



Universidad de Chile  
Departamento de Dermatología  
Programa de Formación en Dermatología  
Curso Clínicas Integradas  
Módulo Medicina Interna

# Síndromes Paraneoplásicos

Octubre 2017

Becado: Dra. Daniela Armijo  
Tutor: Dra. Constanza Ullrich  
Coordinador: Dra. Perla Calderón

## Introducción

Las dermatosis paraneoplásicas son condiciones cutáneas que tienen relación con una neoplasia interna pero que no son por sí mismas una malignidad. Se pueden clasificar de diferentes maneras; algunos autores incluyen las genodermatosis dentro de este grupo, mientras que otros hacen una distinción entre dermatosis paraneoplásicas, síndromes paraneoplásicos hereditarios y síndromes paraneoplásicos mediados por hormonas. Se pueden clasificar también según la fuerza de asociación con la malignidad, según la asociación con ciertos tipos de malignidad, por el tipo de erupción que ocurre (papuloescamoso, vascular, etc) o por el mecanismo aparente (secreción hormona, autoinmune, citoquinas/factores de crecimiento).

En el siguiente seminario las clasificaremos según la fuerza de asociación con neoplasias internas.

### Criterios de Curth

La asociación de dermatosis con neoplasias, fue propuesta por primera vez por Helen O Curth. Los “Criterios de Curth” son útiles para establecer si el hallazgo cutáneo es un evento fortuito o un evento asociado a malignidad verdadero. No necesariamente deben cumplirse todos.

#### CRITERIOS DE ASOCIACIÓN DE DERMATOSIS A MALIGNIDAD CRITERIOS DE CURTH

Inicio concomitante	La neoplasia se descubre al mismo tiempo que la dermatosis o poco tiempo después
Curso paralelo	La dermatosis desaparece con la terapia de la malignidad y si la malignidad recurre, la dermatosis reaparece
Uniformidad	Una neoplasia específica se asocia a una dermatosis específica en forma consistente
Asociación estadística	Puede haber asociación estadística entre los 2 procesos
Asociación genética	Puede haber asociación genética entre los 2 procesos

## 1. Asociación Fuerte. Dermatitis asociadas con cáncer en la mayoría de los casos

Denominados dermatosis paraneoplásicas verdaderas

### Síndrome de Bazex (Acroqueratosis Paraneoplásica)

Predomina en hombres, edad promedio 65 años

**Clínica:** Placas “psoriasiformes” mal definidas, con escama fina, de color azul-violáceo, pueden desarrollarse vesículas o bulas sobre éstas. Suele presentarse en 3 etapas; en la 1era hay compromiso principalmente de nariz, hélix de la oreja, y parte distal de dígitos o uñas. Luego en la 2da etapa, el paciente desarrolla queratodermia palmoplantar y las lesiones escamosas comienzan a comprometer caderas, frente, codos, piernas y rodillas. Las lesiones palmoplantares ocurren principalmente en sitios de apoyo sin afectar la zona central. En la 3ra etapa, puede haber eritema difuso en tronco.

En cuanto al compromiso ungueal, el 75% de los pacientes presenta estrías ungueales longitudinales y horizontales.

**Histopatología:** Hiperqueratosis con paraqueratosis focal, acantosis, queratinocitos disqueratóticos e infiltrado linfocitario perivascular.

**Fisiopatología:** Se han descrito múltiples factores, incluyendo reactividad antigénica cruzada entre el tumor y la piel, producción de factor de crecimiento de queratinocitos, déficit de vitamina A, y susceptibilidad genética.

**Asociación neoplásica:** Suele aparecer junto con el tumor. El más frecuente es cáncer de tracto aerodigestivo alto (Cavidad oral , laringe, faringe, traquea, esófago pulmón)

### Eritema Gydatum Repens

**Clínica:** Anillos concéntricos, eritematosos, serpinginosos, pruriginosos que avanzan 1 cm al día, produciendo en la piel un efecto de “vetas de madera”. Aparecen en tronco y extremidades, por lo general manos y pies están respetados. Puede ocurrir además hiperqueratosis palmoplantar, distrofia ungueal e ictiosis.

**Histopatología:** No es específica. Hay espongirosis moderada, paraqueratosis e infiltrado perivascular. Puede haber depósito de IgG y/o C3 en membrana basal.

**Asociación neoplásica:** Cáncer de pulmón (32-40%), esófago (8%) y mama (6%). Otros cánceres asociados son de tracto digestivo, vejiga, útero, cavidad

orofaríngea y mieloma múltiple. En raras ocasiones se ha reportado en condiciones no neoplásicas como calcinosis, tuberculosis y CREST.

### Eritema Necrolítico Migratorio

Frecuentemente se asocia a tumores de células alfa de páncreas secretoras de glucagón, que causan síndrome de glucagonoma. Puede ocurrir en otras situaciones como síndromes de malabsorción, cirrosis hepática, pancreatitis crónica, enfermedad inflamatoria intestinal y malignidades no pancreáticas.

**Clínica:** Lesiones eritematosas anulares o arciformes que tienden a colaescer en placas, adoptando un patrón policíclico. Distribuidas en región perioral, parte distal de extremidades, abdomen, periné, caderas, glúteos e ingle. En los bordes activos de las lesiones pueden aparecer ampollas y costras. La piel adquiere apariencia seca similar al remanente de un síndrome de piel escaldada estafilocócico y acrodermatitis enteropática. Las lesiones en regiones acrales frecuentemente son confundidas con micosis superficial. Clínicamente el exceso de glucagón causa queilitis angular, glositis, diabetes, baja de peso, anemia normocítica normocrómica, diarrea, alopecia, enfermedad tromboembólica y trastornos neuropsiquiátricos.

**Histopatología:** Hiperplasia psoriasiforme o vacuolización y necrosis epidérmica dependiendo de la etapa de la enfermedad al momento de la biopsia.

**Fisiopatología:** Se han implicado en la patogénesis niveles deficientes de: zinc, aminoácidos y ácidos grasos esenciales.

### Hipertrichosis lanuginosa adquirida

Aparición súbita de pelo delgado y suave, tipo lanugo. Debe ser diferenciada de hipertrichosis asociada con alteraciones endocrinas o metabólicas (porfiria cutánea tarda e hipertiroidismo), y uso de medicamentos (ciclosporina, penicilamina, corticoides, interferón, fenitoína, espironolactona). Es más frecuente en mujeres que hombres (3:1), promedio de edad 40-70 años.

**Clínica:** Pelo largo, delgado, suave, no pigmentado en cara y orejas. Puede comenzar a comprometer otras zonas de manera cefalocaudal. Puede haber glositis dolorosa, queilitis angular, papilas fungiformes hipertróficas y alteración de olfato y gusto. También es común la pérdida de peso, linfadenopatías y diarrea.

**Fisiopatología:** No se han identificado factores hormonales virilizantes involucrados. Se piensa que tendrían un rol factores de crecimiento de fibroblastos secretados por cáncer de pulmón.

**Asociación neoplásica:** En general precede el diagnóstico de neoplasia en 2 años. En mujeres es frecuente cáncer colorrectal> pulmón>mama. En hombres lo más frecuente es cáncer de pulmón> colorrectal. La asociación con metástasis confiere peor pronóstico, con una supervivencia menor a 3 años después del diagnóstico. Ha sido descrita también en cáncer de ovario, útero, vejiga, páncreas, riñón, linfomas y leucemia.

### Palmas de Tripa

Se conoce también como acantosis palmar o acantosis nigricans de las palmas.

**Clínica:** Su nombre se debe a la similitud con la apariencia de estómago animal. Las palmas adquieren una superficie rugosa aterciopelada con dermatoglifos exagerados. Palmas más oscuras de lo habitual. Puede o no estar asociado a acantosis nigricans.

**Asociación neoplásica:** Cáncer gástrico, cáncer de pulmón

### Síndrome Carcinoide

Pacientes con tumor neuroendocrino que secreta sustancias vasoactivas como serotonina, histamina, bradiquinina y prostaglandinas, las que son responsables de los síntomas asociados.

**Clínica:** Episodios repetidos de flushing que pueden ser severos. En casos avanzados puede haber facie leonina, lesiones tipo pelagra por depleción de triptófano ( hiperqueratosis, xerosis, descamación, glositis), lesiones esclerodermia-like. Otras son paquidermoperiostosis (con engrosamiento de la piel), acropaquia, placas café-naranjas, prurito, eritema anular centrífugo, acrocianosis, pioderma gangrenoso. Manifestaciones sistémicas incluyen diarrea, baja de peso, broncoespasmo, disfunción cardíaca, hipotensión, úlcera péptica.

**Asociación neoplásica:** Tumor neuroendocrino en intestino delgado, apéndice o colon proximal asociado siempre a metástasis hepática

### Pénfigo Paraneoplásico

*(ver seminario correspondiente)*

**Clínica:** Erosiones mucosas severas, lesiones tipo eritema multiforme, tipo penfigoide buloso o tipo liquenoides.

**Asociación neoplásica:** linfoma no-Hodgkin, leucemia linfocítica crónica, enfermedad de Castleman (ésta es la más frecuente en niños).

### Síndrome de POEMS

**P**olineuropatía, **o**rganomegalia, **e**ndocrinopatía, **g**amapatía **m**onoclonal, cambios cutáneos (**S**kin)

**Clínica:** hiperpigmentación difusa y homogénea que puede afectar sitios acrales y tronco. Son patognomónicos los hemangiomas glomeruloides aunque son poco frecuentes. Otras manifestaciones que pueden estar presentes son hipertrichosis, acropaquia, leuconiquia, vasculitis, engrosamiento cutáneo, cambios esclerodermiformes.

**Asociación neoplásica:** Mieloma múltiple, enfermedad de Castleman y plasmocitomas.

### Síndrome de Secreción ectópica de ACTH

**Clínica:** Hiperpigmentación difusa, similar a la de la enfermedad de Addison y más intensa en áreas fotoexpuestas, áreas de trauma o presión y membranas mucosas. Presenta además características de síndrome de Cushing

**Asociación neoplásica:** Producción de ACTH por un tumor (frecuentemente carcinoma de células pequeñas de pulmón)

### Signo de Leser-Trélat

Afecta principalmente a pacientes de 60 años, sin predilección por sexo. Su asociación con neoplasia es controversial debido a que las queratosis seborreicas son comunes en este grupo etario, sin embargo, hay reportes de múltiples queratosis seborreicas en pacientes jóvenes con alguna neoplasia, lo que apoya al diagnóstico de dermatosis paraneoplásica.

**Clínica:** Aumento rápido de múltiples queratosis seborreicas, de diferentes colores, que afectan principalmente tórax y dorso, seguido de extremidades, cara, abdomen, cuello y axila. Con frecuencia se encuentran inflamadas y hay prurito. En 2/3 hay asociación con alguna otra manifestación paraneoplásica, principalmente acantosis nigricans maligna.

**Asociación neoplásica:** el 50% corresponde a adenocarcinomas, seguido por neoplasias linfoproliferativas

**Histopatología:** es igual a la de pacientes sin neoplasias.

## 2. Asociación Moderada. Dermatosis asociadas fuertemente a cáncer solo en algunos casos determinados.

### Acantosis Nigricans Maligna

La acantosis nigricans se divide en la forma benigna (la mayoría y se asocia a obesidad, resistencia a la insulina, drogas) y en la forma maligna. La forma maligna es rara, ocurre en ambos sexos, edad promedio 40 años.

**Clínica:** Ocurre de forma súbita con lesiones extensas y severas que se desarrollan rápidamente. Comienza con hiperpigmentación simétrica en áreas intertriginosas como axilas, fosa cubital, región submamaria, inguinal y cervical posterior. Las lesiones se vuelven levemente infiltradas, formando placas aterciopeladas, frecuentemente rodeadas por acrocordones. En casos severos, puede haber compromiso de mucosas, donde las lesiones adquieren apariencia verrucosa. Se asocia en el 25% con palmas de tripa, y puede asociarse con el signo de Leser-Trélat como se mencionó previamente.

**Asociación neoplásica:** Puede preceder, ocurrir simultáneamente o después del diagnóstico de cáncer. La mayoría corresponde a adenocarcinomas gástricos (> 60%), otros menos frecuentes son de tracto genitourinario.

### Penfigoide Cicatricial anti-epiligrina (anti laminina 332)

**Clínica:** Úlceras orales, erosiones conjuntivales y cicatrices. Pueden aparecer ampollas tensas y erosiones en la piel.

**Asociación neoplásica:** Cerca de 1/3 tiene o desarrolla cáncer dentro de 1 año posterior al diagnóstico. Generalmente corresponde a adenocarcinoma y suele estar en etapas avanzadas al momento del diagnóstico, explicando probablemente la alta mortalidad asociada a este subtipo de penfigoide cicatricial.

### Dermatomiositis (adulto)

**Clínica:** Rash heliotropo, pápulas de Gottron, poiquilodermatosis en áreas fotoexpuestas, hipertrofia de cutículas con vasos capilares en asas dilatados, prurito y descamación difusa del cuero cabelludo.

**Asociación neoplásica:** Asociación neoplásica es en adultos mayores. Cáncer de ovario, pulmón, colorrectal y pancreático, linfomas no Hodgkin en caucásicos

## Dermatosis Neutrofílicas

- **Síndrome de Sweet**

El 20% se asocia a neoplasia.

**Clínica:** nódulos eritematoso, edematosos, brillantes, dolorosos o placas, principalmente en cabeza, cuello y extremidades superiores.

**Asociación neoplásica:** neoplasias hematológicas, principalmente leucemia mieloide aguda y síndrome mielodisplásico.

- **Pioderma Gangrenoso**

El 7% se asocia con neoplasia.

**Clínica:** nódulos y pústulas que evolucionan rápidamente a úlceras profundas con bordes violáceos sollevados.

**Asociación neoplásica:** neoplasias hematológicas, principalmente síndrome mielodisplásico, discrasias de células plasmáticas (IgA) y leucemias.

## Paquidermoperiostosis u Osteoartropatía hipertrófica

Hay una forma hereditaria y una neoplásica.

**Clínica:** Acropaquia, osteoartropatía hipertrófica y manifestaciones cutáneas como engrosamiento cutáneo progresivo asociado a seborrea, acné, foliculitis, poros dilatados, surcos, hiperhidrosis palmoplantar y disminución del pelo facial y púbico. La forma paraneoplásica se asocia con trastornos cardiopulmonares.

**Asociación neoplásica:** Cáncer de pulmón (80%), metástasis pulmonares, carcinoma nasofaríngeo.

## 3. Asociación débil. Dermatitis que pueden estar asociadas con cáncer excepcionalmente en un subtipo de pacientes.

### Ictiosis Adquirida

**Clínica:** Eccema craquelé severo, caracterizado por escamas romboidales blanquecinas-café, en la superficie extensora de las extremidades y en el tronco, respetando las palmas, plantas y zonas flexoras.

**Asociación neoplásica:** Se caracteriza por aparecer varias semanas o meses después del diagnóstico de cáncer. La mayoría se asocia a linfoma de Hodgkin. También se ha asociado a otros trastornos linfoproliferativos, incluyendo micosis fungoide y a otros trastornos no proliferativos.



### Eritrodermia Exfoliativa

**Clínica:** Eritrodermia y descamación severa. Frecuentemente hay alopecia, distrofia ungueal, adenopatías generalizadas, hipotermia, hipoalbuminemia e insuficiencia cardíaca.

**Asociación neoplásica:** Principalmente linfomas de células T cutáneos, pero puede ocurrir en asociación con otros linfomas, leucemias o tumores sólidos.

### Amiloidosis Sistémica Primaria

Causada por el depósito en los tejidos de una proteína fibrilar insoluble. La amiloidosis sistémica se divide en primaria, la cual incluye una forma idiopática y una forma asociada a mieloma múltiple; y en amiloidosis secundaria, que se relaciona a enfermedad inflamatoria crónica.

**Clínica:** La piel se compromete en el 25% de los casos, adquiriendo apariencia de cera, con un punteado purpúrico, que aparece ante trauma mínimo. Esta coloración purpúrica aparece más frecuente alrededor de los ojos y en cabeza y cuello. Pueden aparecer también pápulas, placas, ampollas, nódulos, alopecia y manifestaciones esclerodermia-like. La infiltración de la lengua produce macroglosia.

**Asociación neoplásica:** Aparece en el 15% de los mieloma múltiples.

### Escleromixedema

**Clínica:** Induración esclerodermoide y múltiples pápulas milimétricas de apariencia de cera que se disponen de forma lineal, distribuidas simétricamente en manos, codos, antebrazos, tronco, cara y cuello. Coalescen dando apariencia de esclerodermia y cuando se ubican sobre articulaciones disminuyen la movilidad.

**Asociación neoplásica:** Se asocia a discrasia sanguínea (principalmente IgG), y mieloma múltiple en <10% de los casos.

### Reticulohistiocitosis Multicéntrica

**Clínica:** Comienza con pápulas color piel, rosado o café, miden desde milímetros a 2 cm y se ubican en dedos, alrededor del pliegue ungueal con apariencia de collar de cuentas. Luego se pueden expandir a otros sitios. Los pacientes desarrollan también artritis destructiva simétrica de manos y rodillas.

**Asociación neoplásica:** asociación con malignidad hematológica en el 20% o cáncer de mama, gástrico, ovario o cáncer de cuello uterino.

### Angioedema adquirido por disfunción del inhibidor de C1q

**Clínica:** Angioedema adquirido sin asociación con habones.

**Asociación neoplásica:** trastornos linfoproliferativos de células B, incluyendo linfomas y gamapatía monoclonal de significado indeterminado (MGUS)

### Crioglobulinemia tipo 1

**Clínica:** púrpura retiforme y necrosis que favorece sitios acrales. lívedo reticularis y cianosis acral.

**Asociación neoplásica:** gamapatía monoclonal debido a trastornos linfoblásticos.

### Vasculitis cutánea de vaso pequeño

**Clínica:** púrpura palpable

**Asociación neoplásica:** menos del 1% tiene asociación neoplásica. De éstos, lo más común es leucemia de células vellosas y leucemia linfocítica crónica.

### Dermatitis Herpetiforme

**Clínica:** Erosiones y ampollas pruriginosas en superficies extensoras, cuero cabelludo y glúteos.

**Asociación neoplásica:** ocasionalmente asociación con linfoma T intestinal

### Xantogranuloma Necrobiótico

**Clínica:** Placas xantomatosas induradas con necrosis y ulceración, generalmente en región periorbitaria.

**Asociación neoplásica:** Paraproteinemia (>80%, la mayoría IgG, cadena k liviana), mieloma múltiple o trastorno linfoproliferativos en la minoría.

### Xantomas planos normolipémicos

**Clínica:** placas amarillentas preferentemente en pliegues cutáneos, tronco superior y área periorbitaria.

**Asociación neoplásica:** Paraproteinemia, debido a discrasia sanguínea o trastorno linfoproliferativo.

### Porfiria Cutánea Tarda

**Clínica:** erosiones, ampollas, cicatrices en región dorsal de manos, hiperpigmentación, hipertrichosis, milia.

**Asociación neoplásica:** En contexto de su asociación con virus hepatitis C, puede haber asociación con carcinoma hepatocelular.

### Síndrome Schnitzler

**Clínica:** Urticaria crónica. Otras manifestaciones incluyen fiebre, artralgias y dolor ósea.

**Asociación neoplásica:** paraproteinemia IgM k; en el 15% hay asociación con neoplasias linfoblásticas.

### Granuloma Anular Generalizado

Trastorno cutáneo crónico de etiología desconocida, desencadenado muy múltiples causas. Existen algunos reportes de asociación con neoplasia.

**Clínica:** Cuando ocurre en contexto de neoplasia, presenta un patrón atípico, con lesiones dolorosas en ubicaciones poco comunes, como las palmas y plantas. Afecta a adultos mayores.

**Asociación neoplásica:** Poco frecuente. Algunos reportes de linfoma de Hodgkin, y aún menos frecuente con tumores sólidos.

### Eritema Anular Centrífugo

Se piensa que es una reacción de hipersensibilidad a numerosos antígenos. Son lesiones eritematosas arciformes. Muy rara vez se asocian a neoplasias, como linfomas, leucemias, histiocitosis maligna.

### Referencias:

1. Tony B, Stephen B, Neil C, Christopher G. Rook's Textbook of Dermatology. 8 th. Singapore: Wiley-Blackwell; 2010.
2. Yuste-Chavez M, Unamuno-Perez P. Cutaneous Alerts in Systemic Malignancy : Part I. Actas Dermo Sifiliogr. 2013;104(4):285–98.
3. Schwarzenberger K, Callen J. Dermatologic Manifestations in Patients with Systemic Diseases. Bologna J, Jorizzo J, Schaffer J. Dermatology. Third edition, Elsevier; 2008. p 761-782
4. da Silva J, de Souza A, Ferreira A, Carvalho I, Maria I, de Carvalho K, et al. Paraneoplastic cutaneous manifestations: concepts. An Bras Dermatol. 2013;88(1):9–22.

5. Tremblay C, Marcil I. Necrolytic Migratory Erythema: A Forgotten Paraneoplastic Condition. *J Cutan Med Surg.* 2017;2–4.
6. Yuste Chaves M, Unamuno Pérez P. Cutaneous Manifestations of Systemic Malignancies : Part 2. *Actas Dermo Sifiliogr.* 2013;104(7):543–53.