

<https://doi.org/10.24245/dermatolrevmex.v66i1.7441>

Dermatosis paraneoplásica con tumor primario desconocido

Paraneoplastic dermatoses with unknown primary tumor.

Laura Trujillo-Gaviria,¹ Diego Alberto Pérez-Pinzón,² Carlos José Atencia-Flórez,³ Gloria Andrea Vargas-Suaza,⁴ Carlos Eduardo Montealegre-Gómez^{4,5}

Resumen

ANTECEDENTES: Existen más de 50 manifestaciones cutáneas asociadas con malignidad, ya sea por afectación directa, como las metástasis cutáneas, o indirecta, por lesiones asociadas con factores secretados por el tumor primario. La piel es el segundo sitio más común de manifestación paraneoplásica y se relaciona en su mayor parte con tumores de órgano sólido, especialmente de origen pulmonar y gástrico; el conocimiento de estas asociaciones permite orientar los estudios diagnósticos y el tratamiento oportuno.

CASO CLÍNICO: Paciente masculino de 66 años, que manifestó síndrome constitucional asociado con cinco dermatosis paraneoplásicas: acantosis nigricans maligna, ictiosis adquirida, papilomatosis oral y cutánea florida y palmas en tripa (paquidermatoglifia). La biopsia de la lesión en el fémur derecho reportó adenocarcinoma, con inmunohistoquímica de tumor primario no identificado.

CONCLUSIONES: Las dermatosis paraneoplásicas mencionadas son infrecuentes y se asocian con neoplasias a distancia. Su conocimiento e identificación permiten la búsqueda y tratamiento oportunos de las enfermedades oncológicas.

PALABRAS CLAVE: Adenocarcinoma; primario desconocido; metástasis.

Abstract

BACKGROUND: There are more than 50 skin manifestations associated with malignancy, either having direct or indirect involvement, such as skin metastases, or lesions by factors associated with the primary tumor. Skin is considered the second most common site of paraneoplastic presentation and is mostly associated with solid organ tumors, especially of lung and gastric origin; therefore, its recognition impacts on the performance of an early diagnosis and timely treatment.

CLINICAL CASE: A 66-year-old patient, who began with constitutional syndrome, associated with five paraneoplastic dermatoses: malignant acanthosis nigricans, acquired ichthyosis, florid cutaneous and mucosal papillomatosis, and tripe palms. A biopsy of right femur reported adenocarcinoma with immunohistochemistry of not identified primary tumor.

CONCLUSIONS: The paraneoplastic dermatoses mentioned are uncommon and are associated with distant neoplasms. Their knowledge and identification allow the timely search and treatment of oncological diseases.

KEYWORDS: Adenocarcinoma; Unknown primary; Neoplasm metastasis.

¹ MD, residente de Dermatología.

² MD.

³ MD, Internista, Coordinador de posgrado, Docente de Medicina interna.

⁴ MD, Dermatólogo. Docente de Dermatología.

Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia.

⁵ Presidente de la Asociación Antioqueña de Dermatología (SADE), Medellín, Colombia.

Recibido: marzo 2021

Aceptado: abril 2021

Correspondencia

Laura Trujillo Gaviria
laura.trujillo@udea.edu.co

Este artículo debe citarse como:

Trujillo-Gaviria L, Pérez-Pinzón DA, Atencia-Flórez CJ, Vargas-Suaza GA, Montealegre-Gómez CE. Dermatitis paraneoplásica con tumor primario desconocido. Dermatol Rev Mex 2022; 66 (1): 123-129.

ANTECEDENTES

Las manifestaciones cutáneas asociadas con malignidad^{1,2} son un grupo heterogéneo de lesiones dermatológicas que representan un hallazgo importante al momento de examinar un paciente, principalmente si se asocia con síntomas sistémicos. En 1886, Hebra sugirió que la pigmentación de la piel podría indicar la existencia de cáncer visceral. Desde entonces, se han reportado más de 50 manifestaciones dermatológicas asociadas con malignidad. Estas manifestaciones pueden dividirse en daño directo o indirecto. El daño directo se refiere a la existencia de células tumorales en el tejido, como las metástasis cutáneas. El daño indirecto es el generado por sustancias tumorales, como hormonas, factores de crecimiento, citocinas, anticuerpos, etc., éstos son los llamados síndromes cutáneos paraneoplásicos o dermatosis paraneoplásicas.³ Se estima que aproximadamente entre el 7 y el 15% de los pacientes con cáncer tendrán dermatosis paraneoplásica al inicio de su enfermedad, mientras que hasta el 50% lo tendrán en el transcurso de la enfermedad.⁴ En 1976 Helen Curth estableció los criterios para considerar una dermatosis paraneoplásica.⁵

Las dermatosis paraneoplásicas más destacadas son: acantosis nigricans maligna, *erythema gyratum repens*, acroqueratosis paraneoplásica, hipertrichosis lanuginosa adquirida, eritema necrolítico migratorio, pénfigo paraneoplásico, tienen especificidad de malignidad cercana al 100%, sin embargo, existen otras cuya existencia representa 3-30% de malignidad, como: tromboflebitis migratoria, síndrome de Sweet, dermatomiositis, pioderma gangrenoso, eritema anular centrífugo y queratosis seborreica múltiple (Leser-Trélat).⁶ Al tener en cuenta la dermatosis puede sospecharse el tipo de neoplasia.⁷ **Cuadro 1**

CASO CLÍNICO

Paciente masculino de 66 años, mestizo, agricultor, residente en zona rural de Medellín, Colombia. Consultó por padecer lesiones en la piel tipo placas hiperqueratósicas y verrucosas de 7 meses de evolución que iniciaron en los miembros inferiores, luego de los primeros dos meses, con progresión a todo el cuerpo, y afectación de las mucosas. Tenía, además, pérdida subjetiva de peso de 10 kg en 6 meses y, recientemente, dolor intenso en el muslo derecho, que impedía la marcha. Como antecedentes de importancia tenía episodios de infecciones de repetición, como herpes zoster, candidiasis esofágica y verrugas vulgares orales, tabaquismo activo y cinco familiares de primero y segundo grado con antecedente de cáncer (gástrico, hepatocelular y de pulmón).

Al examen físico los signos vitales estaban normales, tenía placas parduzcas liquenificadas e hiperqueratósicas en la cara, el tronco y los brazos, con predominio en los pliegues (**Figura 1**); placas hiperqueratósicas, descamativas, romboidales, localizadas en las extremidades, con predominio en las piernas (**Figura 2**); múltiples escoriaciones en los miembros superiores, con pápulas y placas hiperqueratósicas y papilomas principalmente en la región posterior y lateral de los brazos (**Figura 3**); hiperqueratosis palmoplantar de aspecto aterciopelado y prominencia de los dermatoglifos (**Figura 4**); en la mucosa oral tenía múltiples pápulas y placas papilomatosas, queratósicas y exofíticas en las comisuras labiales y el borde de los labios (**Figura 5**); lengua con fisura central. Tenía adenopatías en las regiones submandibular derecha de 1.5 cm, e inguinal derecha de 1-2 cm, de consistencia blanda, móviles, e indoloras. Había dolor a la palpación del muslo derecho, pero sin lesiones palpables.

Cuadro 1. Relación entre dermatosis y neoplasias

Dermatosis	Principal neoplasia asociada
Acantosis nigricans maligna	Adenocarcinoma: Intraabdominal: 70-90% Gástrico: 50-60%
Ictiosis adquirida	Linfoma de Hodgkin: 70-80%
Manos en tripa	Carcinoma de pulmón y gástrico
Papilomatosis florida	Carcinoma intraabdominal y adenocarcinoma gástrico
Signo de Léser-Trélat	Adenocarcinoma gastrointestinal y síndrome linfoproliferativo
Pénfigo paraneoplásico	Síndrome linfoproliferativo: 42% no Hodgkin 29% leucemia linfocítica crónica
Eritema gyratum repens	Carcinoma bronquial, esofágico y mamario
Síndrome de Bazex	Carcinoma escamocelular de vía aerodigestiva
Hipertriosis lanuginosa adquirida	Carcinoma pulmonar, colorrectal y mamario
Eritema necrolítico migratorio	Tumor de células alfa-pancreáticas
Dermatomiositis	Carcinoma ovárico y adenocarcinoma broncogénico
Tromboflebitis migratoria	Carcinoma pancreático

Se realizó una endoscopia de las vías digestivas superiores que reportó candidiasis esofágica severa con úlcera prepilórica, el informe de las biopsias (tomadas en dos ocasiones diferentes) mostró inflamación crónica, sin atrofia, gran actividad por *H. pylori* y sin hallazgos de malignidad; una tomografía de tórax sin hallazgos patológicos y una tomografía abdominopélvica que informó hepatomegalia, adenopatías perigástricas y retroperitoneales, la mayor de ellas de 21 mm y con un centro necrótico, sin evidencia de otras lesiones tumorales. La ecografía de cuello evidenció un nódulo tiroideo sólido de características benignas; la colonoscopia mostró diverticulosis pancolónica. Además, tenía hemoleucograma sin alteraciones, serologías para VIH y virus hepatotropos negativos, C3 y C4, antígeno prostático, citometría de flujo, pruebas de bioquímica hepática, función renal y perfil tiroideo normales. Se tomaron biopsias de piel en tres diferentes sitios, que evidenciaron acantosis, papilomatosis e hiperqueratosis, hallazgos compatibles con acantosis nigricans.

Figura 6

Durante la hospitalización tuvo exacerbación del dolor y masa palpable en la región anterior del muslo derecho, se realizó resonancia magnética nuclear de la extremidad que informó una lesión de 2 x 2 cm yuxtacortical de comportamiento agresivo, localizada en la diáfisis del fémur y la médula ósea. Se tomó biopsia del hueso que informó metástasis de un adenocarcinoma. En las tinciones iniciales de inmunohistoquímica se evidenció positividad para CDX2 y TTF1, con lo que se consideró un posible origen gastrointestinal, pulmonar o tiroideo. Sin embargo, no pudo identificarse con precisión el origen del tumor.

El servicio de Dermatología inició tratamiento tópico con hidratantes y esteroides tópicos, con leve alivio de sus lesiones. Se dio alta por tener estabilidad clínica, a la espera de valoración por el servicio de Oncología.

DISCUSIÓN

Las dermatosis paraneoplásicas corresponden a un grupo amplio de manifestaciones en la



Figura 1. Acanthosis nigricans maligna.

piel que se asocian con neoplasias a distancia. Las palmas de tripa son una dermatosis que se describe asociada con cáncer en más del 90% de los casos, principalmente de origen gastrointestinal y pulmonar. Su nombre se debe a la acentuación de los dermatoglifos en las



Figura 2. Ictiosis adquirida.

palmas y las plantas, lo que les da apariencia de la mucosa gastrointestinal bovina. Por su parte, la acantosis nigricans maligna se caracteriza por el engrosamiento e hiperpigmentación cutánea, con aspecto aterciopelado de la piel. Los sitios más afectados con más frecuencia son los pliegues, como las axilas, el cuello, las ingles, la fosa antecubital, el pliegue poplíteo y la región interglútea. Algunas características que orientan hacia un origen maligno de la acantosis nigricans son el rápido inicio y progresión de la



Figura 3. Papilomatosis cutánea florida.



Figura 4. Palmas en tripa.

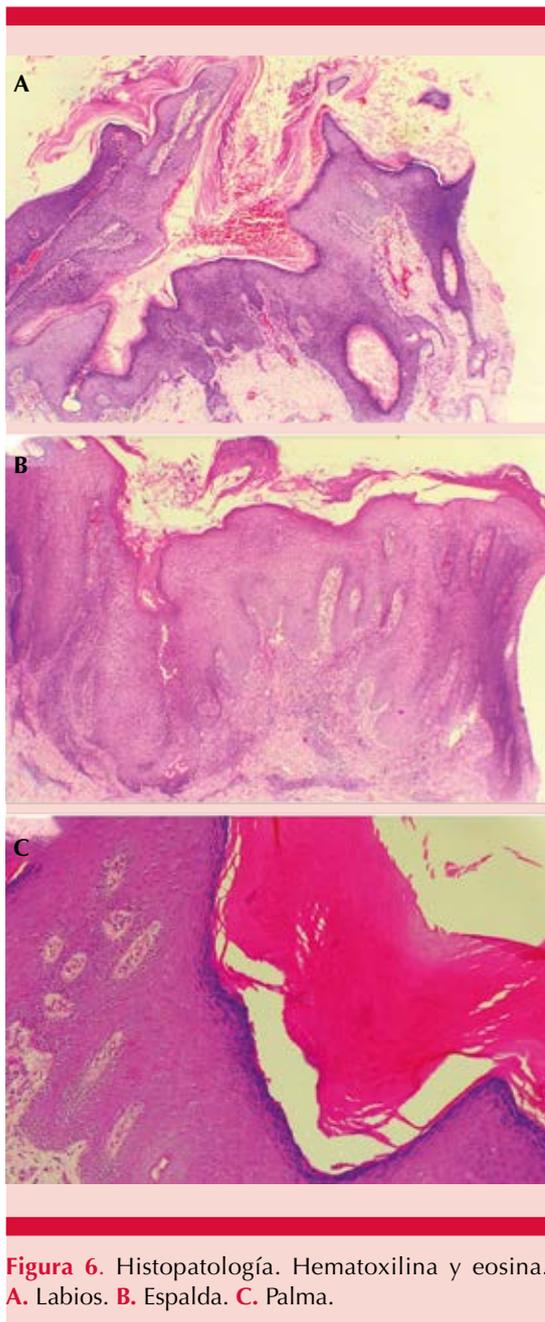
dermatosis, la aparición en personas de mayor edad y la afectación generalizada; la principal neoplasia asociada son los adenocarcinomas hasta en el 90% de los casos. La papilomatosis oral y cutánea florida se manifiesta con el inicio abrupto de lesiones papilomatosas y verrucosas similares a verrugas virales que pueden estar localizadas en el tronco, las extremidades o la mucosa oral o genital.



Figura 5. Acanthosis nigricans oral y papilomatosis oral florida.

Todos estos hallazgos forman parte de las dermatosis paraneoplásicas hiperqueratósicas, en las que se ha descrito que juega un papel importante el aumento en la secreción del factor de crecimiento epidérmico alfa, aumentado en múltiples neoplasias y que promueve la proliferación acelerada de los queratinocitos, llevando al engrosamiento cutáneo. En la bibliografía se han descrito algunos casos similares a nuestro paciente, en los que las manifestaciones cutáneas que predominaron fueron la acantosis nigricans, la papilomatosis oral y cutánea florida y las palmas en tripa; es un hallazgo raro, según la búsqueda realizada se han descrito menos de 10 casos.⁸⁻¹¹

Se comunica este caso con el objetivo de destacar la manifestación atípica de acantosis nigricans maligna, papilomatosis oral y cutánea florida, ictiosis adquirida y manos en tripa en un paciente con un adenocarcinoma, además, recalcamos la importancia del examen físico completo y del estudio exhaustivo mediante imágenes y estudios endoscópicos, como determinantes en el estudio de estos pacientes, pues



se sabe que, aunque estas dermatosis están relacionadas principalmente con adenocarcinoma gástrico, existe también la posibilidad de daño en otros órganos, como el pulmón, el páncreas, la próstata o indeterminado.

Al tener en cuenta los resultados de la inmunohistoquímica, que reporta adenocarcinoma de tumor primario desconocido, podría considerarse la probabilidad preprueba por manifestaciones clínicas, endoscópicas, e inmunohistoquímicas,¹² para considerar estudios adicionales, clasificar al paciente por ensayos moleculares¹³ o la realización de quimioterapia empírica en un paciente sin subgrupo específico,¹⁴ que ha mostrado una mediana de supervivencia de 4 a 12 meses, siendo una buena medida de tratamiento para este paciente. Además, es importante el manejo dermatológico, pues las manifestaciones dermatológicas se asocian en gran medida con síntomas incapacitantes y exclusión social. Cerca del 30% de los casos se alivian una vez que se trata el cáncer subyacente; sin embargo, existen reportes con terapias basadas en retinoides sistémicos,¹⁵ metformina, ciproheptadina y fotoquimioterapia (PUVA), pero la evidencia aún es escasa y esta última no está indicada en la mayoría de los pacientes.

CONCLUSIONES

Se comunica el caso de un paciente con acantosis nigricans maligna, papilomatosis oral y cutánea florida, palmas de tripa e ictiosis adquirida y múltiples manifestaciones paraneoplásicas inusuales, asociadas con adenocarcinoma de primario desconocido. El reconocimiento de las dermatosis paraneoplásicas, asociado con una anamnesis detallada y un examen físico completo que incluya imágenes y estudios de extensión, pueden orientar el diagnóstico y tratamiento oportuno de diversas neoplasias, lo que puede repercutir en el pronóstico del paciente oncológico.

REFERENCIAS

1. Caccavale S, Brancaccio G, Agozzino M, Vitiello P, et al. Obligate and facultative paraneoplastic dermatoses: an overview. *Dermatology Practical Conceptual* 2018; 8 (3): 191-197. doi: 10.5826/dpc.0803a09.

2. Alter M, Mengoni M, Gaffal E. Cutaneous manifestations of internal malignancy. *J Dtsch Dermatol Ges* 2020; 18 (5): 456-469. doi: 10.1111/ddg.14093.
3. Miyashiro D, Sanches J. Paraneoplastic skin disorders: a review. *G Ital Dermatol Venereol* 2016;151 (1): 55-76.
4. Rivera A. Dermatosi paraneoplásicas. Revisión de la bibliografía. México, *Med Int Mex* 2011; 27 (6): 586-595.
5. Garza J, Ocampo J. Dermatosi paraneoplásicas. *Dermatología CMQ* 2015; 13 (3): 220-222.
6. Ortega A, Ramos W, Gutierrez E, Chávez P, et al. Cutaneous manifestations of internal malignancies in a tertiary health care hospital of a developing country. *An Bras Dermatol* 2010; 85 (5): 736-742. doi: 10.1590/S0365-05962010000500026.
7. Silva J, Mesquita K, Igreja A, Rodrigues I, et al. Paraneoplastic cutaneous manifestations: concepts and updates. *An Bras Dermatol* 2013; 88 (1): 9-22. doi: 10.1590/S0365-05962013000100001.
8. Vilas-Sueiro A, Suárez-Amor Ó, Monteagudo B, de las Heras C. Acanthosis nigricans maligna, papilomatosis cutáneo-mucosa florida y paquidermatoglifia adquirida en paciente con adenocarcinoma gástrico. *Actas Dermo-Sifiliogr* 2015; 106 (5): 438-439. doi:10.1016/j.ad.2014.10.013.
9. Guevara R, Quintos A, Alfaro A, Quiñonez E, et al. Adenocarcinoma de próstata asociado con acanthosis nigricans maligna, palmas en tripa y papilomatosis cutánea florida: informe de caso y revisión de la literatura. *Dermatología CMQ* 2013; 11 (3): 193-198
10. Stawczyk-Macieja M, Szczerkowska-Dobosz A, Nowicki R, Majewska H, et al. Malignant acanthosis nigricans, florid cutaneous papillomatosis and tripe palms syndrome associated with gastric adenocarcinoma. *Postepy Dermatol Alergol* 2014; 31 (1): 56-58. doi: 10.5114/pdia.2014.40663.
11. Yang Y, Zhang R, Kang D, Zhu W. Three paraneoplastic signs in the same patient with gastric adenocarcinoma. *Dermatol Online J* 2013; 19 (7): 18966.
12. Pavlidis N, Pentheroudakis G. Cancer of unknown primary site. *Lancet* 2012; 379 (9824): 1428-1435. doi: 10.1016/S0140-6736(11)61178-1.
13. Greco FA, Lenington WJ, Spigel DR, Hainsworth JD. Molecular profiling diagnosis in unknown primary cancer: accuracy and ability to complement standard pathology. *J Natl Cancer Inst.* 2013;105(11):782-790. doi: 10.1093/jnci/djt099.
14. Fizazi K, Greco FA, Pavlidis N, Daugaard G, et al; ESMO Guidelines Committee. Cancers of unknown primary site: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2015; 26 Suppl 5: v133-8. doi: 10.1093/annonc/mdv305.
15. Swineford S, Drucker C. Palliative treatment of paraneoplastic acanthosis nigricans and oral florid papillomatosis with retinoids. *J Drugs Dermatol* 2010; 9 (9): 1151-1153.

Congreso de la Sociedad Mexicana de Tricología, A.C.

- Dentro de las actividades de dermaJAL 2022, se realizará el tercer congreso de la Sociedad Mexicana de Tricología con 4 invitados internacionales y 17 nacionales
- Habrá actividades académicas y comerciales con la industria farmacéutica
- Concursos interactivos y talleres
- Los socios de la Sociedad Mexicana de Tricología (SMDT) tienen acceso directo al Congreso
- Habrá precio especial para miembros del Colegio dermaJAL y residentes
- Los dermatólogos egresados interesados están invitados a formar parte de la Sociedad Mexicana de Tricología
- El programa académico e inscripciones se anuncian en tricologia.org.mx. Informes: sociedaddetricologia@gmail.com