritematosos concéntricos y afectan a amplias zonas del cuerpo, especialmente tronco y raíz de miembros y suelen acompañarse de prurito intenso (Fig 3).



Figura 3.

La patogenia es desconocida⁹ pero en el 80% de los casos se asocia a

neoplasia subyacente siendo los más frecuentes los carcinomas de pulmón, mama, esófago, aparato génitourinario, estómago y próstata.

Aunque no hay tratamiento específico para la erupción, los antihistamínicos pueden mejorar el prurito. El control del tumor suele acompañarse de la desaparición de las lesiones cutáneas.

C.2. Eritema necrolítico migratorio

Se asocia a tumores pancreáticos secretores de glucagón (glucagonomas), siendo la erupción cutánea el resultado directo o indirecto de la hiperglucagonemia, lo que explica que las lesiones desaparezcan al extirpar los tumores. Puede aparecer hasta tres años antes del diagnóstico de la neoplasia¹⁰.

La erupción es muy característica: se inicia como un eritema migratorio superficial diseminado. Las lesiones son anulares, policíclicas o arciformes ocasionalmente con vesículas y ampollas en el borde externo. A medida que evolucionan aparecen zonas costrosas y descamativas que dejan áreas hiperpigmentadas. Pueden aparecer en cualquier parte del cuerpo pero predominan en los pliegues y la zona inferior del abdomen. Es frecuente la afectación de la mucosa oral en forma de glositis, estomatitis y queilitis angular.

El cuadro se acompaña de alopecia, fragilidad ungueal, diarrea y pérdida de peso. También puede aparecer encefalopatía y trastornos psiquiátricos. Los niveles de glucagón en plasma están elevados y también pueden encontrarse otras alteraciones analíticas como anemia, alcalosis e intolerancia a la glucosa.

El tratamiento de la erupción es sintomático. Las lesiones desaparecen al extirpar el tumor pancreático o al controlar la enfermedad diseminada.

C.3. Flushing paraneoplásico

Es un enrojecimiento difuso y transitorio que afecta principalmente a la cara aunque puede extenderse a otras áreas como el cuello, el tercio superior del tórax y la región epigástrica. A veces se acompaña de prurito y edema y otras veces se sigue de palidez y cianosis. Puede acompañarse de otros síntomas como broncoespasmo, dolor abdominal, diarrea, cefalea, urticaria, hipotensión o taquicardia.

Es consecuencia de un aumento del flujo sanguíneo cutáneo en la zona eritematosa, que se desencadena a través de los nervios que activan la vasodilatación o directamente por la reacción del músculo liso vascular. La cara debido a su abundante vascularización, es el lugar más afectado.

La asociación más frecuente es con el tumor carcinoide, pero también se han descrito casos asociados a carcinoma medular de tiroides, mastocitosis, leucemias o carcinoma de células renales¹¹. Los mediadores que dan lugar al *flushing* pueden ser diferentes. Así se han descrito diversas aminas vasoactivas implicadas: histamina, serotonina, prostaglandinas, bradiquininas. El *flushing* se observa con mayor frecuencia en procesos no neoplásicos tales como la ingesta de determinados aditivos alimentarios (glutamato, nitrato sódico), medicamentos (disulfiram, ketoconazol, metronidazol), alcohol, ansiedad o situaciones fisiológicas como la menopausia.

El *flushing* asociado al síndrome carcinoide es especial. Se origina por un exceso de secreción de serotonina y una alteración del metabolismo del triptófano. En condiciones normales, el 1% del triptófano ingerido se metaboliza hacia la vía de la serotonina pero en el síndrome carcinoide este porcentaje asciende hasta el 60%. La serotonina provoca vasoconstricción venosa y dilatación arteriolar y con ellos, el rubor de la piel de la cara. En la mayoría de los casos, es necesario que existan metástasis hepáticas del tumor carcinoide para que se desarrolle la sintomatología cutánea característica.

El tratamiento de la sintomatología consiste en disminuir la producción de serotonina. Si es posible, hay que eliminar el tumor o las metástasis. Cuando es irreseccable, el tratamiento sistémico con análogos de la somatostatina o con quimioterapia puede ser útil.

C.4. Dermatitis exfoliativa (eritrodermia descamativa)

Es un cuadro clínico inflamatorio caracterizado por eritema y descamación generalizados o sea, una eritrodermia.

Las causas más frecuentes de eritrodermia son no neoplásicas, especialmente toxicodermias y psoriasis. Cuando es paraneoplásica, raramente se asocia a tumores sólidos. Hay que pensar siempre en la posibilidad de un linfoma cutáneo de células T tipo síndrome de Sézary, por lo que la biopsia cutánea es imprescindible para establecer un diagnóstico etiológico¹². Pueden asociarse manifestaciones sistémicas como adenopatías, hepatomegalia, esplenomegalia, alte-

ración de la homeostasis térmica, taquicardia, edema, anemia, eosinofilia, etc.

Puede producirse una pérdida importante hidroelectrolítica ó de proteínas secundaria a la dilatación y al aumento de permeabilidad vascular que acontece en la eritrodermia.

Es un proceso grave, que puede requerir un manejo hospitalario de soporte asociado al tratamiento etiológico. El tratamiento tópico con emolientes mejora la descamación y los corticoides tópicos mejoran la inflamación. Suele ser necesaria la administración de antihistamínicos, antibióticos y/o esteroides sistémicos.

C.5. Reticulohistiocitosis multicéntrica

Es una histiocitosis reactiva que se asocia a neoplasias en el 20% de los casos¹³, principalmente a carcinomas de origen gástrico, ovárico, uterino, mamario, pancreático, pulmonar, melanoma y linfomas. La afectación cutánea suele preceder al diagnóstico del tumor asociado.

Afecta a la piel, las mucosas y las articulaciones. Las lesiones cutáneas son pápulas redondeadas, traslúcidas, de color rosado-amarillento o parduzco, que predominan en el dorso de los dedos, zonas periarticulares, cara, cuero cabelludo y orejas. Es típica la afectación mucosa de labios y lengua. La afectación articular es la más grave y consiste en una poliartritis simétrica y destructiva similar a la artritis reumatoide, que afecta a manos, rodillas y muñecas.

El tratamiento es el del tumor asociado en cada caso.

D. LESIONES AMPOLLOSAS

D.1. Pénfigo paraneoplásico

El pénfigo paraneoplásico (PPN) fue descrito como una entidad individualizada del resto de los pénfigos en 1990. Se asocia a tumores malignos y benignos. En la mayoría de los casos se acompaña de neoplasias de estirpe hematológica, en particular linfoma no Hodgkin (42%), leucemia linfática crónica (29%), enfermedad de Castleman (10%), timomas (6%) y macroglobulinemia de Waldenström (6%). En el resto de los pacientes se detectan otro tipo de neoplasias, tales como carcinomas, sarcomas y melanoma^{14,15}.

El PPN se caracteriza clínicamente por la presencia de una estomatitis grave, que suele ser la primera manifestación de la enfermedad y la más resistente al tratamiento. Las lesiones son erosiones y ulceraciones asociadas a áreas de aspecto liquenoide, que afectan a toda la mucosa orofaríngea, y que característicamente se extienden al bermellón del labio. En la mayoría de los pacientes se asocia una conjuntivitis pseudomembranosa grave que puede evolucionar hacia la oclusión de los fórnicos conjuntivales (Fig 4). También se pueden observar lesiones en las mucosas nasal, esofágica y genital.

Las lesiones cutáneas son muy polimorfas, incluso en un mismo paciente, y pueden simular otras enfermedades autoinmunes. Se pueden observar máculas eritematosas, ampollas flácidas y erosiones (como en el pénfigo vulgar), ampollas tensas (como en el penfigoide), pequeñas ampollas de disposición anular (como en la dermatitis IgA lineal), lesiones necróticas



Figura 4.

que recuerdan al eritema multiforme y erupciones liquenoides, que simulan un liquen plano o una enfermedad injerto-huésped. Es característica la aparición de lesiones palmo-plantares con ampollas, que recuerdan al eritema multiforme, y que ayudan a diferenciarlo del pénfigo vulgar, donde la afectación palmo-plantar es muy rara.

El 30-40% de los pacientes presentan además afectación pulmonar en forma de una bronquiolitis obliterante que puede evolucionar a una insuficiencia respiratoria y provocar la muerte. También pueden afectarse el riñón, la vejiga y el músculo estriado y liso.

El PPN es una enfermedad autoinmune. Se han detectado diversos tipos de autoanticuerpos IgG frente a diferentes antígenos, entre los que se encuentran la desmoplaquina I y II, el antígeno del penfigoide ampolloso 1, envoplakina y periplakina, la plectina, y las desmogleínas 3 y 1 (éstas últimas implicadas también en la patogenia del pénfigo vulgar). Además de la inmunidad humoral probablemente estén

también implicados otros mecanismos como la citotoxicidad mediada por células, lo que determina las diferencias clínicas con el pénfigo vulgar (lesiones cutáneas muy polimorfas y mucositis más grave en el PPN).

El diagnóstico del PPN requiere los siguientes criterios: (i) ulceraciones mucosas y lesiones cutáneas polimorfas asociadas a una neoplasia subyacente; (ii) degeneración vacuolar, necrosis de queratinocitos y acantolisis intraepidérmica en la histología; (iii) presencia de IgG y C3 en la superficie de las células epidérmicas, con o sin afectación de la membrana basal; (iv) presencia de autoanticuerpos en el suero frente al epitelio transicional y escamoso estratificado; y (v) detección de autoanticuerpos en el suero frente a varios antígenos de la familia de las plaquinas mediante inmunoprecipitación.

Dos tercios de los pacientes afectados de pénfigo paraneoplásico tienen un proceso tumoral ya diagnosticado en el momento de aparición de los primeros signos, generalmente un proceso linfoproliferativo. Pero en más del 30% el PPN es la primera manifestación del proceso subyacente por lo que es necesario un estudio completo.

El diagnóstico diferencial debe establecerse con el pénfigo vulgar, el penfigoide cicatricial, el eritema multiforme, el liquen plano, la estomatitis secundaria a la quimioterapia, el herpes simple persistente y otras infecciones virales.

El pronóstico del PPN es malo. El 90% de los pacientes fallece en los dos años posteriores al diagnóstico por la propia enfermedad autoinmune (en particular por la insuficiencia respira-

toria), por la neoplasia asociada o por las complicaciones del tratamiento. En tumores benignos como timomas o enfermedad de Castleman, se puede conseguir el control del pénfigo tras el tratamiento quirúrgico en un tiempo variable que oscila entre 6-18 meses. En el PPN asociado a neoplasias malignas, el control de las mismas no siempre se acompaña de la resolución del pénfigo.

El tratamiento del PPN es muy complejo. Los corticoides orales pueden controlar las lesiones cutáneas, aunque la estomatitis es más resistente al tratamiento. En algunos casos la asociación con ciclosporina, ciclofosfamida, micofenolato mofetil o inmunoglobulinas intravenosas ha sido eficaz. Recientemente se ha empezado a utilizar rituximab, un anticuerpo monoclonal humanizado dirigido frente al antígeno CD20 de los linfocitos B, consiguiéndose un buen control de la enfermedad con escasos efectos secundarios.

E. OTRAS LESIONES CUTÁNEAS PARANEOPLÁSICAS

E.1. Ictiosis adquirida

Las ictiosis se caracterizan por la presencia de sequedad y eritema cutáneos, con escamas prominentes.

La ictiosis adquirida (IA) es clínica e histológicamente similar a la ictiosis vulgar, pero a diferencia de ésta se inicia tras la pubertad y no se detectan antecedentes familiares de ictiosis. Se manifiesta con una descamación simétrica, más o menos intensa, de

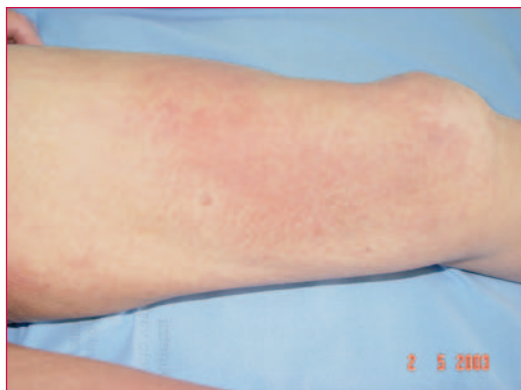


Figura 5.

escamas blancas o marrónáceas a nivel de tronco y miembros, pero sobre todo en piernas. Las lesiones predominan en las superficies de extensión y suelen respetar las flexuras (Fig. 5).

La IA se puede asociar a neoplasias, a otros procesos no malignos y a la ingesta de fármacos¹⁶. En algunas ocasiones, la IA precede al diagnóstico del proceso subyacente, por lo que es necesario realizar una buena historia y las pruebas pertinentes para llegar al diagnóstico etiológico. Cuando la IA es secundaria a neoplasia, la gravedad de la ictiosis se relaciona con la gravedad del tumor. La asociación más frecuente es con la enfermedad de Hodgkin, apareciendo generalmente a la vez o después del diagnóstico del linfoma. Se han descrito casos de IA asociada a otras dermatosis paraneoplásicas como la hiperqueratosis palmo-plantar y el *eritema giratum repens*.

En las ictiosis hay una alteración en el equilibrio entre la formación y la eliminación de la capa córnea, y como consecuencia se produce un engrosamiento de la misma. En la IA es posible que una neoplasia, una enfermedad

metabólica o inflamatoria, o un fármaco, alteren alguna de las enzimas responsables del fenómeno de cornificación.

En el caso de las neoplasias, se ha postulado que las células tumorales producirían factor de crecimiento transformante-alfa (*TGF-alfa*), lo que provocaría la proliferación de los queratinocitos. Este hecho, similar a lo que ocurre con otros síndromes (*acantosis nigricans*, acantosis palmar, síndrome de Leser-Trélat y síndrome de Bazex) explicaría que la curación del tumor determine la resolución de la IA, y que su recurrencia pueda preceder a la recidiva de la neoplasia¹⁷.

El tratamiento se basa en el control de la enfermedad de base, si es posible. Además son útiles las cremas hidratantes y los queratolíticos como la urea, el ácido salicílico, el propilenglicol y el ácido láctico.

E.2. Dermatomiositis paraneoplásica

La dermatomiositis (DM) es una enfermedad autoinmune que se caracteriza por una miopatía inflamatoria, que predomina en la cintura escapular y pelviana, asociada a lesiones cutáneas características. Cuando sólo se produce afectación muscular se denomina polimiositis (PM). La DM es una enfermedad poco frecuente, con una incidencia anual de 2 a 7 casos por millón de habitantes. Puede aparecer a cualquier edad, aunque tiene dos picos de mayor incidencia, uno entre 10-15 años (DM juvenil) y otro entre 45-57 años. La asociación con neoplasias se produce generalmente en la edad adulta, aunque también se ha observado un mayor riesgo de cáncer en los jóvenes con DM/PM respecto a la población normal.

La manifestación cutánea más característica de la DM es la poiquilodermia, que adopta un color violáceo distintivo. La poiquilodermia engloba áreas de hiperpigmentación, hipopigmentación, telangiectasias y atrofia epidérmica. Es característica la distribución en áreas fotoexpuestas, sobre todo alrededor de los ojos (rash en heliotropo) y en las superficies de extensión, incluyendo los nudillos (Fig. 6). A este nivel, cuando las lesiones de poiquilodermia se liquenifican, se denominan pápulas de Gottron. También son típicas las lesiones en el pliegue ungueal con hipertrofia de las cutículas y telangiectasias periungueales. Suele asociarse malestar general y miopatía, especialmente en los gru-

pos musculares proximales, aunque en las fases avanzadas se pueden afectar todos los músculos. En el 15-30% se desarrolla además fibrosis pulmonar intersticial difusa.

La asociación de la DM y la PM con cáncer es bien conocida. En una reciente revisión se detectó una neoplasia en el 30% de los pacientes con DM y en el 15% de las PM. Más del 60% de los tumores se diagnosticaron tras la aparición de la miopatía, generalmente durante el año siguiente, aunque en algunos casos este plazo se prolongó más de 5 años. El 70% de los tumores diagnosticados fueron adenocarcinomas. Las neoplasias más frecuentes son las de ovario, pulmón, estómago, colon, recto y linfomas para la DM, y pulmón, vejiga y linfomas para la PM. En los casos juveniles predominan las neoplasias hematológicas¹⁸. En la DM asociada a neoplasia la distribución por sexos es similar. Además en la DM/PM paraneoplásica la edad de aparición es más tardía, y las lesiones cutáneas y musculares son más graves y refractarias a la terapia convencional. Son más frecuentes el edema de párpados, las ulceraciones cutáneas, la disfagia, la disfunción orofaríngea y la afectación diafragmática. Sin embargo, los niveles de las enzimas musculares (CPK y LDH) suelen ser más bajos que en la DM/PM idiopática y se detectan menos alteraciones inmunoserológicas.

Se postula que las células de determinados tipos de tumores expresan autoantígenos similares a los presentes en los mioblastos del tejido muscular en regeneración, de modo que la respuesta inmune frente al tumor podría provocar de forma paralela la afectación muscular.



Figura 6.

La dermatomiositis/polimiositis asociada a neoplasias requiere un tratamiento más agresivo que la forma idiopática. Se deben administrar corticoides a dosis altas asociados a inmunosupresores. El tratamiento del tumor puede hacer regresar las lesiones, que reaparecen si la neoplasia recae¹⁹. La supervivencia viene determinada por la patología tumoral subyacente.

E.3. Paquidermoperiostosis

La paquidermoperiostosis, también llamada osteoartropatía hipertrófica consiste en un engrosamiento de la parte distal de los dedos, que adoptan la forma de palillos de tambor con uñas en vidrio de reloj, asociadas a poliartalgias y periostosis de los huesos largos. Existe una rara forma hereditaria, que se manifiesta desde la pubertad, y otra forma adquirida que puede surgir como consecuencia de múltiples procesos cardíacos o pulmonares que provocan hipoxia periférica. Sin embargo, cuando aparece en varones mayores de 40 años debe sospecharse siempre la presencia de un carcinoma broncogénico subyacente²⁰. A veces se anticipa al diagnóstico del tumor, por lo que es importante realizar un estudio radiológico de tórax.

La patogenia es desconocida. Posiblemente estén implicados mediadores humorales asociados al tumor, como el factor de crecimiento derivado de las plaquetas, que activaría los fibroblastos, las células endoteliales y los osteoblastos. Como en otros síndromes paraneoplásicos, las lesiones mejoran si el tumor responde al tratamiento.

E.4. Hipertrichosis lanuginosa adquirida

La hipertrichosis lanuginosa adquirida se caracteriza por el crecimiento de pelo tipo lanugo, o sea, fino, lacio y claro, en la piel, generalmente de cara y cuello (Fig. 7). Afecta a personas adultas, con un claro predominio femenino (2:1)



Figura 7.

Se considera un síndrome paraneoplásico muy poco frecuente, que puede preceder, aparecer a la vez o de forma posterior al diagnóstico de

la neoplasia. Además es un indicador de mal pronóstico, ya que en la mayoría de los casos publicados el paciente fallece a los pocos meses. Los tumores más frecuentemente asociados son los carcinomas de pulmón, colorrectal, mama y riñón. También se ha descrito en relación con linfomas, leucemias, cáncer de páncreas, útero, ovario, vejiga y sarcoma de Ewing, entre otros²¹.

La patogenia es desconocida. Para algunos autores se debería a una endocrinopatía secundaria a una hormona ectópica segregada por el tumor. Para otros, se debería a una alteración adrenal con secreción de una sustancia tipo testosterona.

E.5. Síndrome de Muir-Torre

El síndrome de Muir-Torre (SMT), más que un cuadro paraneoplásico, es una rara genodermatosis de herencia autosómica dominante caracterizada por la coexistencia de neoplasias sebáceas, queratoacantomas y tumores malignos viscerales. Los afectos del síndrome sufren mutaciones en los genes MSH-2 y MLH-1, encargados de reparar emparejamientos erróneos del DNA. Clínicamente pueden presentar adenomas, epitelomas o carcinomas sebáceos, que aparecen antes, a la vez o después de la neoplasia interna. Los tumores sebáceos tienen especial predilección por la nariz, los párpados y otras áreas ricas en glándulas sebáceas. No son diagnósticos ni las hiperplasias sebáceas ni el nevus sebáceo de Jadassohn. El 25% de los pacientes desarrollan además queratoacantomas. Los tumores más frecuentemente asociados son los carcinomas de colon y recto, aunque también se han descrito

neoplasias del tracto genitourinario, de mama, hematológicas, de cabeza y cuello y del intestino delgado²².

Aunque la presencia de tumores sebáceos cutáneos asociados a una historia personal o familiar de neoplasia visceral es muy sugestiva del SMT, la confirmación definitiva es la demostración de las mutaciones en el análisis inmunohistoquímico de una muestra biopsiada²³, en cuyo caso será necesario descartar periódicamente la aparición de tumores viscerales.

Los tumores sebáceos benignos pueden tratarse con cirugía, crioterapia o electrocoagulación. Los retinoides orales y el interferón alfa pueden ser útiles en la prevención de la aparición de nuevas neoplasias sebáceas.

E.6. Amiloidosis paraneoplásica

La amiloidosis sistémica primaria es una complicación que se desarrolla en el 30% de los pacientes con mieloma múltiple, y en menor medida en los afectos de macroglobulinemia de Waldenström. Se caracteriza por el depósito extracelular de una proteína fibrilar denominada AL, en cuya composición intervienen las cadenas ligeras de inmunoglobulinas.

Clínicamente se manifiesta con síntomas inespecíficos como fatiga, pérdida de peso, parestesias y disnea. Las manifestaciones cutáneas aparecen en un 25% de los pacientes, a modo de petequias, púrpura y equimosis en párpados, cuello, axilas y región anogenital, tras mínimos traumatismos, debido a la infiltración de las paredes vasculares por la amiloide. Además se pueden observar lesiones papulosas purpúricas, nódulos, placas o un

engrosamiento cutáneo difuso²⁴. Los depósitos de amiloide en la lengua provocan macroglosia. También pueden afectarse el riñón, el corazón, el hígado y el sistema nervioso.

El diagnóstico de amiloidosis en el contexto de un paciente con mieloma múltiple se basa en el análisis histológico de la grasa abdominal obtenida mediante biopsia o punción-aspiración, una biopsia de recto o de alguno de los órganos afectados. Es fundamental realizar un diagnóstico y tratamiento precoz, para prevenir futuras disfunciones orgánicas por el depósito de la sustancia amiloide. El pronóstico es generalmente malo, con una supervivencia media de 13 meses.

BIBLIOGRAFÍA

1. RIGEL DS, JACOBS MI. Malignant acanthosis nigricans: a review. *J Dermatol Surg Oncol.* 1980 Nov; 6(11): 923-7.
2. KURZROCK R, COHEN PR. Cutaneous paraneoplastic syndromes in solid tumors. *Am J Med.* 1995 Dec; 99(6): 662-71.
3. LUCKER GP, STEIJLEN PM. Acrokeratosis paraneoplastica (Bazex syndrome) occurring with acquired ichthyosis in Hodgkin's disease. *Br J Dermatol.* 1995 Aug; 133(2): 322-5.
4. BOHM M, SCHILLER M, NASHAN D, STADLER R, LUGER TA, METZE D. Diffuse melanosis arising from metastatic melanoma: pathogenetic function of elevated melanocyte peptide growth factors. *J Am Acad Dermatol.* 2001 May; 44(5): 747-54.
5. LLOYD J, FLANAGAN AM. Mammary and extramammary Paget's disease. *J Clin Pathol.* 2000 Oct; 53(10): 742-9.
7. COHEN PR, HOLDER WR, TUCKER SB, et al. Sweet syndrome in patients with solid tumors. *Cancer.* 1993; 72: 2723-31.
6. TUNEU A, PUJOL RM, MORAGAS JM. Dermatitis Neutrófilicas de las Discrasias Hematológicas: Revisión. *Piel* 1986; 1: 44-54.
8. MOSCHELLA SL. Neutrophilic Dermatoses. In: Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini RP, editors. *Dermatology.* 2nd ed. Edinburgh: Mosby; 2003. p. 411-423.
9. IGLESIAS DÍEZ L. Tratado de Dermatología. Medicina 2000. 1ª ed. Madrid: Luzán 5; 1994.
10. PUJOL RM, WANG CY, EL-AZHARY RA, SU WP, GIBSON LE, SCHROETER AL. Necrolytic migratory erythema: clinicopathologic study of 13 cases. *Int J Dermatol.* 2004 Jan; 43(1): 12-8.
11. IZIKSON L, ENGLISH JC 3rd, ZIRWAS MJ. The flushing patient: differential diagnosis, workup, and treatment. *J Am Acad Dermatol.* 2006 Aug; 55(2): 193-208.
12. NICOLIS GD, HELWIG EB. Exfoliative dermatitis. A clinicopathologic study of 135 cases. *Arch Dermatol.* 1973 Dec; 108(6): 788-97.
13. RAPINI RP: Multicentric reticulohistiocytosis. *Clin Dermatol.* 1993 Jan-Mar; 11(1): 107-11.
14. AMAGAI M. PEMPHIGUS. In: Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini RP, editors. *Dermatology.* 2nd ed. Edinburgh: Mosby; 2003. p. 449-462.

15. KAPLAN I, HODAK E, ACKERMAN L, MIMOUNI D, ANHALT GJ, CALDERON S. Neoplasms associated with paraneoplastic pemphigus: a review with emphasis on non-hematologic malignancy and oral mucosal manifestations. *Oral Oncol.* 2004; 40: 553-62.
16. PATEL N, SPENCER LA, ENGLISH JC, ZIRWAS MJ. Acquired ichthyosis. *J Am Acad Dermatol.* 2006; 55(4): 647-56.
17. LUCKER GP, STEIJLEN PM. Acrokeratosis paraneoplastica (Bazex syndrome) occurring with acquired ichthyosis in Hodgkin's disease. *Br J Dermatol.* 1995 Aug; 133(2): 322-5.
18. HILLCL, ZHANGY, SIGURGEIRSSON B, PUKKALA E, MELLEMKJAER L, AIRIO A, et al. Frequency of specific cancer types in dermatomyositis and polymyositis: a population-based study. *Lancet.* 2001 Jan 13; 357(9250): 96-100.
19. PONYI A, CONSTANTIN T, GARAMI M, ANDRAS C, TALLAI B, VANCSEA A, et al. Cancer-associated myositis: Clinical features and prognostic signs. *Ann NY Acad Sci.* 2005; 1051: 64-71.
20. LANDRUM ML, ORNSTEIN DL. Hypertrophic osteoarthropathy associated with metastatic phyllodes tumor. *Am J Clin Oncol.* 2003; 26(2): 146-50.
21. SANCHEZ-ESTELLA J, YUSTE M, SANTOS JC, ALONSO MT. Hipertrichosis lanuginosa adquirida paraneoplásica. *Actas Dermosifiliogr* 2005; 96 (7): 459-61.
22. STEFFEN C, ACKERMAN AB. Muir-Torre syndrome. In: Steffen C, Ackerman AB, editors. *Neoplasms with Sebaceous Differentiation.* Philadelphia: Lea & Febiger; 1992. p. 559-664.
23. MARAZZA G, MASOUYE I, TAYLOR S, PRINS C, GAUDIN T, SAURAT JH, et al. An illustrative case of Muir-Torre syndrome: contribution of immunohistochemical analysis in identifying indicator sebaceous lesions. *Arch Dermatol.* 2006 Aug; 142(8): 1039-42.
24. KYLE RA, GREIPP PR, O'FALLON WM. Primary systemic amyloidosis: multivariate analysis for prognostic factors in 168 cases. *Blood.* 1986 Jul; 68(1): 220-4.