

Signos Cutáneos de Malignidad Interna

[Dra. M. Luisa Pérez-Cotapos S.](#)
[Departamento Dermatología, Clínica Las Condes](#)

Resumen

Las dermatosis paraneoplásicas son algunas enfermedades de la piel que pueden ser marcadores de la presencia de un cáncer visceral y permiten el diagnóstico precoz de un cáncer oculto. Estas dermatosis son manifestaciones inespecíficas o indirectas y muy variadas en su presentación clínica a diferencia de las metástasis cutáneas que son la invasión directa del cáncer en la piel.

En esta revisión se analizan los probables mecanismos patogénicos y diversos síndromes paraneoplásicos.

Summary

The Paraneoplastic Dermatoses are some skin illnesses and or cutaneous signs that can be markers of the presence of a visceral cancer or early diagnosis of occult tumour. These dermatosis is inespecific or indirect with a very varied clinic contrary to the cutaneous metastasis that they are the direct invasion of the cancer in the skin.

In this revision the Pathogenic mechanisms and the clinical manifestations of diverse Cutaneous Paraneoplastic Syndromes is analyzed.

Introducción

Hipócrates en sus escritos ya se refería a la piel como el espejo del cuerpo, así en ocasiones un simple síntoma cutáneo puede hacernos sospechar la presencia de un cáncer visceral y es lo que se denomina dermatosis paraneoplásica. Desde el punto de vista del interés de la enfermedad, son importantes aquellos signos cutáneos que preceden al descubrimiento del cáncer, sin embargo la dermatosis puede evolucionar paralelamente al comportamiento del cáncer y ser un marcador útil del agravamiento o la mejoría de la neoplasia.

Las dermatosis paraneoplásicas son manifestaciones cutáneas inespecíficas o indirectas de un cáncer visceral a diferencia de las metástasis cutáneas que son consecuencia directa de la invasión del cáncer en la piel.

Existen diversas enfermedades dermatológicas, incluso banales, donde la asociación con cáncer, ha sido motivo de publicaciones aisladas anecdóticas, sin que la incidencia de la asociación sea conocida (1,3,5).

Sin embargo, debe haber una evolución paralela de la dermatosis y la neoplasia y por otra parte la epidemiología del tipo de cáncer debe considerar si el tipo de cáncer asociado con la dermatosis es diferente al de la población general de la misma edad del caso, lo que determina un argumento significativo y que no se trate de una mera coincidencia.

Mecanismos Patogénicos

Los mecanismos patogénicos que nos asocian el cáncer con estas dermatosis, son generalmente más fáciles de suponer que de probar. Se han propuesto que:

1. La producción de **mediadores de la inflamación** como en el caso de los signos cutáneos del glucagonoma y el eritema migratorio de Gammel, y también en el síndrome de Cushing paraneoplásico, por la secreción hormonal que los acompaña.
2. Los **factores de crecimiento epidérmicos**, producidos por el cáncer, han sido demostrados en varios Síndromes paraneoplásicos. Traduciéndose en hiperproliferaciones cutáneas epidérmicas, como en la acantosis nigricans, el signo de Leser Trélat, ictiosis adquiridas, acroqueratosis de Bazex, queratodermias palmoplantares etc. y dérmicas como acrocordones eruptivos, esclerodermias, paquidermoperiostosis, etc. El factor de crecimiento epidérmico (EGF) está presente en los tejidos normales y se puede aducir que el factor de crecimiento transformador alfa (TGFA) cuya estructura es similar al EGF, pero antigénicamente distinto y éste no se encuentra en las células adultas normales, sino en las células fetales y en células modificadas. El TGF(X es activo sobre los receptores de EGF, que son numerosos en los queratinocitos principalmente basales y en los estados de hiperproliferación epidérmica, estos receptores efectivamente están aumentados en número. Esta explicación teórica se basa en algunos casos publicados (Ellis y cols 1987) donde un caso de melanoma maligno se asocia a acantosis nigricans, acrocordones múltiples y el signo de Leser Trélat y al tratar el melanoma estos signos cutáneos desaparecen y en orina habían encontrado TGFA y después del tratamiento no se encuentra en la orina del paciente. Wilgenbus y cols (1992) publican un caso de acantosis nigricans asociado a un cáncer gástrico. El estudio del tejido tumoral demostró un aumento de receptores EGF. La aplicación de anticuerpos anti TGFA se marcó intensamente en el tejido tumoral gástrico y en la piel (1,2,15).

Sin duda, sólo la presencia de estos factores de crecimiento epidérmico aumentados no nos explican que puedan determinar un síndrome paraneoplásico, sino que probablemente hay una cierta tendencia en estos pacientes (generalmente mayores de 60 años) a proliferaciones epidérmicas y a la colaboración de otros factores como el TGFB, factores Insulina like (IGF1 y 2) y otros factores de crecimiento de origen viral. Si se admite que los síndromes paraneoplásicos son ligados a la secreción de factores por el tumor (agentes activos), habría una relación entre la masa del tumor y la cantidad de sustancias secretadas, lo que explica que cuando hay manifestaciones cutáneas el tumor ya es importante (1,2,4,14,15).

3. Mecanismos inmunológicos:

- Por la liberación de antígenos por el tumor.
Estos antígenos pueden inducir una respuesta auto inmune, como por ejemplo; una vasculitis leucocitoclástica o un pénfigo, incluso pueden actuar como super antígenos.
- Déficit de la inmunidad celular, pueden explicar diversas dermatosis, principalmente en los cánceres avanzados.
- También se pueden explicar algunas manifestaciones de autoinmunidad como las dermatomiositis, esclerodermias, el pénfigo, el penfigoide etc.
- Muchos mecanismos patogénicos se pueden encontrar en estas dermatosis paraneoplásicas, lo que clínicamente se demuestra con un gran polimorfismo de lesiones cutáneas.

Síndromes Paraneoplásicos asociados a una secreción directa del tumor

1. Síndrome Carcinoide

Estos tumores provenientes de la línea de células APUD (amine precursor uptake and decarboxylation), son de crecimiento lento. Se ubican de preferencia en tracto digestivo, pulmón y ovario.

Los síntomas vasomotores (eritema, flushing, sudoración, edema, dolor abdominal, diarrea) son producidos por la liberación de sustancias vasoactivas (serotonina, catecolaminas, histamina, bradiquinina, leucotrienos y prostaglandinas) liberadas por el tumor a la circulación, generalmente de origen pulmonar o metastásico.

En orina se encuentran niveles elevados de ácido 5 hidroxindolacético.

2. Síndrome de Cushing paraneoplásico

Este síndrome está relacionado directamente con la secreción de corticotropina ectópica producida por distintos tumores, principalmente el cáncer pulmonar de células pequeñas y otros tumores APUD. Se diferencia del síndrome de Cushing clásico en que es de inicio rápido y progresivo, falta de fuerza muscular severa, hiperpigmentación acentuada mientras que las estrías, la obesidad troncular y la facie de luna pueden estar ausentes. Dentro de los exámenes que demuestran corticotropinas ectópicas, son hipocalcemia severa, los niveles de cortisol no se modifican con dexametasona y títulos altos de cortisol libre en orina.

3. Eritema necrolítico migratorio

Esta dermatosis está relacionada con la liberación de glucagón por células tumorales del páncreas. Se caracteriza clínicamente por lesiones eritematodescamativas y erosivas crónicas y recidivantes, de localización preferentemente periorificiales y en tronco, de formas circinadas, bien delimitadas, que tienden a dejar una hiperpigmentación residual (Figura 1). Los signos cutáneos remiten al tratar el tumor.

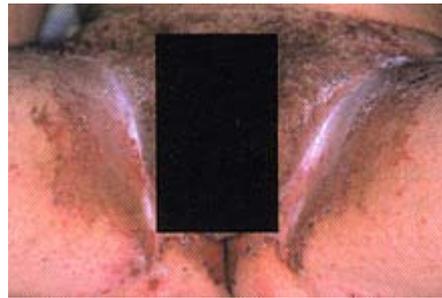


Figura 1. Eritema necrolítico migratorio. Denudación extensa de la piel en la región inguinocrural con rezumación y borde serpiginoso descamativo.

4. Melanosis

Son pigmentaciones difusas causadas por tumores productores de ACTH (tumores suprarrenales metastásicos) y melanomas malignos en estado de diseminación también pueden dar pigmentaciones difusas grisáceas diseminadas en zonas fotoexpuestas.

5. Amiloidosis

En algunos casos puede asociarse o revelar una disglobulinemia monoclonal, generalmente un mieloma secretante de inmunoglobulinas de cadena liviana, que se depositan en la lengua, corazón, tracto digestivo, nervios y la piel. Uno de los signos más característicos es la macroglosia y el púrpura periorbital. Menos frecuentes son los cambios ungueales, lesiones bulosas y esclerodermiformes en la piel. Las manifestaciones de una crioglobulinemia también son sugerentes de una disglobulinemia monoclonal.

6. Paniculitis

Puede asociarse a una causa pancreática inflamatorio o tumoral, por liberación de enzimas pancreáticas como la lipasa y la tripsina.

Síndromes de Hiperplasia Cutánea

1. Acantosis nigricans

Esta dermatosis es la más conocida como síndrome paraneoplásico cutáneo desde principios del s XIX.

Es una enfermedad poco frecuente y se ha asociado a endocrinopatías, obesidad, a causa desconocida desde la infancia y a cáncer. Se manifiesta clínicamente con compromiso de las áreas de flexión con hiperpigmentación, hiperqueratosis y papilomas múltiples, dando el aspecto de una piel aterciopelada principalmente axilas, pliegue inguinal, cuello, codos, ombligo, areola mamaria y zona genitocrural (Figura 2). La maceración puede favorecer a un intertrigo sobreagregado. La asociación con queratosis seborreicas recientes y queratodermia palmoplantar no se ve en acantosis benignas y refleja un estado paraneoplásico.



Figura 2. Acantosis nigricans, placa hipertósica pigmentada en área de flexión.

El cáncer asociado a la acantosis nigricans es el cáncer gástrico principalmente y del tracto digestivo, también se ha descrito asociado a linfomas. Los cánceres no digestivos se asocian a la acantosis nigricans en menos del 10%. Habitualmente el tratamiento del cáncer se asocia a una mejoría o regresión de la acantosis nigricans y al contrario si hay empeoramiento de la acantosis anuncia recidiva de la neoplasia, excepto en el cáncer bronquial que puede aparecer la acantosis después del tratamiento quirúrgico, quimioterapia o radioterapia.

El aspecto histológico de la acantosis nigricans maligna no se puede diferenciar de las formas benignas, se caracteriza por una papilomatosis en forma de pliegues donde se acumula la hiperqueratosis, donde la queratina oxidada le da este tinte grisáceo, que no es por pigmentación melánica, si hay pigmentación a nivel basal.

El tratamiento de la acantosis nigricans es tratar el cáncer asociado, pero generalmente son estados inextirpables. Se trata para aliviar el prurito con lubricación, emolientes y se ha intentado PUVA terapia en casos muy refractarios. El uso de retinoides sistémicos y tópicos se han usado para la hiperqueratosis e hiperplasia epidérmica (1,4).

2. Acroqueratosis paraneoplásica de Bazex

Se considera un signo específico (raro) de cáncer de la vía aérea superior y tracto digestivo superior (laringe, faringe, base de la lengua, labio inferior, esófago, más raro cáncer bronquial).

La mayoría de los casos publicados corresponden a hombres adultos.

Los síntomas cutáneos característicos corresponden a lesiones eritematosas o violáceas algunas escamosas acrales, paroniquia displasia ungueal y queratodermia palmar y dorsal y en nudillos y adenopatía cervical en casos de tumores avanzados (8).

La histología de las lesiones cutáneas son inespecíficas, en algunos casos hay evidencias de una vasculitis leucocitoclástica con depósito de IgG, IgA, IgM, C3 y fibrinógeno en la zona de membrana basal y pared de vasos, que se puede explicar con antígenos carcinomatosos. La exéresis del tumor es seguido de la desaparición de los signos cutáneos excepto los ungueales (1,4,8).

3. Signo de Leser Trélat

Es la aparición brusca de múltiples queratosis seborreicas en menos de un año y generalmente acompañado de acantosis nigricans, por eso se prefiere hoy en día usar el término Síndrome de Leser Trélat. Los cánceres que han sido asociados a éste signo más frecuentes son: cáncer gástrico, mama, pulmón y algunos hematológicos. Algunos trabajos de Schwengle et col, Grob y col, han desmitificado esta asociación de queratosis seborreicas y cáncer, donde no hay mayor proporción de cáncer en personas portadoras de queratosis seborreicas múltiples, ni si éstas son sintomáticas. Solo deben ser estudiados en búsqueda de cáncer aquellos pacientes que por su sintomatología sistémica, funcional o general lo ameriten y no por la presencia de queratosis seborreicas múltiples (1,4-6,14,15).

4. Papilomatosis cutánea florida

Es la aparición brusca de múltiples papilomas de aspecto banal, localizados en zonas de roce, cuello, axilas y regiones periorificiales, que podrían indicar la presencia de un cáncer visceral (digestivo o pulmonar), descrita por Pollitzer en 1891. Esta dermatosis generalmente está acompañada de acantosis nigricans y es más frecuente en hombres, puede ser simultáneo al cáncer, precederlo o ser posterior al diagnóstico del tumor. Se postula que se producen por factores de crecimiento epidérmico secretados por el tumor y no tienen relación con el virus papiloma.

5. Hipertrichosis lanuginosa adquirida

Es una dermatosis poco frecuente, donde hay aproximadamente 30 casos descritos en la literatura mundial, debe ser distinguido del hirsutismo, esta hipertrichosis se caracteriza por la presencia de vellos tipo lanugo en cara, tronco y extremidades y los vellos pubianos y axilares no son modificados. Es más frecuente en mujeres asociado a cáncer colorrectal y pulmón principalmente y en etapas avanzadas y con metástasis. Puede haber compromiso de las uñas, aumentando su curvatura y de la lengua (glositis y glosodinia). Se postula que ciertas sustancias hormonales secretadas por el tumor inducirían estos cambios regresivos en el folículo piloso a un estado fetal, debido que en algunos trabajos se ha demostrado tasas de antígenos carcinoembrionarios elevadas.

6. Ictiosis adquirida

Clínicamente muy similar al ictiosis vulgar, pero esta forma aparece tardíamente, no respeta los pliegues y es muy pruriginosa. Esta dermatosis es inflamatoria y puede dar el aspecto de una eritrodermia, pero no es tan difusa, afecta la cara de extensión de extremidades el tronco, dando un aspecto de piel de serpiente. Es más frecuente en hombre que en mujeres y se asocia a linfoma (linfoma de Hodgkin) y excepcionalmente a Micosis Fungoides.

7. Enfermedad de Bowen

La enfermedad de Bowen es un carcinoma intraepidérmico relacionada con el arsenismo crónico y con cáncer visceral. Se discute si hay una mayor asociación de cáncer viscerales con el arsenismo crónico con respecto a la población de la misma edad estudiada.

Síndromes Inmunológicos asociados a neoplasias

1. Dermatomiositis

Sólo las dermatomiositis que se presentan en adultos (Figuras 3, 4) pueden ser paraneoplásicas, con una incidencia que es objeto de debate entre aquellos autores que la asocian siempre con un cáncer y aquellos que piensan que es una asociación fortuita, por esto las cifras son entre un 6 y un 60% de asociación según distintas publicaciones. Algunos síntomas tienen un carácter indicador paraneoplásico como las ulceraciones lineales y las lesiones necróticas, astenia más marcada, prurito y los signos de otras colagenopatías no son especialmente asociados con tumores.



Figura 3.
Dermatomiositis: eritema rojo violáceo (heliotropo) en muslos.



Figura 4.
Dermatomiositis. Eritema heliotropo facial.

La asociación de las dermatomiositis con cáncer tiene una cierta especificidad de los tumores asociados que difieren de los cánceres viscerales de la población general comparando la misma edad. El cáncer bronquial es el más frecuente, luego el de mama, ovario, cuello uterino y aparato digestivo. En los casos de polimiositis que han encontrado tumor asociado, y no hay signos cutáneos, la incidencia no es mayor que en la población general de la misma edad.

Estas dermatomiositis son muy refractarias a tratamientos y dependen de la evolución del tumor y su erradicación si es posible. El pronóstico en general es malo, y la tasa de mortalidad es alta y está en directa relación con el cáncer.

Se recomienda que frente a dermatomiositis del adulto, se deba buscar un cáncer asociado, haciendo un examen físico completo, estudio ginecológico, exámenes habituales, función hepática, radiografía tórax y tránsito digestivo (1,4,5).

2. Esclerodermia

Se discute la asociación de esta enfermedad con cáncer, series aisladas, y casos anecdóticos muestran la simultaneidad de neoplasia y esclerodermia principalmente en aquellas de adultos mayores, con compromiso esofágico y pulmonar avanzado.

3. Pénfigo paraneoplásico y penfigoide buloso

Se conoce desde hace muchos años la asociación de pénfigo y timoma, que se explica por la presencia de antígenos epidérmicos en el timo. Muchos casos aislados han sido publicados donde se encuentra asociado pénfigo con linfomas (Hodgkin y no Hodgkin), leucemias linfocíticas crónicas, tumores sólidos (pulmón, colon, cuello uterino, próstata y sarcomas).

La edad de los pacientes con pénfigo paraneoplásico es mayor (Figuras 5 y 6) que en el pénfigo vulgar, sin predominio de sexo, y generalmente aparece primero la enfermedad ampollar, con un aspecto clínico más atípico y polimorfo con compromiso mucoso bucal y conjuntival frecuente y las lesiones cutáneas simulan un liquen plano buloso.

Este pénfigo paraneoplásico difiere clínica, histológica e inmunológicamente del pénfigo vulgar.

Estudios recientes sugieren que el pénfigo paraneoplásico es un síndrome autoinmune heterogéneo que compromete muchos órganos internos y que el mecanismo fisiopatológico de daño cutáneo y mucoso no está limitado sólo a autoanticuerpos contra moléculas de adhesión.

Esta enfermedad paraneoplásica representa una manifestación de este síndrome autoinmune heterogéneo que puede tener muchas variantes clínicas, tipo pénfigo, tipo penfigoide buloso, tipo liquen plano buloso, tipo reacción injerto contra huésped. Por este motivo se ha sugerido el término síndrome paraneoplásico autoinmune multiorgánico, cuyos mecanismos fisiopatológicos involucran respuestas humorales y celulares autoinmunes (1,4,5,7,9,16).

4. Dermatitis herpetiforme

El tumor que se le asocia con mayor frecuencia es el linfoma intestinal, en aquellos casos que no siguen el régimen sin gluten.

5. Prurito sine materia

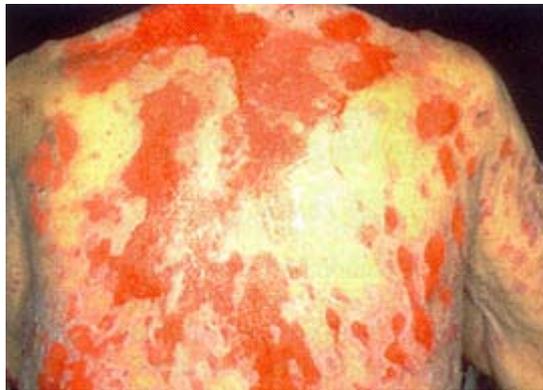


Figura 5. Dermatomiositis: eritema rojo violáceo (heliotropo) en muslos.



Figura 6. Dermatomiositis. Eritema heliotropo facial.

Se ha asociado por muchos años como un posible signo revelador de neoplasia, generalmente linfomas (Hodgkin) y también policitemias. Estudios últimos no encuentran asociación estadísticamente significativa como para atribuir a este síntoma un valor predictivo en adultos mayores (1-5).

6. Eritrodermias

Entre las posibles causas de eritrodermias (Figura 7), descartando las enfermedades dermatológicas y el Síndrome de Sézary, los linfomas pueden dar una eritrodermia asociada y menos frecuente algunos otros tumores como riñón, esófago, y gástrico.



Figura 7. Eritrodermia: eritema por descamación extensa en tronco.

7. Eritema Gyratum Repens de Gammel

Esta afección es extremadamente rara. Siempre asociada a neoplasia. Se postula que el mecanismo de estos eritemas anulares centrífugos, traducen una respuesta inflamatorio cutánea a antígenos liberados por el tumor.

Clínicamente se ven en el tronco y base de extremidades, como círculos eritematosos concéntricos que se comparan a la veta de la madera de ciprés, y las lesiones se desplazan día a día.

El examen histológico es inespecífico.

Manifestaciones Vasculares

1. Tromboflebitis migratoria

Llamado signo de Trousseau e históricamente se ha considerado un signo paraneoplásico. Es más frecuente en hombres y generalmente en relación a un cáncer avanzado. Se presenta como un nódulo doloroso sobre un trayecto venoso superficial, con fiebre y leucocitosis, generalmente regresan en 2 a 3 semanas pero otros nódulos reaparecen en el mismo lugar o en otros territorios venosos, en extremidades inferiores y superiores. Los cánceres asociados son digestivos o pulmonares.

2. Vasculitis

La vasculitis leucocitoclástica puede ser una manifestación paraneoplásica, debido a que antígenos tumorales circulantes pueden formar complejos inmunes en la pared de los vasos, aún no se han identificado estos antígenos de carcinomas. En disglobulinemias monoclonales, la inmunoglobulina monoclonal si se ha encontrado en las lesiones vasculares, traduciéndose en un púrpura, como crioglobulinemia, o una urticaria vasculítica (1,10-12).

3. Síndrome de Raynaud

Se ha considerado como paraneoplásica en ocasiones muy particulares, de aparición brusca sin explicación.

4. Problemas de coagulación

Se asocian a hemopatías malignas, y también con algunos cánceres viscerales. Se deben considerar también accidentes hemorrágicos y trombóticos y la coagulación intravascular diseminada.

Bibliografía

1. Litoux R, Stalder JP, Dreno B. *Dermatoses paranéoplasiques. Editions Techniques Encycl. Méd Chir Dermatologie. 1994; 12575A-10.*
2. Ellis DL, KajWa SP, Chow JC et al. *Melanoma, growth factor, acanthosis nigricans, the sign of Leser Trélat and multiple actochordons. N Engl J Med 1987; 317: 1582-6.*
3. Lober C. *Should the patient with generalized pruritus be evaluated for malignancy? J Am Acad Dermatol 1988; 19: 350-35.*
4. Worret W. *Skin signs and internal malignancy. Int J Dermatol 1993; 32: 1-5.*
5. Sigurgeirsson B. *Skin disease and malignancy. Acta Derm Venereol 1993; (supp-178).*
6. Schwengle LE, Rampen FH, Wobbles T. *Seborrheic keratoses and internal malignancies. A case control study. Clin Exp Dermatol 1988; 13: 177-9.*
7. Camisa C, Helm TM. *Paraneoplastic pemphigus is a distinct neoplasia induced autoimmune disease. Arch Dermatol 1993; 129: 883-6.*
8. Bologna JL. *Bazex syndrome: Acrokeratosis Paraneoplastica Seminars in Dermatol 1995; 14(2): 84-9.*
9. Mehregan DR, Oursler JR et al. *Paraneoplastic pemphigus: a subset of patients with pemphigus and neoplasia. J Cutan Pathol 1993; 20: 203-10.*
10. Pavlidis NA, Klouvas G y cols. *Cutaneous lymphocytic vasculopathy in lymphoproliferative disorders a paraneoplastic lymphocytic vasculitis of the skin. Leukemia and Lymphoma 1995; 16: 477-82.*
11. García-Porra C, González-Gay M.A. *Cutaneous vasculitis as a paraneoplastic syndrome in adults. Arthritis and Rheumatism 1998; 41: 1133-5.*
12. Puddu P, Ferranti G y col. *Pigmented purpura-like eruption as cutaneous sign of mycosis fungoides with autoimmune purpura. J Am Acad Dermatol 1999; 40: 298-9.*
13. Luboshitz J et al. *Cutaneous necrosis as a terminal paraneoplastic thromboembolic event in a patient with non Hodgkin's lymphoma. J In Med. 1999; 245: 301-5.*
14. Vielhauer V, Herzinger T, Korting HC. *The sign of Leser Trélat: a paraneoplastic cutaneous syndrome that facilitates early diagnosis of occult cancer. Eur J Med Research. 2000; 5: 512-6.*
15. Heaphy MR Jr, Millns JL, Schoeter AI. *The sign of Leser Trélat in a case of adenocarcinoma of the lung. J Am Acad Dermatol 2000; 43: 386-90.*
16. Nguyen VT, Ndoye A y cols. *Classification, clinical manifestations, and immunopathologic mechanism of the epithelial variant of paraneoplastic autoimmune multiorgan syndrome: a reappraisal of paraneoplastic pemphigus. Arch Dermatol 2001; 137: 193-206.*