

<https://doi.org/10.24245/dermatolrevmex.v65i6.7153>

## ¿Qué sabemos de las dermatosis paraneoplásicas?

### *What do we know about paraneoplastic dermatoses?*

Laura Correa-Parra,<sup>1</sup> Santiago Forero-Saldarriaga,<sup>2,3</sup> Juan Pablo Cárdenas-Gutiérrez<sup>4</sup>

#### Resumen

Los tumores malignos pueden producir alteraciones distantes del tumor primario y de sus metástasis. Estas alteraciones son conocidas como síndromes paraneoplásicos y se definen como el conjunto de síntomas y signos que ocurren con frecuencia aumentada en el paciente con cáncer y que no están directamente relacionados con la neoplasia primaria ni con sus metástasis, ni tampoco son consecuencia de infecciones, trastornos metabólicos o nutricionales, ni de la toxicidad de las diferentes terapias oncológicas prescritas. Las manifestaciones cutáneas que se asocian con malignidad interna pueden dividirse en dermatosis paraneoplásicas, síndromes hereditarios asociados con trastornos de la piel y malignidad y metástasis locoregional o a distancia. Los médicos deben estar familiarizados con las dermatosis paraneoplásicas para establecer el diagnóstico de la neoplasia subyacente. La falta de familiaridad puede retrasar el diagnóstico y el tratamiento contra el cáncer. En esta revisión se describen algunas de las dermatosis paraneoplásicas más frecuentes y sus implicaciones en el pronóstico.

**PALABRAS CLAVE:** Piel; neoplasias; enfermedades de la piel; síndromes paraneoplásicos.

#### Abstract

*Malignant tumors can produce alterations distant from the primary tumor and its metastases. These alterations are known as paraneoplastic syndromes and are defined as the set of symptoms and signs that occur with an increased frequency in cancer patients and that are not directly related to the primary neoplasia or its metastases, nor are they a consequence of infections, metabolic or nutritional disorders, or the toxicity of the different oncological therapies prescribed. The cutaneous manifestations that are associated with internal malignancy can be divided into paraneoplastic dermatoses, inherited syndromes associated with skin disorders, and locoregional or distant malignancy and metastases. Clinicians must be familiar with paraneoplastic dermatoses to establish the diagnosis of the underlying neoplasia. Lack of familiarity can delay the diagnosis and treatment of cancer. In this review, some of the most common paraneoplastic dermatoses and their prognostic implications are described.*

**KEYWORDS:** Skin; Neoplasms; Skin diseases; Paraneoplastic syndromes.

<sup>1</sup> Médico general, Coomsocial IPS, Medellín, Colombia.

<sup>2</sup> Médico general, residente de Medicina Interna, Fundación Universitaria Sanitas, Clínica Universitaria Colombia, Bogotá, Colombia.

<sup>3</sup> Grupo de Investigación de Enfermedades Infecciosas y Crónicas (GEINCRO), Fundación Universitaria San Martín, Colombia.

<sup>4</sup> Médico general, Fundación Universitaria Sanitas, Colombia.

**Recibido:** enero 2021

**Aceptado:** febrero 2021

#### Correspondencia

Laura Correa Parra  
Lauracorrea947@gmail.com

#### Este artículo debe citarse como:

Correa-Parra L, Forero-Saldarriaga S, Cárdenas-Gutiérrez JP. ¿Qué sabemos de las dermatosis paraneoplásicas? Dermatol Rev Mex 2021; 65 (6): 917-927.

## ANTECEDENTES

El cáncer es la segunda causa de muerte más común en todo el mundo, con un estimado de 9.6 millones de muertes en 2018. En las próximas décadas, se proyecta que los países de ingresos bajos y medianos serán los más afectados por el aumento continuo de casos y muertes. Muchos de esos casos pueden prevenirse o, al menos, tratarse de manera eficaz cuando existe un diagnóstico temprano.<sup>1</sup>

Las dermatosis paraneoplásicas fueron descritas por Darier en 1895.<sup>2</sup> Su importancia radica en que, en algunos casos, el diagnóstico oportuno de estas afecciones puede conducir a la detección de un tumor clínicamente oculto en una etapa temprana y sumamente tratable,<sup>3</sup> inclusive siendo la única manifestación de la enfermedad interna.<sup>4</sup> Armand Trousseau, en 1865, definió la primera manifestación paraneoplásica al señalar a la tromboflebitis migratoria superficial como una manifestación de malignidad interna. Dos años después, el mismo Trousseau padeció la enfermedad y murió al poco tiempo, por un cáncer gástrico.<sup>5</sup> Los postulados de Curth descritos en 1976 son los criterios utilizados para el diagnóstico de las dermatosis paraneoplásicas y consisten en dos criterios mayores y cuatro criterios menores (**Cuadro 1**). En la actualidad es suficiente cum-

plir los dos criterios mayores para considerarse una dermatosis paraneoplásica.<sup>2</sup>

## EPIDEMIOLOGÍA

En todo el mundo los síndromes paraneoplásicos se detectan en el 8% de los pacientes oncológicos.<sup>6</sup> Los cánceres que con mayor frecuencia se asocian con la aparición de los síndromes paraneoplásicos son el carcinoma pulmonar de células pequeñas, de mama, neoplasias ginecológicas o hematológicas. Los síndromes paraneoplásicos dermatológicos son los más frecuentes después de los endocrinos.<sup>7</sup> Se consideran marcadores tumorales en las neoplasias gastrointestinales.<sup>8</sup> Se estima que aproximadamente entre 7 y 15% de los pacientes con cáncer tienen un síndrome cutáneo paraneoplásico al inicio de su enfermedad de cualquier tipo,<sup>9</sup> mientras que hasta el 50% de los pacientes mostrará algún síndrome paraneoplásico en el transcurso de su enfermedad.<sup>10</sup>

La clasificación de las dermatosis paraneoplásicas históricamente se ha realizado según la fuerza de asociación estadística con la malignidad interna en:<sup>11</sup>

1. Dermatosis que siempre o muy frecuentemente son paraneoplásicas, como: acantosis nigricans, pénfigo pa-

**Cuadro 1.** Criterios diagnósticos de dermatosis paraneoplásicas

<b>Criterios mayores</b>	
1.	El comienzo simultáneo o muy próximo de la neoplasia
2.	La evolución paralela de las dos afecciones, desaparición de la enfermedad cutánea cuando se trata el tumor y reaparición con recidiva o metástasis
<b>Criterios menores</b>	
1.	La asociación estadísticamente significativa de las lesiones cutáneas y el tipo de neoplasia
2.	Una malignidad uniforme, es decir, un mismo tipo de tumor debe provocar una misma manifestación cutánea
3.	Rareza en el tipo de enfermedad cutánea, ya que los procesos muy frecuentes quedan eliminados porque su elevada prevalencia puede hacer que sean meramente coincidentes
4.	Los criterios 1 y 2 pueden no cumplirse cuando la relación entre la neoplasia y la dermatosis tiene una base genética

Adaptado de la referencia 2.

raneoplásico, eritema gyratum repens, acroqueratosis paraneoplásica, hipertrichosis lanuginosa adquirida y eritema necrolítico migratorio.

2. Dermatitis 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. Dermatitis que ocasionalmente aparecen relacionadas con neoplasias, como la amiloidosis, melanoderma, crioglobulinemia y la ictiosis.

Esta clasificación es arbitraria y no todos los expertos están de acuerdo con respecto a su aplicabilidad,<sup>12</sup> también puede clasificarse según el órgano o sistema donde se origina la neoplasia primaria.<sup>13</sup>

## FISIOPATOLOGÍA

Las dermatitis paraneoplásicas son una serie de marcadores cutáneos o fenómenos clínicos no metastásicos e histológicamente benignos que aparecen cuando un tumor causa daño a un órgano o sistema y que no son relacionados con la acción del tumor directamente o sus metástasis.<sup>14</sup> Sus bases biológicas están fundamentalmente explicadas por la producción de sustancias por el tumor que directa o indirectamente causan síntomas a distancia, como hormonas, péptidos similares a hormonas, factores de crecimiento y citocinas.<sup>4</sup> También están explicadas por la depleción de sustancias que producen manifestaciones paraneoplásicas y por la respuesta del huésped hacia el tumor, por ejemplo, la respuesta inmunitaria que puede producir reacción cruzada por los antígenos tumorales y los tejidos propios.<sup>13</sup>

En esta revisión de tema abordaremos las que siempre o muy frecuentemente están relacionadas con neoplasias internas.

## DERMATOSIS PARANEOPLÁSICAS FRECUENTES

### Acantosis nigricans

La acantosis nigricans es una afección que puede ocurrir en asociación con una variedad de anomalías sistémicas, muchas de las cuales se caracterizan por resistencia a la insulina, como la obesidad y la diabetes mellitus, que se denomina acantosis nigricans benigna. También puede estar asociada con una neoplasia interna, denominada acantosis nigricans maligna.<sup>14</sup> En términos clínicos, se caracteriza por placas aterciopeladas, verrugosas, hiperpigmentadas e hiperqueratósicas, principalmente en las áreas de flexión, como el cuello, las axilas, las ingles y la zona inframamaria. A diferencia de la acantosis nigricans benigna, su distribución es más extensa, sobrepasando los pliegues y las zonas intertriginosas, afectando, además, las mucosas, las palmas y las plantas. Puede ir acompañada de prurito localizado o generalizado y papilomatosis mucocutánea, generalmente en personas mayores, y a menudo los pacientes no son obesos o muestran pérdida de peso inexplicable.<sup>15</sup>

Esta afección puede aparecer antes o después de la detección de malignidad; en algunos casos, el diagnóstico de acantosis nigricans es anterior al reconocimiento de la malignidad en años.<sup>16</sup> Está principalmente relacionada con adenocarcinoma gástrico,<sup>17</sup> pero también puede asociarse a cáncer pancreático, de ovario, endometrio, cérvix, mamario, testicular, pulmón, riñón, hígado, esófago, próstata, faríngeo, linfoma y adenocarcinoma de vesícula biliar.<sup>18</sup>

Es producida por el aumento de factor de crecimiento transformante (TGF) secretado por el

tumor, que estimula el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) que conduce a la estimulación de los queratinocitos epidérmicos y a la proliferación de fibroblastos dérmicos. Al contrario de la acantosis nigricans benigna, en la que la hiperproliferación epidérmica está estimulada por la insulina o factor de crecimiento similar a la insulina.<sup>19</sup> El diagnóstico es clínico, la biopsia de piel generalmente no es necesaria, pero puede demostrar hiperqueratosis, papilomatosis e hiperpigmentación de la capa basal y algunas papilas dérmicas que se proyectan hacia arriba en forma de dedos. Cuando ocurre de forma atípicamente extensa o rápidamente progresiva, con afectación de las mucosas, las palmas y las plantas, o en pacientes en ausencia de endocrinopatías, se hace necesario evaluar una posible malignidad subyacente. El tratamiento se basa en el manejo definitivo de la malignidad subyacente, el cual puede conducir a la resolución de la afección cutánea.<sup>20</sup>

### Acroqueratosis paraneoplásica

También conocida como síndrome de Bazex. Clínicamente se distingue por erupción similar a la psoriasis eritematosa a violácea principalmente en las superficies acrales, como las orejas, la nariz, las mejillas, las manos, los pies y las rodillas.<sup>21</sup> Se asocia con eritema, edema y descamación; sin embargo, los pacientes de piel oscura suelen tener hiperpigmentación en lugar de eritema. Su distribución es principalmente simétrica.

Comúnmente puede encontrarse afectación ungueal con eritema, edema y engrosamiento del perioniquio. La uña suele ser distrófica, engrosada y con coloración amarilla, fácilmente confundida con la onicomycosis, pero con KOH y cultivos negativos. Las lesiones generalmente son asintomáticas, pero pueden producir prurito y dolor. Sus principales diagnósticos diferenciales son la psoriasis y el eccema. La afectación

inusual de la punta de la nariz, la hélice de las orejas o las orejas pueden ayudar al diagnóstico del síndrome de Bazex. El pico de incidencia se produce en la sexta década de la vida, con predominio masculino de 3:1 sobre las mujeres.<sup>21</sup> Las lesiones cutáneas preceden al diagnóstico de malignidad en la mayoría de los casos. Se asocia principalmente con carcinoma de células escamosas del tubo digestivo superior y linfadenopatía cervical metastásica. La localización más común de las neoplasias es el cuello y la cabeza, también puede relacionarse con otras neoplasias.

En términos fisiopatológicos, puede explicarse por dos teorías. Una de las hipótesis sostiene que los factores de crecimiento, como el epidérmico y el similar a la insulina, producidos por las células tumorales, estimulan los queratinocitos. La otra teoría se basa en las células T autorreactivas provocadas por células tumorales.<sup>22</sup> En términos histológicos, puede mostrar una dermatitis de interfase que se asemeja a enfermedades liquenoides. Con frecuencia puede observarse hiperqueratosis, paraqueratosis, acantosis, espongirosis y queratinocitos disqueratósicos con vacuolización de la capa basal y un infiltrado inflamatorio perivascular en la dermis. El tratamiento definitivo consiste en el manejo del tumor subyacente. No suele responder a la terapia clásica de las enfermedades inflamatorias de la piel.<sup>23</sup>

### Hipertrichosis lanuginosa adquirida

Se caracteriza por el crecimiento de vello fino tipo lanugo fetal, excesivo y anormal para la edad, raza o el sexo y que aparece en sitios no dependientes de la estimulación androgénica. Su localización suele ser difusa, pero con mayor afectación en la cara y el cuello.<sup>24</sup> Frecuentemente aparece asociada con otras manifestaciones mucocutáneas, como glositis, hipertrofia papilar de lengua, trastornos del gusto y olfato, tricomegalia de cejas y pestañas, acantosis nigricans,

dermatitis seborreica y cambios esclerodermiformes cutáneos.<sup>24</sup>

Se asocia principalmente con adenocarcinoma de colon, mama y pulmón. Suele afectar a pacientes con cáncer avanzado o metastásico, por lo que se considera un marcador de mal pronóstico. Sus principales diagnósticos diferenciales son la hipertrichosis lanuginosa congénita y el hirsutismo. El hirsutismo es una afección propia de la mujer que se define como exceso de pelo terminal, grueso y pigmentado distribuido según el patrón masculino adulto, con mayor frecuencia en la línea alba, el triángulo pubiano, la zona intermamaria, el labio superior y el mentón. Es dependiente de la producción de andrógenos o secundaria a medicamentos y, a diferencia de la hipertrichosis lanuginosa adquirida o paraneoplásica, se asocia con síntomas de virilización.<sup>25</sup>

Su fisiopatología se desconoce, aunque se ha sugerido un mecanismo mediado por la producción de péptido tipo embrionario y citocinas producidas por células malignas que prolongan a la fase anágena del folículo velloso. Los pacientes que muestran buena respuesta al tratamiento de la neoplasia tienen disminución o incluso desaparición del vello.<sup>24</sup>

### Eritema gyratum repens

Es un tipo raro de eritema figurado, clínicamente característico por bandas eritematosas concéntricas y paralelas en patrón de vetas de madera. Muestra líneas serpiginosas, giradas, con bordes de expansión maculosos y una fina escama en el borde interno, la distribución típica implica el tronco y la región proximal de las extremidades, sin afectar la cara, las palmas y las plantas. La progresión suele ser rápida, aumentando su tamaño hasta 1 cm al día.<sup>26</sup> La edad media de manifestación es la séptima década de la vida, con proporción 2:1 hombre:mujer. Comúnmente precede al diagnóstico de la neoplasia.

Se relaciona principalmente con cáncer de pulmón, esófago y mama. Sus diagnósticos diferenciales principales son el alivio de la pitiriasis rubra pilaris, sífilis, lupus eritematoso, psoriasis, urticaria vasculítica, eritema marginado, entre otras. El examen histológico no es específico, puede mostrar paraqueratosis, espongirosis e infiltrado linfocítico perivascular en la dermis papilar. La inmunofluorescencia puede demostrar depósitos de inmunoglobulina G, C3 y C4 en la membrana basal.<sup>27</sup> Se desconoce su mecanismo fisiopatológico, se cree que es mediado por respuesta inmunitaria desencadenada por la neoplasia. Por lo general, la terapia inmunosupresora o el tratamiento con retinoides no son suficientes. El alivio de las lesiones usualmente ocurre después de tratada la enfermedad neoplásica.<sup>28</sup>

### Pénfigo paraneoplásico

El pénfigo paraneoplásico es una enfermedad poco común, de aspecto autoinmunitario, que puede afectar a niños y adultos, con mayor prevalencia en personas entre 45 y 70 años. Por lo general, se relaciona con neoplasias hematolinfoides, es más frecuente en pacientes con linfoma no Hodgkin (40%), leucemia linfocítica crónica (18%), enfermedad de Castleman (18%) y otras enfermedades, como timoma, carcinoma, sarcoma y melanoma (26%).<sup>29,30</sup> La manifestación clínica del pénfigo paraneoplásico se distingue principalmente por la aparición de estomatitis erosiva severa que es de difícil manejo y resistente al tratamiento.<sup>31,32</sup> Asimismo, puede evidenciarse eritema de aspecto polimórfico cuyas lesiones son pruriginosas, con ampollas con o sin erosiones en el tronco, las plantas y las palmas como localizaciones más comunes.<sup>4,30,33</sup> En algunos pacientes se ha evidenciado afectación pulmonar en relación con un patrón de bronquiolitis obliterante, por lo que algunos autores también le denominan a este espectro síndrome multiorgánico autoinmunitario para-

neoplásico, debido a su capacidad de afectar órganos diferentes a la piel.<sup>30,32,33</sup>

La fisiopatología del pénfigo paraneoplásico no se conoce completamente. Se ha descrito como un trastorno autoinmunitario con intervención de inmunidad celular y humoral, además, se han postulado diversas hipótesis que expliquen este fenómeno, como la expresión de proteínas epiteliales tumorales, que son similares a las proteínas epiteliales del paciente o dispersión de epítopes, ocasionado una reacción cruzada o inadecuada regulación del sistema inmunitario como daño secundario de la neoplasia, activando linfocitos T citotóxicos, macrófagos y células *natural killer*.<sup>31,32,33</sup> Para establecer el diagnóstico del pénfigo paraneoplásico hay que considerar el contexto clínico del paciente. Anhalt y su grupo proponen unos criterios para lograr el diagnóstico oportuno a partir de las manifestaciones clínicas y los hallazgos histológicos e inmunológicos, que fueron revisados y modificados por Camisa y Helm (**Cuadro 2**), postulando que para establecer el diagnóstico debe cumplirse con 3 criterios mayores o 2 criterios menores más 2 criterios mayores.<sup>32,34</sup>

Respecto al tratamiento, es necesario lograr el manejo de la enfermedad neoplásica del paciente, asimismo, debe prescribirse un tratamiento por el fenómeno autoinmunitario, considerando la terapia inmunosupresora, inicialmente la administración de corticoides sistémicos a dosis altas está avalada, llegando a prescribir otras

alternativas farmacológicas, como ciclosporina y rituximab.<sup>31,32,33</sup>

### Dermatomiositis paraneoplásica

La dermatomiositis paraneoplásica es una enfermedad autoinmunitaria con la capacidad de afectar diversos órganos, especialmente la piel y el músculo. La dermatomiositis paraneoplásica se asocia en un 25% con malignidad, los tumores sólidos son los más comunes (carcinoma de ovario, de mama, broncogénico, adenocarcinoma). El riesgo de malignidad está más asociado en población adulta, en especial después de los 45 años de edad.<sup>7,35,36</sup>

Su fisiopatología se explica por un espectro autoinmunitario, posiblemente desencadenado por la suma de factores ambientales y genéticos, activando C3 y formando fragmentos C3b y C4b, desencadenando la formación de C3b NEO y complejo de ataque de membrana que explicarían el daño microvascular y cutáneo.<sup>35</sup> Esta enfermedad se distingue por manifestaciones cutáneas que preceden en un 60% a las afectaciones musculares. Se han reportado siete grupos de manifestaciones cutáneas (patognomónicas, características, compatibles, poco comunes, raras, recientemente descritas e inespecíficas).<sup>35</sup> El eritema violáceo y la descamación localizados en la cabeza y el cuello, al igual que la poiquilodermia, son característicos, otros signos clásicos, como las pápulas de Gottron (placas o pápulas violáceas localizadas en las articulaciones interfalángicas y metacarpo-

**Cuadro 2.** Criterios diagnósticos de pénfigo paraneoplásico

Criterios mayores	Criterios menores
Erupción mucocutánea polimorfa	Acantólisis en la histopatología
Neoplasia interna asociada	Inmunofluorescencia directa perilesional con patrón intercelular y en la zona de la membrana basal
Prueba de inmunosupresión característica	Inmunofluorescencia indirecta en vejiga de rata positiva

Adaptado de la referencia 34.

falángicas) o los párpados en heliotropo (edema y eritema periorbitario) son patognomónicos, pero no siempre se encuentran en todos los pacientes, también pueden coexistir telangiectasias en los pliegues ungueales o signo de Samitz (cutículas de apariencia irregular) u otras alteraciones menos comunes como fotosensibilidad.<sup>4,7,30,35,37</sup>

Bohan y Peter proponen unos criterios diagnósticos basados en las características clínicas y estudios de laboratorio (**Cuadro 3**); para establecer el diagnóstico se requiere cumplir con los criterios 3 y 5, la suma de otros dos criterios diferentes hace que el diagnóstico sea probable.<sup>38</sup>

Para establecer el tratamiento del paciente es necesario considerar diversos factores e individualizar a cada paciente; la terapia inmunosupresora es esencial como parte del tratamiento; sin embargo, al momento no existe un consenso sobre el tratamiento estándar. Es importante controlar la enfermedad neoplásica, en caso de tratarse de un tumor sólido, la escisión completa de éste debe considerarse, en casos de tratamiento resistente, la inmunoglobulina IV puede ser una alternativa.<sup>35,38</sup>

### Eritema migratorio necrolítico

El eritema migratorio necrolítico es una enfermedad inusual, es la primera manifestación

clínica al menos en un 70% de los pacientes que cursa con glucagonoma (tumor neuroendocrino pancreático). El eritema migratorio necrolítico también puede afectar a pacientes sin esta enfermedad, denominándose en estos casos síndrome de pseudoglucagonoma. La prevalencia de esta enfermedad es similar en mujeres y hombres, es más común en individuos que cursan la sexta década de la vida.<sup>37-40</sup>

El eritema migratorio necrolítico forma parte de la tríada del síndrome de glucagonoma, también conformado por pérdida de peso y diabetes mellitus. El eritema migratorio necrolítico es la manifestación clínica principal de este síndrome, se caracteriza por eritema maculopapular rosado con bordes irregulares y lesiones anulares o arciformes dolorosas y pruriginosas, afectando en la mayoría de casos zonas como la ingle, el área perianal, el abdomen inferior y las piernas; posteriormente estas lesiones progresan a vesículas y ampollas que pueden formar costra o erosionarse, por lo que en algunos pacientes pueden observar diferentes tipos de lesiones por las diversas etapas de éstas, también se ha evidenciado estomatitis, glositis y queilitis angular; otros hallazgos del síndrome de glucagonoma son la pérdida de peso, diarrea, anemia y manifestaciones tromboembólicas.<sup>30,37-40</sup> Debido a que el eritema migratorio necrolítico está muy relacionado con el glucagonoma, para establecer el diagnóstico acertado

**Cuadro 3.** Criterios diagnósticos de dermatomiositis

Criterios	Descripción
1. Debilidad muscular proximal simétrica	Disfagia, dolor diafragmático o ambos
2. Aumento de las enzimas del músculo esquelético	Elevación de creatina cinasa, aspartato transaminasa, alanina transaminasa y láctica deshidrogenasa
3. Alteración en la electromiografía	Ondas agudas positivas y descargas repetitivas de alta frecuencia
4. Alteraciones en la biopsia muscular	Pérdida de capilares, depósitos de C5b-C9 en los capilares e inclusiones microtubulares endoteliales
5. Erupción cutánea típica	Signo de Gottron, párpados en heliotropo o ambos

Adaptado de la referencia 38.

deben realizarse diversos estudios, entre ellos la determinación de las concentraciones séricas de glucagón (suelen estar bastante elevadas), las concentraciones séricas de glucosa también son esenciales para determinar la diabetes mellitus, otros exámenes, como hemograma, concentraciones de insulina, calcio, hormona paratiroidea, péptido intestinal vasoactivo y prolactina pueden hacerse en el contexto de cada paciente. La tomografía computada contrastada de abdomen es el estudio de imagen de elección para determinar la existencia y localización del glucagonoma, para estudios de pronóstico y para descartar metástasis, se recomienda la gammagrafía de receptores de somatostatina.<sup>29,38-41</sup> Los mecanismos fisiopatológicos aún continúan en estudio; sin embargo, la hiperglucagonemia puede explicar en su mayor parte las manifestaciones, ya que esto puede generar un estado catabólico causando un déficit importante de diferentes macro y micronutrientes, como proteínas, aminoácidos, cinc, considerándose así una dermatosis por deficiencia<sup>39,40</sup>

El pilar del tratamiento es la resección o control del glucagonoma, en pacientes en los que hay evidencia de metástasis y no son aptos para someterse a cirugía el tratamiento paliativo con análogos de la somatostatina de acción prolongada o interferón alfa es una alternativa, de igual forma, la reposición de nutrientes como aminoácidos y cinc ha demostrado el control del eritema migratorio necrolítico.<sup>29,39,40</sup>

## CONCLUSIONES

El cáncer es una enfermedad frecuente en la práctica clínica. La incidencia está en aumento. Es importante reconocer algunas manifestaciones tempranas que pueden preceder a la malignidad para repercutir de manera significativa en la morbilidad y mortalidad de estos pacientes. Por ello, es menester del médico de atención primaria, dermatólogo, oncólogo y médico internista

conocer las manifestaciones y el enfoque de las dermatosis paraneoplásicas.

## REFERENCIAS

1. Wild CP, Weilderpass E, Stewart BW. World Cancer Report: Cancer Research for Cancer Prevention, 2020. Disponible en: <https://publications.iarc.fr/Non-Series-Publications/World-Cancer-Reports/World-Cancer-Report-Cancer-Research-For-Cancer-Prevention-2020>.
2. Rivera-Martínez AA, López-Hernández MA. Dermatitis paraneoplásicas. Revisión de la bibliografía. *Med Int Mex* 2011; 27 (6): 586-595.
3. Ramos-e-Silva M, Carvalho JC, Carneiro SC. Cutaneous paraneoplasia. *Clin Dermatol* 2011; 29 (5): 541-7. doi: 10.1016/j.clindermatol.2010.09.022.
4. Pelosof LC, Gerber DE. Paraneoplastic Syndromes: An Approach to Diagnosis and Treatment. *Mayo Clin Proc* 2010; 85 (9): 838-54. doi: 10.4065/mcp.2010.0099.
5. Laguna-Argente C. Tromboflebitis superficial migratoria. *Piel Form Contin En Dermatol* 2011; 26 (8): 391-4. DOI: 10.1016/j.piel.2011.03.005.
6. López-Riverol O, Camacho-Limas CP, Gerson-Cwilich R. Síndromes paraneoplásicos. Diagnóstico y tratamiento. *Rev Hosp Jua Mex* 2016; 83(1 y 2): 31-40:10.
7. Silva JA da, Mesquita K de C, Igreja AC de SM, Lucas ICRN, Freitas AF, Oliveira SM de, et al. Paraneoplastic cutaneous manifestations: concepts and updates. *An Bras Dermatol* 2013; 88 (1): 09-22. doi: 10.1590/s0365-05962013000100001.
8. Dourmishev LA, Draganov PV. Paraneoplastic dermatological manifestation of gastrointestinal malignancies. *World J Gastroenterol WJG* 2009;15 (35): 4372-9. doi: 10.3748/wjg.15.4372.
9. Weiss P, O'Rourke ME. Cutaneous paraneoplastic syndromes. *Clin J Oncol Nurs* 2000; 4 (6): 257-62.
10. Chapa JIG. Dermatitis paraneoplásicas. *Dermatología CMQ* 2015; 13 (3): 220-226.
11. Thiers BH, Sahn RE, Callen JP. Cutaneous manifestations of internal malignancy. *CA Cancer J Clin* 2009; 59 (2): 73-98. doi: 10.3322/caac.20005.
12. Alter M, Mengoni M, Gaffal E. Cutaneous manifestations of internal malignancy. *J Dtsch Dermatol Ges J Ger Soc Dermatol JDDG* 2020; 18 (5): 456-69. doi: 10.1111/ddg.14093.
13. Rodríguez-Páez RL, Yurgaky J, Otero-Regino W, Faizal M. Síndromes paraneoplásicos en tumores gastrointestinales. Revisión de tema. *Rev Colomb Gastroenterol* 2017; 32 (3): 230-44. <https://doi.org/10.22516/25007440.155>.
14. Kanaji N, Watanabe N, Kita N, Bandoh S, Tadokoro A, Ishii T, et al. Paraneoplastic syndromes associated with lung cancer. *World J Clin Oncol* 2014; 5 (3): 197-223. doi: 10.5306/wjco.v5.i3.197.

15. Krawczyk M, Mykała-Cieśla J, Kotodziej-Jaskuła A. Acanthosis nigricans as a paraneoplastic syndrome. Case reports and review of literature. *Pol Arch Med Wewn* 2009; 119 (3): 180-3.
16. Kutlubay Z, Engin B, Bairamov O, Tüzün Y. Acanthosis nigricans: A fold (intertriginous) dermatosis. *Clin Dermatol* 2015; 33 (4): 466-70. doi: 10.1016/j.clindermatol.2015.04.010.
17. Stawczyk-Macieja M, Szczerkowska-Dobosz A, Nowicki R, Majewska H, Dubowik M, Sokółowska-Wojdyło M. Malignant acanthosis nigricans, florid cutaneous papillomatosis and tripe palms syndrome associated with gastric adenocarcinoma. *Postepy Dermatol Alergol* 2014; 31 (1): 56-8. doi: 10.5114/pdia.2014.40663.
18. Rizwan M, Iftikhar N, Sarfraz T, Ullah O. Malignant Acanthosis Nigricans: An Indicator of Internal Malignancy. *J Coll Physicians Surg Pak JCPSP* 2019; 29 (9): 888-90. doi: 10.29271/jcpsp.2019.09.888.
19. Cruz PD, Hud JA. Excess insulin binding to insulin-like growth factor receptors: proposed mechanism for acanthosis nigricans. *J Invest Dermatol* 1992; 98 (6 Suppl): 82S-85S. doi: 10.1111/1523-1747.ep12462293.
20. Phiske MM. An approach to acanthosis nigricans. *Indian Dermatol Online J* 2014; 5 (3): 239. doi: 10.4103/2229-5178.137765.
21. Iwanami K, Nakai M, Kitamura K. Bazex Syndrome. *Intern Med* 2018; 57 (10): 1501-2. doi: 10.2169/internalmedicine.9771-17.
22. Räßler F, Goetze S, Elsner P. Acrokeratosis paraneoplastica (Bazex syndrome) - a systematic review on risk factors, diagnosis, prognosis and management. *J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV* 2017; 31 (7): 1119-36. doi: 10.1111/jdv.14199.
23. Shikino K, Ikusaka M. Bazex syndrome. *CMAJ* 2017; 189 (17): E639. doi: 10.1503/cmaj.160912.
24. Manso LA, Pérez de Alejo MM, Domínguez W. Hipertrichosis lanuginosa adquirida localizada, manifestación paraneoplásica. Presentación de un paciente. *Acta Médica Cent* 2014; 8 (3): 92-5.
25. Oteo P, Ena J, Pascua F, Algado JT, Gil MA, Esquerdo GR. Hipertrichosis lanuginosa adquirida: inusual manifestación cutánea paraneoplásica. *Reg Rev Int Grup En Investig En Oncol* 2012; 1 (2): 66-8.
26. Giraldo AP, Arango A. Eritemas figurados. *Rev Asoc Colomb Dermatol Cir Dermatológica* 2014; 22 (3): 189-99. <https://doi.org/10.29176/2590843X.273>.
27. Votquenne N, Richert B. Erythema Gydatum Repens. *JAMA Dermatol* 2020; 156 (8): 912. doi: 10.1001/jamadermatol.2020.1694.
28. Liau MM, Long V, Yang SS. Erythema gyratum repens: a paraneoplastic eruption. *BMJ Case Rep* 2016. doi: 10.1136/bcr-2016-214665.
29. Keller JJ, Fett NM, Morrison LH. Dermatology in the diagnosis of noncutaneous malignancy: Paraneoplastic diseases. *Dermatol Clin* 2019; 37 (4): 537-44. doi: 10.1016/j.det.2019.05.011.
30. Wick MR, Patterson JW. Cutaneous paraneoplastic syndromes. *Semin Diagn Pathol* 2019; 36 (4): 211-28. doi: 10.1053/j.semdp.2019.01.001.
31. Kim JH, Kim SC. Paraneoplastic pemphigus: Paraneoplastic autoimmune disease of the skin and mucosa. *Front Immunol* 2019; 10: 1259. doi: 10.3389/fimmu.2019.01259.
32. Cervini AB, Tosi V, Kim SH, Bocian M, Chantada G, Nousari C, et al. Pénfigo paraneoplásico/síndrome multiorgánico autoinmune paraneoplásico. Presentación de dos casos en la edad infantil. Revisión de la literatura. *Actas Dermo-Sifiliográficas* 2010; 101 (10): 879-86.
33. Tirado-Sánchez A, Bonifaz A. Paraneoplastic pemphigus. A life-threatening Autoimmune blistering disease. *Actas Dermo-Sifiliográficas* 2017; 108 (10): 902-10. doi: 10.1016/j.ad.2017.04.024.
34. Kimyai-Asadi A, Jih MH. Paraneoplastic pemphigus. *Int J Dermatol* 2001; 40 (6): 367-72. doi: 10.1046/j.1365-4362.2001.01169.x.
35. Bogdanov I, Kazandjieva J, Darlenski R, Tsankov N. Dermatomyositis: Current concepts. *Clin Dermatol* 2018; 36 (4): 450-8. doi: 10.1016/j.clindermatol.2018.04.003.
36. Yosipovitch G, Tan A, LoSicco K, Manabat CG, Kannagra A, Carroll C, et al. A comparative study of clinical characteristics, work-up, treatment, and association to malignancy in dermatomyositis between two tertiary skin centers in the USA and Singapore. *Int J Dermatol* 2013; 52 (7): 813-9. doi: 10.1111/j.1365-4632.2011.05449.x.
37. Caccavale S, Brancaccio G, Agozzino M, Vitiello P, Alfano R, Argenziano G. Obligate and facultative paraneoplastic dermatoses: an overview. *Dermatol Pract Concept* [Internet]. 31 de julio de 2018 [citado 6 de enero de 2021]; Disponible en: <https://dpcj.org/index.php/dpc/article/view/dermatol-pract-concept-articleid-dp0803a09>. doi: 10.5826/dpc.0803a09.
38. Didona D, Fania L, Didona B, Eming R, Hertl M, Di Zeno G. Paraneoplastic Dermatoses: A Brief General Review and an Extensive Analysis of Paraneoplastic Pemphigus and Paraneoplastic Dermatomyositis. *Int J Mol Sci* [Internet]. 21 de marzo de 2020 [citado 6 de enero de 2021]; 21 (6). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7139382/>. doi: 10.3390/ijms21062178.
39. Foss MG, Ferrer-Bruker SJ. Necrolytic migratory erythema. En: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 [citado 6 de enero de 2021]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK532872/>.
40. Rodríguez G, Vargas E, Abaúnza C, Cáceres S. Necrolytic migratory erythema and pancreatic glucagonoma. *Biomédica* 2016; 36 (2): 176-81. doi: 10.7705/biomedica.v36i3.2723.
41. Tremblay C, Marcil I. Necrolytic migratory erythema: A forgotten paraneoplastic condition. *J Cutan Med Surg* 2017; 21 (6): 559-61. doi: 10.1177/1203475417719051.

## EVALUACIÓN

1. Las dermatosis paraneoplásicas se definen como:
  - a) signos y síntomas de la piel que son producidos por metástasis de neoplasias internas
  - b) manifestaciones de diferentes tipos de neoplasias cutáneas primarias
  - c) signos y síntomas que ocurren con frecuencia aumentada en el paciente con cáncer y que no están directamente relacionados con la neoplasia primaria ni con sus metástasis
  - d) ninguna de las anteriores
2. Los criterios diagnósticos de las dermatosis paraneoplásicas son:
  - a) el comienzo simultáneo o muy próximo de la neoplasia
  - b) la evolución paralela de las dos afecciones, desaparición de la enfermedad cutánea cuando se trata el tumor y reaparición con recidiva o metástasis
  - c) rareza en el tipo de enfermedad cutánea, ya que los procesos muy frecuentes quedan eliminados porque su elevada prevalencia puede hacer que sean meramente coincidentes
  - d) Todas las anteriores
3. Las dermatosis paraneoplásicas pueden clasificarse en:
  - a) dermatosis que siempre o muy frecuentemente son paraneoplásicas, dermatosis paraneoplásicas facultativas y dermatosis que ocasionalmente aparecen relacionadas con neoplasias
  - b) dermatosis paraneoplásicas secundarias a metástasis, dermatosis paraneoplásicas secundarias a toxicidad de las terapias oncológicas
  - c) dermatosis paraneoplásicas primarias y secundarias
  - d) ninguna de las anteriores
4. ¿Cuál de las siguientes dermatosis siempre o muy frecuentemente es una manifestación paraneoplásica?
  - a) acantosis nigricans
  - b) pénfigo paraneoplásico
  - c) eritema gyratum repens
  - d) todas las anteriores
5. Las placas aterciopeladas, verrugosas, hiperpigmentadas, e hiperqueratósicas, principalmente en áreas de flexión como el cuello, las axilas, las ingles y la zona inframamaria, con distribución extensa sobrepasando los pliegues y las zonas intertriginosas, que además afectan las mucosas, las palmas y las plantas, son sugerentes de:
  - a) acantosis nigricans benigna
  - b) acroqueratosis paraneoplásica
  - c) pénfigo paraneoplásico
  - d) acantosis nigricans maligna
6. Paciente femenina de 65 años, con cuadro clínico *de novo* de 7 meses de evolución de crecimiento de vello fino tipo lanugo fetal, excesivo, difuso, de predominio en la región facial, la principal sospecha diagnóstica es:
  - a) hirsutismo
  - b) hipertrichosis lanuginosa congénita
  - c) hipertrichosis lanuginosa adquirida
  - d) ninguna de las anteriores
7. La acantosis nigricans maligna está relacionada principalmente con:
  - a) adenocarcinoma gástrico
  - b) carcinoma de células escamosas del tubo aerodigestivo superior

- c) linfoma no Hodgkin
  - d) carcinoma broncogénico
8. ¿Cuál es la manifestación clínica más común en pacientes con pénfigo paraneoplásico?
- a) bronquiolitis obliterante
  - b) poiquilodermia
  - c) estomatitis erosiva
  - d) quelitis angular
9. ¿Con qué tipo de neoplasia se asocia el eritema migratorio necrolítico?
- a) feocromocitoma
  - b) glucagonoma
  - c) linfoma no Hodgkin
  - d) adenocarcinoma
10. ¿Cuál es un signo patognomónico de la dermatomiositis paraneoplásica?
- a) de Nikolsky
  - b) de Auspitz
  - c) de Gottron
  - d) de Frank

El Consejo Mexicano de Dermatología, A.C. otorgará dos puntos con validez para la recertificación a quienes envíen correctamente contestadas las evaluaciones que aparecen en cada número de *Dermatología Revista Mexicana*.

El lector deberá enviar todas las evaluaciones de 2021 a la siguiente dirección electrónica: [articulos@nietoeditores.com.mx](mailto:articulos@nietoeditores.com.mx)

**Fecha límite de recepción de evaluaciones:** 15 de enero de 2022