

DERMATOSIS PARANEOPLÁSICAS

Dra Doraiquis Lázara Acosta Medina¹ , Dra. Dairys Esquivel Rodriguez².

1. Especialista de I grado en MGI y I grado en Dermatología. Profesora Instructor. Master en Bioenergética y Medicina Natural
2. Especialista de I grado en MGI. Profesor Auxiliar

RESUMEN

Se realiza una revisión bibliográfica acerca de las dermatosis paraneoplásicas, a partir de los criterios establecidos, se describen clínicamente estas lesiones y la asociación con la neoplasia interna, así como el mecanismo por el que se produce el trastorno cutáneo, en los casos en que se conoce la etiopatogenia. Para la realización de este trabajo se consultaron bibliografías existentes en diferentes centros médicos del municipio, así como en la Biblioteca Virtual de Salud. Concluyendo que es importante el conocimiento de las mismas, ya que pueden preceder a las manifestaciones directas de la neoplasia, contribuyendo de esta manera a un diagnóstico precoz

Descriptores DeCS: **ENFERMEDADES DE LA PIEL**

INTRODUCCIÓN

La piel y las mucosas pueden expresar manifestaciones de malignidad interna, principalmente bajo dos formas: como paraneoplásicas o como metástasis, por lo que los médicos deben estar familiarizados con este tipo de hallazgo ¹

Las dermatosis paraneoplásicas (DP) son alteraciones dermatológicas debidas a la presencia en el organismo de una neoplasia maligna. Son pues, marcadores o signos cutáneos de malignidad que en ocasiones tiene un gran valor, ya que pueden preceder a las manifestaciones directas de la neoplasia, contribuyendo a un posible diagnóstico precoz.

Las DP son fenómenos clínicos debidos indirectamente al tumor, por lo que no incluyen

alteraciones de la piel debidas a invasión por células neoplásicas localmente o mediante metástasis o distancia por vía linfática o hemática.

Tampoco se consideran DP los cambios cutáneos que demuestran la exposición a diversos carcinógenos, como puede ser la pigmentación nicotínica de los dedos ^{1,2}

Es difícil determinar la frecuencia exacta de todos los síndromes paraneoplásicos, debido a varias razones: distintas definiciones, etiología desconocida y falta de estudios controlados sistemáticos ^{3,4}

El conocimiento de las DP, además de permitir sospechar una neoplasia oculta, constituye una interesante vía para profundizar en el conocimiento de la etiopatogenia de algunos procesos neoplásicos malignos.

DESARROLLO

Para diagnosticar una situación como paraneoplásica existen los criterios planteados por Helen O. Curth ^{3,4}

Criterios de una paraneoplasia

| | |
|------------------------|---------------|
| Simultaneidad | Presentación |
| Paralelismo | Curso clínico |
| Constancia | Tipo celular |
| Asociación estadística | Genética y |
| Modificado de Cuth | |

El mecanismo por el que se produce el trastorno cutáneo en las DP en algunos casos es conocido, en otros sospechados y en otros desconocidos.

Su relación con la neoplasia de base es a veces estricta, pero en ocasiones circunstancias de otra índole pueden también originarlo, es decir que no todas tienen el mismo grado de especificidad como indicadores de malignidad, distinguiéndose las específicas y las facultativas, las primeras se acompañan siempre de un tumor mientras que en las segundas la frecuencia de asociación es variable ²

También las dermatosis paraneoplasias se pueden dividir en: inflamatorias, tumores secretantes de hormonas y síndromes hereditarios ⁵

Dentro de las inflamatorias se tiene:

-La acantosis nigricans: clínicamente consiste en la presencia de placas simétricas de piel engrosada de superficie áspera, con hiperpigmentación pardo grisácea y preferencia por los pliegues y caras de flexión de las extremidades, se asocia a adenocarcinoma gástrico y de pulmón. La patogenia está relacionada con una resistencia insulínica periférica con elevación de los niveles de insulinemia sin que se conozcan la naturaleza y los motivos de los cambios del receptor que conducen a dicha alteración ⁶⁻⁸

-Acroqueratosis paraneoplásica de Basex: (es preferible este nombre al de Síndrome de Basex ya que este último ha sido también utilizado para designar la asociación de epitelomas basocelulares múltiples, hipotricosis y atrofodermia folicular)⁸, es un proceso raro y se trata de una erupción eritematoescamosa distal, la neoplasia acompañante en la casi totalidad de los casos es un tumor localizado en el tracto aerodigestivo superior y pulmón, respecto a la etiopatogenia del cuadro se especula sobre la posible reacción cruzada con antígenos de la capa basal por parte de anticuerpos elaborados contra las células tumorales, ya que se han encontrado depósitos de IGG, IGA y IGM y C3 a nivel de la membrana basal ^{8,9}

-El pénfigo paraneoplásico: se trata de una entidad clínica e inmunológicamente distinta al resto de los pénfigos, se caracteriza por su constante asociación a leucemias, linfomas, timomas, en general se trata de un cuadro de lesiones cutáneas polimorfas junto a alteraciones de las mucosas, sobre todo oral y conjuntival. Aunque no está completamente demostrado es razonable suponer que las neoplasias del sistema linfoide conduzcan a una alteración inmunológica con producción de anticuerpos contra determinados antígenos de los epitelios o que se trate de una reacción cruzada de anticuerpos producidos frente antígenos tumorales ^{3,4,7,10}

-El eritema gyratum repens: consiste en una erupción extensa constituida por bandas eritematosas irregulares con distribución anular que configuran un aspecto parecido a los nudos de las maderas, predomina en el tronco, y en este caso la significación paraneoplásica es muy alta, existiendo una neoplasia en casi todos los casos reportados, las más frecuentes carcinoma bronquial, esofágico, de mama y urogenital, también aquí se ha invocado una teoría inmunológica fundamentada en el hallazgo de depósitos granulares de IGG y C3 en la membrana basal tanto de la piel afectada como de la aparentemente sana ¹¹

-La dermatosis neutrofilica: como paraneoplasias tenemos el pioderma gangrenoso y el síndrome de Sweet ¹²

El pioderma gangrenoso es una rara enfermedad de la piel inflamatoria y destructiva que comienza como un nódulo rojo y doloroso o como un pústula que se ulcera y crece rápidamente, de bordes con ampollas purulentas, se relaciona con tumores del área hematológica, destacando las leucemias ¹³

El Síndrome de Sweet es una dermatosis caracterizada por la aparición abrupta de pápulas y

placas inflamatorias pseudovesiculares asociadas a fiebre, leucocitosis y menos frecuentemente artralgias y /o conjuntivitis¹⁴ se asocia con los estados preleucémicos, las leucemias, las paraproteinemias A y raramente mieloma múltiple ¹²

-Hipertrichosis lanuginosa adquirida: Asociada con tumores de pulmón y colon ⁷, consiste en el desarrollo de pocas semanas, de un vello fino similar al lanugo fetal que llega a alcanzar hasta 10-15 cm de longitud, comienza en la cara pero puede afectar tronco. ¹⁵

Dentro de las tumorales están:

-El síndrome carcinoide: la mayor parte de los tumores carcinoides se localizan en el tracto gastrointestinal, ovario y bronquio, la alteración fundamental consiste en los episodios recidivantes de enrojecimiento paroxístico que afectan cara, cuello y parte superior del tronco ^{3,4,7,16}

-Síndrome de hormona corticotropa exógena: Característicamente hay manifestaciones de hiperpigmentación y Cushing. El tumor que frecuentemente produce este síndrome es el de células pequeñas de pulmón, y otros son carcinoma de páncreas o tiroides o timoma ^{3,4,7}

-El síndrome de glucagonoma: es una erupción cutánea muy característica que acompaña de forma casi invariable a una neoplasia de las células alfa del páncreas, secretoras de glucagon. Consiste en un rash papuloeritematoso, a menudo con vesículas que conducen a la formación de erosiones, localizado en zona perioral y perineal con extensión a nalgas, ingles y muslos ^{3,4,7,17,18}

De los síndromes hereditarios los más representativos son:

- Enfermedad de Cowden: es autosómico dominante y se caracteriza por un riesgo de cáncer de mama hacia los 50 años. ¹⁹El carcinoma de mama que se desarrolla en el 30% de las mujeres, es la complicación más relevante de este síndrome, le siguen en orden de frecuencia el del tiroides, el cutáneo, el colónico, el prostático, cervix, vesical, y hematológico, los cambios cutáneos incluyen triquelemomas, papilomatosis oral y queratosis acral ^{7,20}

-Síndrome Gardner: se transmite mediante un patrón autosómico dominante y los cambios cutáneos aparecen en la infancia y adolescencia, incluye osteomas lipomas, fibromas y tumores desmoides, los pólipos adenomatosos localizados en estómago e intestino delgado que aparecen en la tercera o cuarta década de la vida, pueden convertirse en adenocarcinomas ^{7,21}

-Síndrome de Peutz- Jegher: Es autosómico dominante, se desconoce el gen que lo ocasiona y su ubicación²². En este síndrome los pacientes tienen un mayor riesgo de desarrollar neoplasia internas que se calcula entre un 45 y un 50 %, pero no son los tumores intestinales los más frecuentes. Las gónadas, pulmón y mama constituyen las localizaciones más habituales de los

tumores malignos los hallazgos clínicos incluyen, máculas hiperpigmentadas que siguen una distribución periorificial y acral, con aparición casi constante en los labios y la mucosa bucal ^{7,23}

-Síndrome Muir-Torre: Es autosómico dominante debido a mutaciones en el gen MSH2 y otros genes ²², consiste en la asociación en todos los casos de un carcinoma visceral a múltiples neoplasias de piel, los tumores cutáneos son múltiples e incluyen adenomas, epitelomas, y carcinomas sebáceos, la neoplasia más frecuente asociada es el adenocarcinoma de colon seguido de otros tumores gastrointestinales y genitourinarios ^{3,4,7}

Hay entidades que no cumplen con los criterios de Curth, sin embargo, se resalta su asociación con neoplasias internas ^{3,24}

-Tromboflebitis migratoria: la asociación de cáncer y enfermedad tromboembólica se conoce desde el siglo pasado, cuando Trousseau observó por primera vez una alta incidencia de trombosis venosa en pacientes con carcinoma gástrico. 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, en meses o años. Las células malignas pueden inducir la activación plaquetaria formando agregados plaqueta-célula tumoral que facilitan su detección en los pequeños vasos, activación del mecanismo de la coagulación por las células tumorales particularmente al factor X, factor VII, así como la reducción de anticoagulantes naturales AT III y proteína C además de la activación del mecanismo fibrinolítico por la liberación de activadores del plasminógeno t-PA y u-PA. Asociada al carcinoma de páncreas, también se ha descrito relacionada con carcinoma de laringe, tiroides; mama, vesícula biliar, estómago, hígado, pulmón, ovarios útero, próstatas, recto ^{25,26}

-Paget extramamario en relación al cáncer intestinal o área genitourinaria, se caracteriza por placas eritematodescamativas de aspecto psoriasiforme³

-Eritrodermia: dermatitis exfoliativa de aparición brusca en un paciente sin antecedentes de dermatosis con capacidad de generalizarse como la psoriasis o dermatitis atópica, debe siempre sugerir malignidad. En ocasiones es por el propio proceso, forma eritrodermica de la micosis fungoide, pero en otras el mecanismo es desconocido y no la simple invasión de la piel por las células tumorales, se asocia con linfomas ^{3,7}

-Dermatomiositis: la presencia de cambios inflamatorios musculares junto a alteraciones cutáneas características se conocen como dermatomiositis y su presencia en el adulto se ha considerado históricamente como indicio de una neoplasia subyacente. Las neoplasias que pueden presentarse y es obligatorio descartar en cada paciente mayor de 40 años con esta patología son las de pulmón, mama y tracto digestivo. El nexo de unión entre el tumor y el cuadro músculo-cutáneo, puede radicar en la presencia de antígenos tumorales comunes a estas estructuras, o ser debido a sustancias liberadas por el tumor y que dañarían a la piel y al músculo

-Acantosis palmar o triple palm: es un tipo de queratodermia palmar caracterizada por el engrosamiento de los dermatoglifos y surcos normales de las palmas y superficie volar de los dedos que le confiere un aspecto semejante al de la porción de intestino bovino que se utiliza en la cocina y se conoce como tripa, hasta en el 90 % se asocia a una neoplasia interna con frecuencia a un carcinoma de pulmón o de estómago ⁷

-Paquidermoperiostosis adquirida: es un trastorno poco frecuente que se puede presentar de forma primaria con herencia autosómica dominante y de manera secundaria a una amplia gama de procesos, dentro de estos predominan las neoplasias broncopulmonares, ocurre generalmente en varones de 30 a 70 años y se caracteriza por engrosamiento de la porción distal de los dedos de manos y pies, existe además eritema periungueal con dolor, e inflamación de las articulaciones de manos y tobillos, en general el diagnóstico ya se ha establecido cuando los cambios cutáneos son evidentes ^{7,30}

Ictiosis Adquirida: el aspecto clínico es el de sequedad cutánea con escamas blanquecinas o parduscas afectando principalmente tronco y cara de extensión de las extremidades, palmas y plantas suelen estar respeta así como las flexuras, se acompaña de prurito, este cuadro en un paciente sin antecedentes de ictiosis congénita y por encima de los 20 años, es preciso plantear la posibilidad de un linfoma en primer lugar. La ictiosis adquirida también puede verse en curso de otros procesos como la malnutrición y el uso de medicamentos hipolipemiantes ^{7,31}

CONCLUSIONES

El reconocimiento de las múltiples DP permite un diagnóstico temprano de la enfermedad maligna subyacente, lo cual conlleva a una mejor evolución del paciente.

En todos los casos no se ha podido precisar la etiopatogenia de esta asociación, pero se ha comprobado que el tratamiento de la misma llevará a la cura de la dermatosis.

En todo lo anterior radica la importancia de las mismas.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Poole S, Fenske NA. Cutaneous markers of internal malignancy: malignant involvement of the skin and the genodermatoses. *J Am Acad Dermatol* 1993; 28: 1-13
2. Bosch RJ, Ocaña J. Dermatosis paraneoplásicas: cuadros facultativamente para neoplásicos y procesos con propensión ala malignidad interna. *Piel*. 1986; 1: 287-94.
3. Callen JP. Skin ping of internal malignancy. In *dermatological sing of internal disease*. 2 ed. Philadelphia: WB Saunders; 1995.
4. Callen JP. Signos dermatológicos de las enfermedades sistémicas En: *Dermatología*.

Madrid: Elsevier; 2004; Vol 11.p.712-15.

5. Stone SP, Buescher LS. Life-threatening paraneoplastic cutaneous syndromes. *Cin D Dermatol* 2005; 23:301-6.
6. Rigel DS; Jacobs MI. Malignant acanthosis nigricans: a review. *J Dermatol Surg Oncol* 1980;6: 923-27.
7. Ferrándiz C, Ribera M. *Dermatología*. Madrid: Mosby, Doyma;1996.
8. Weedon D. *Skin pathology*. Churchill: Livingstone; 2002.
9. Pecora AL, Landsman L, Ingurnd SP, Lambert WC. Acrokeratosis paraneoplasica (Basex ' Siyndrome). *Arch Dermatol* 1983 119: 820-6.
10. Enfermedades ampollosas autoinmunes. En: Magaña GM, Magaña LM. *Dermatología*. México, DF: Médica Panamericana; 2003. p.195-211.
11. Larrauy JC, Apter J; Berety M, Ortonne JP. Erythema gyratum repens et cancer bronchique primitive. *Ann Dermatol Venerreol* 1983; 110: 329-34.
12. Waling HW, Snipes CJ, Gerami P; Piette WW. The relationship between neutrophilic dermatosis of the dorsal hands and Sweet Syndrome: report of 9 cases and comparison to atypical pyodermal gangrenosum. *Arch Dermatol* 2006; 142: 57-63.
13. Moreira M; Diaz JG; Perez A; Pioderma gangrenoso vegetante asociado a insuficiencia renal .*Rev Cub Méd Trop (periódica en línea)*. 2001; 53 (3) Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/mtr/v53n3/mtr11301.pdf> Acceso: 13 abril 2008
14. Alegre V, Botella –Estrada R, Pujol C; Martinez A, Aliaga A. Síndrome de Sweet. En: *Dermatología*. Madrid: IDEPSA; 1994.p. 103-7.
15. Hoveden W. Acquired hypertrichosis. *Int J Dermatol* 1982; 21: 599-601.
16. Craige H, Cohen JB. Symptomatic treatment of idiopathic and rosacea associated cutaneous flushing with propranolol. *J Am Acad Dermatol* 2005; 53: 881-4.
17. Adam DR, Miller JJ, Seraphin KE. Glucagonoma syndrome. *J Ann Acad Dermatol* 2005; 53: 690-1.
18. Parker CM, Hanke CW, Madura JA, Liss EC. Glucagonoma syndrome: case report and literature review. *J Dermatol* 1993; 11:99-106.
19. Rubio González T, Verdecia Jarque M. Asesoramiento genético en el cáncer de mama. *MEDISAN (periódica en línea)* 2006; 10 (1). Disponible en: http://bvs.sld.cu/revistas/san/vol10_1_06/san13106.htm Acceso: 4 mayo 2008.
20. Lee DA; Grossman ME, Celebit JT. Genetics of skin appendage neoplasms and related syndromes. *J Med Genet* 2005; 4: 811-900.
21. –Hurwitz L. *Clinical Pediatric Dermatology*. Philadelphia: WB Saunders; 1993.
22. Benjumea A, García J. Síndrome de Peutz- Jegher. *An Esp Pediatr* 2001; 55: 161-4
23. Almagro Vázquez D. *Estados de hipercoagulabilidad*. Ciudad de la Habana: ECIMED; 2001
24. Gadwyn-Sanches F. Signos cutáneos de malignidad interna. *Rev Dermatología Peruana* 2005; 15 (3): 181-5
25. Matei D, Benjamín B, Marder VG. *Acquired thrombophilic syndromes*. Los Angeles: Harcourt Publishers; 2001.
26. Davies RB; Theologides A; Kennedy BJ. Comparative studies of blood coagulation and platelet aggregations in patients with cancer and nonmalignant disease. *Ann Intern Med*

1969, 71 67-80

27. -Callen JP. Dermatomyositis and malignancy. Clin Dermatol 1993; 11: 61-5
28. Callen JP. Dermatomyositis. Lancet. 2000 355: 53-7
29. -Fye KH, Sack KE. Rheumatic diseases. En: Stites DP, Terr AI, Parslow TG. Basic & Clinical Immunology. 8 ed. Connecticut: Appleton & Lange editors; 1994. p. 387-411.
30. Galvan JJ; Bosch R, Herrera E. Manifestaciones clinicas de la paquidermoperiostosis. Piel. 1994, 9: 338-42
31. Perrot H, Schmitt. Ichtyose paraneoplasique: etude ultraestructurale. Am Derm Syph 1996; 103 413-21.

SUMMARY

A literature review was carried out about the Paraneoplastic dermatosis. Based on the established criteria, these injuries were clinically described, and the association with *internal neoplasia*, as well as the mechanism by which the skin disorder is produced, in cases in which the *ethiopatogenia* is known. For the realization of this work it was consulted existing bibliographies in different medical centers of the municipality, as well as the Virtual Health Library. Concluding that it is important the knowledge of them, because they may precede direct manifestations of *neoplasia*, thus contributing to an early diagnosis.

Subject Headings: **SKIN DISEASES**

Dra Doraiquis Lázara Acosta Medina
E-mail: dacosta@infomed.sld.cu