

UNIVERSIDAD NACIONAL DE ROSARIO
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS
CARRERA DE POSGRADO EN CLÍNICA MÉDICA
Marzo 2009

DERMATOSIS PARANEOPLÁSICAS

Autor: Dra. María Eugenia Taberna

Tutor: Dra. Adriana Co

Co Tutores: Dra Mónica Recarte, Dra Adriana Ferrero

Introducción:

Las Dermatosis Paraneoplásicas representan un grupo heterogéneo de manifestaciones clínicas que aparecen como expresión de las acciones a distancia que puede ejercer una neoplasia. Constituyen el segundo síndrome paraneoplásico en frecuencia, siendo sólo superado por las entidades paraneoplásicas endocrinológicas (1). Estos cambios cutáneos, de diversa índole, que en ocasiones tienen aspecto de aparente benignidad, muchas veces son ignoradas o pueden pasar desapercibidos para el médico (2).

Es de vital importancia conocer la apariencia de las lesiones cutáneas en pacientes con malignidad evidente u oculta para la detección y el manejo del cáncer subyacente, dado que la piel es de fácil acceso para ser examinada y biopsiada. El examen de la piel nos puede proveer datos importantes sobre procesos malignos ocultos o sobre posibles complicaciones del tratamiento del cáncer (3-6).

En la clínica dermatológica, el carcinoma o la neoplasia sistémica pueden manifestarse de tres modos en el tegumento cutáneo:

1. La piel puede ser asiento de un *cáncer originado en ella*, como por ejemplo el carcinoma basocelular o espinocelular.
2. La piel puede ser el asiento de *lesiones metastásicas directas*, consecutivas a la localización de los islotes tumorales secundarios en la dermis; serían las metástasis cutáneas de carcinomas viscerales.
3. En la piel pueden existir *manifestaciones “sugerentes”* de la existencia de un carcinoma visceral o neoplasia sistémica.

Este tercer grupo representa una serie de marcadores cutáneos o fenómenos clínicos no metastáticos e histológicamente benignos vinculados a la existencia de un tumor visceral u otra afección maligna, que han sido englobados bajo el término **Dermatosis Paraneoplásicas** (Darier, 1895) o “**marcadores cutáneos de malignidad interna**”, según autores anglosajones. La coexistencia de ambos conceptos presuponía una diferencia entre ambos (evolución “paralela obligada” según Darier, “optativa” según los anglosajones); en esta cuestión se ha superado actualmente y se engloba a todos los procesos en un mismo concepto.

Definición

Son los signos y síntomas en la piel que se asocian o vinculan a la presencia de una neoplasia maligna interna, aunque no causados directamente por el propio tumor o sus metástasis (7).

Marcadores de malignidad o Paraneoplasias (criterios diagnósticos) (7)

1. Simultaneidad entre la aparición del tumor y la manifestación cutánea.
2. Curso paralelo de las dos afecciones (neoplasia maligna y dermatosis), lo que condiciona la desaparición de las manifestaciones cutáneas cuando se extirpa o trata el tumor y su reaparición cuando recidiva.
3. Asociación estadística significativa
4. Rareza del tipo de dermatosis, lo que elimina procesos que por su elevada incidencia pudieran ser meramente coincidentes.
5. Malignidad uniforme, por lo que una misma dermatosis paraneoplásica sea siempre debida a un mismo tipo de tumor.
6. Cuando la relación entre la enfermedad maligna y la dermatosis tiene una base genética, ambos procesos se desarrollan independientemente, por lo que no es preciso que cumplan el criterio 1 y 2. Este último apartado se refiere a una serie de enfermedades determinadas genéticamente que en un momento dado pueden presentar una neoplasia.

Actualmente sólo los dos primeros criterios son suficientes para declarar una dermatosis como paraneoplásica (3).

La frecuencia con que algunas dermatosis benignas se asocian con neoplasia interna sugiere que esta ocurrencia no es al azar. Sin embargo, en la mayoría de los casos una relación causa-efecto con el tumor primario no se puede demostrar. La literatura científica actual sugiere que estos fenómenos son el resultado de una interacción tipo tríada entre el tumor, algunos factores mediadores y el tejido involucrado. Los mediadores son generalmente polipéptidos, hormonas, citoquinas, mediadores autócrinos y parácrinos, anticuerpos, linfocitos citotóxicos y factores de crecimiento. Ciertos mediadores paraneoplásicos son simplemente productos de células normales segregadas en exceso debido al aumento de la masa tumoral. A su vez, cuando las células tumorales están altamente diferenciadas, los productos segregados por dichas células pueden ser aquellos del tipo autócrino y parácrino necesarios para el crecimiento de la célula primitiva. Otra categoría de mediadores paraneoplásicos pueden resultar de las células tumorales muertas. Dichas células pueden liberar autoantígenos que son fisiológicamente activos (8,19). Estos agentes mediadores desorganizan la comunicación célula a célula, resultando en incremento de la actividad celular.

Clasificación:

Las dermatosis paraneoplásicas pueden agruparse en tres categorías:

1. Dermatosis que *siempre o muy frecuentemente (obligatorias)* son paraneoplásicas (acantosis nigricans, eritema gyratum repens, acroqueratosis paraneoplásica, hipertrichosis lanuginosa adquirida, eritema necrolítico migratorio, pénfigo paraneoplásico) (81).

2. Dermatitis paraneoplásicas *facultativas*, cuya aparición puede o no estar relacionada con malignidad (tromboflebitis migrans, síndrome de Sweet, dermatomiositis, Pypoderma gangrenoso, eritema anular centrífugo, queratosis seborreica múltiples).
3. Dermatitis que sólo *ocasionalmente* aparecen en relación con neoplasias (amiloidosis, crioglobulinemia, melanodermia. Ictiosis, herpes zoster, etc).

Otra clasificación ha intentado agrupar estas manifestaciones cutáneas de procesos cancerosos internos de acuerdo a criterios útiles, según las manifestaciones clínicas principales (9):

1. Cambios de coloración en la piel secundarios al depósito de sustancias (Ictericia, Melanosis, Hemocromatosis, Xantomas, Amiloidosis sistémica)
2. Anomalías vasculares y hematológicas (Rubor, Eritema palmar, Telangiectasias, Púrpura, Vasculitis, Isquemia cutánea, Tromboflebitis)
3. Trastornos ampollares (Pénfigo ampollar, Pénfigo vulgar, Pénfigo paraneoplásico, Dermatitis herpetiforme, Herpes gestacional, Eritema multiforme, Epidermólisis ampollar adquirida, Dermatitis lineal IgA)
4. Infecciones e infestaciones (Herpes zoster, Herpes simple, Infecciones bacterianas, Infecciones micóticas, Escabiosis)
5. Trastornos de la queratinización (Acantosis nigricans, Ictiosis adquirida, Hiperqueratosis palmar, Palma en tripa, Eritrodermia, Acroqueratosis paraneoplásica de Basex)
6. Enfermedades del tejido conectivo (Dermatomiositis, Lupus eritematoso, Esclerosis sistémica progresiva)
7. Tumores cutáneos y enfermedades neoplásicas internas (Síndrome de Muir-Torre, Síndrome de Gardner, Enfermedad de Cowden, Síndrome del neuroma mucoso, Neurofibromatosis)
8. Procesos hormona-dependientes
9. Trastornos asociados con cáncer primario de piel (Síndrome del carcinoma nevoide de células basales, Manifestaciones arsenicales)
10. Otros trastornos asociados a procesos internos malignos (Prurito, Eritema gyratum repens, Necrosis grasa subcutánea, Síndrome de Sweet, Hipertricosos lanuginosa adquirida, Eritema migratorio necrolítico, Dedos hipocráticos, Síndrome de Peut-Jeghers, Esclerosis tuberosa, queratosis seborreica eruptiva múltiple, porfirio cutánea tardía)
11. Compromiso tumoral directo de la piel

Pero en esta última clasificación se estaría superponiendo aquellas dermatosis paraneoplásicas verdaderas con otras manifestaciones que representan metástasis o extensión local de una enfermedad interna maligna, y con lesiones precancerígenas de piel y aquellas con compromiso tumoral directo de la piel, que no estarían dentro de la clasificación de dermatosis paraneoplásicas.

Otros autores clasifican a las dermatosis paraneoplásicas en *hereditarias* y *adquiridas* (10). Me inclinaré por una clasificación *fisio y etiopatogénica* (7), a pesar de que muchos mecanismos de producción de las dermatosis paraneoplásicas suelen ser discutidos y, en efecto, existe un grupo de cuadros en los que no se comprende la relación bioquímica con la neoplasia.

Dermatosis paraneoplásicas:

1. Inmunológicas:

- *Por inmunocompromiso*
- *Por autoinmunidad*
- *Manifestaciones diversas*
- *Eritemas variados*
- *Otras dermatosis paraneoplásicas inmunológicas*

2. Anomalías vasculares y hematológicas

3. Metabólicas

4. Endócrinas

5. Por factor de crecimiento

6. Genéticas

7. Neurales o neuroendócrinas

8. De causa desconocida

9. Trastornos de la queratinización

10. Misceláneas

Cuadros clínicos:

1. Inmunológicas:

- ***Por inmunocompromiso:***

Las infecciones bacterianas, virales, parasitarias y micóticas se desarrollan con más facilidad sobre un terreno inmunitario disminuido por diferentes motivos, en ocasiones por la misma naturaleza del proceso oncológico interno, en otras a raíz del debilitamiento progresivo del organismo y como consecuencia del uso de drogas citostáticas que tienen acción inmunosupresora. Sólo describiré algunas, ya que pueden producirse variadas infecciones en la piel. Las que destaco son las siguientes:

Sarna Noruega (o anérgica):

Es una ectoparasitosis que difiere del tipo clásico de la sarna. Presenta lesiones hiperqueratósicas que pueden formar una verdadera caparazón, y también un eritema generalizado. La sarna noruega o costrosa es una forma de sarna en que los síntomas son mucho más intensos de lo normal, con afectación de grandes superficies cutáneas, de palmas y plantas, con lesiones descamativas y costrosas. Esta forma de sarna es mucho más contagiosa que la común, pero quienes se contagian sin estar inmunocomprometidos desarrollan las lesiones típicas.

Herpes Zoster paraneoplásico:

La proporción de pacientes con herpes zoster localizado que presentan cáncer concurrente es baja y, por ende, no está indicada la investigación de procesos neoplásicos si no existen otros signos de trastornos de la salud. Los pacientes con leucemias o linfomas no presentan riesgo aumentado de herpes zoster, pero el herpes zoster suele ser una manifestación tardía en el curso de su enfermedad. La incidencia de herpes zoster en pacientes con linfomas es de aproximadamente 10% y algo más elevada en pacientes con enfermedad de Hodgkin (15).

También puede aparecer herpes zoster localizado en asociación con tumores sólidos como el cáncer de mama.

Después de un tratamiento radiante puede aparecer herpes zoster segmentario, que se presume secundario a una lesión nerviosa y a la consiguiente activación viral.

El herpes zoster diseminado se asocia por lo común con enfermedad maligna subyacente. Todo herpes zoster diseminado sin causas evidentes debe ser examinado con minucia en búsqueda de evidencias de cáncer. Las enfermedades neoplásicas asociadas con mayor frecuencia son linfomas y leucemias (16, 17). En los pacientes con neoplasias hematológicas, la mortalidad fue mayor en aquellos que presentaban herpes zoster que los pacientes que no lo presentaban (17).

Esta afección vesiculosa suele tener, cuando se asocia a la neoplasia, algunos caracteres clínicos más graves que las formas que acaecen en un sujeto normal. Así resulta por ejemplo en la forma ulcerosa con pérdida de sustancias extensas y profundas. La forma gangrenosa puede determinar serias complicaciones, pero sin duda la presentación clínica de más gravedad está dada por la extensión a otras metámeras.

Herpes simple

Es raro que el herpes simple localizado típico sea marcador de cáncer. Pero el herpes simple local extendido, a menudo crónico, con ulceración importante y destrucción de tejido, sí se asocia con cáncer muchas veces avanzado. Las neoplasias más frecuentemente asociadas son linfomas y leucemias, pero cualquier cáncer avanzado puede producir la respuesta de inmunocompromiso que implican estos cuadros.

Otras infecciones de la piel marcadoras de procesos malignos internos son muy poco frecuentes, y si aparecen asociadas a cáncer lo suelen hacer en estadios muy avanzados.

- ***Por autoinmunidad:***

Dermatosis ampollares:

Pénfigo:

Enfermedad autoinmune, caracterizada clínicamente por vesículoampollas y erosiones localizadas en la piel y/o mucosas. Los pacientes presentan autoanticuerpos IgG circulantes en sangre periférica dirigidos contra diferentes proteínas de los desmosomas, produciendo una rotura de las uniones intercelulares entre los queratinocitos, y la aparición posterior de ampollas.

Dentro del grupo de las enfermedades ampollares se distinguen diferentes entidades: pénfigo vulgar, pénfigo vegetante, pénfigo foliáceo, pénfigo eritematoso, pénfigo herpetiforme, pénfigo IgA, pénfigo inducido por fármacos y pénfigo paraneoplásico.

El *Pénfigo Vulgar* es la forma clínica más común de pénfigo y representa un 85% del total. Se caracteriza por ampollas intraepidérmicas flácidas que se originan por acantólisis. Suele afectar a individuos entre la 3ª y la 5ª década de la vida, sin predilección de sexos. Se produce por autoanticuerpos frente a glucoproteínas transmembrana que forman parte de los desmosomas, mecanismos de anclaje de los queratinocitos entre sí. Las glucoproteínas que actúan como antígeno son la desmogleína 3 en los pacientes con lesiones exclusivamente cutáneas y la desmogleína 1 y desmogleína 3 en pacientes que asocian clínica en mucosa oral. La unión del autoanticuerpo al antígeno rompe los desmosomas originando despegamiento de los queratinocitos (acantólisis) (18). Se asocia con neoplasias linforeticulares (19). Además existe una asociación bien definida con timoma, con o sin miastenia gravis clínica (en forma infrecuente) (9, 20), además de observarse en asociación con pénfigos paraneoplásicos. Las alteraciones del timo incluyen un timoma benigno o maligno y la hiperplasia tímica.

Pénfigo paraneoplásico:

El pénfigo paraneoplásico es un cuadro diferente al pénfigo, tanto desde el punto de vista clínico, como hitopatológico e inmunopatológico. Se manifiesta como una erupción mucocutánea polimorfa, asociada a neoplasia interna, generalmente a neoplasias linfoproliferativas. Las neoplasias más frecuentes asociadas son el linfoma no Hodgkin, leucemia linfocítica crónica, tumor de Castleman, reticulosarcoma, macroglobulinemia de Waldenstrom, timoma, sarcoma (23). Las neoplasias no hematológicas comprenden aproximadamente el 16% de los casos: carcinomas epiteliales (adenocarcinomas, carcinomas escamosos, carcinomas basocelulares, cancer broncogénico), sarcomas mesenquimatosos y melanomas malignos. Es una enfermedad autoinmune por autoanticuerpos patogénicos (de tipo IgG), frente a moléculas de adhesión celular, que serían los responsables de la pérdida de adhesión entre las células de la epidermis (acantólisis). Los mecanismos mediante los cuales estos tumores inducen autoinmunidad contra las proteínas epiteliales se desconocen. Una hipótesis sostiene que estos tumores expresan proteínas epiteliales en forma constitutiva o anómala y que estas proteínas son señaladas como elementos diana por la respuesta inmune antitumoral que dan lugar a reacciones cruzadas con proteínas epiteliales constitutivas normales del huésped. Es posible que esta respuesta antitumoral sea desencadenada por reacciones a proteínas de la familia de las plaquinas y que se produzca una reacción inmune cruzada con proteínas epiteliales normales. También es posible que operen otros mecanismos (21). Clínicamente se manifiesta como lesiones polimorfas, a modo de ampollas flácidas o tensas, con o sin erosiones, que pueden simular un liquen plano, eritema multiforme o pénfigo vulgar o vegetante, localizadas en habitualmente en el tronco y la parte proximal de las extremidades. Es frecuente que exista afectación palmoplantar y perioniquia. Suelen respetar la cabeza y la cara. Puede afectarse mucosa oral, provocando una estomatitis intratable que suele ser el primer síntoma de la enfermedad y es la expresión clínica más constante. Con frecuencia conduce a caquexia y se precisa alimentación parenteral o enteral. Puede haber también afectación ocular a modo de conjuntivitis pseudomembranosa, simblefaron y deficiencias visuales importantes. Otras mucosas que pueden también afectarse son la mucosa genital y esofágica. Se han definido unos criterios diagnósticos del pénfigo paraneoplásico.

Los siguientes hallazgos representan los requisitos mínimos indispensables para el diagnóstico de pénfigo paraneoplásico con un grado de certeza aceptable (21):

- Presencia de estomatitis dolorosa progresiva con compromiso preferencial por la lengua.
- Rasgos histológicos de acantólisis, dermatitis liquenoide o dermatitis de interfaz
- La demostración de autoanticuerpos antiplaquina (marcadores serológicos distintivos de la enfermedad).
- La demostración de una neoplasia subyacente (con mayor frecuencia linfoma no Hodgkin o una leucemia linfocítica crónica)

En los pacientes en los cuales exista sospecha diagnóstica de pénfigo paraneoplásico deben realizarse una serie de exploraciones complementarias en busca de una neoplasia oculta entre las que se incluyen una exploración física detallada en busca de adenopatías y visceromegalias, la biopsia cutánea y la recogida de suero para IFI e inmunoprecipitación. Si el paciente es portador de una neoplasia ya conocida solicitaremos TAC toraco-abdomino-pélvico, recuento y fórmula, electroforesis de proteínas séricas y biopsias diagnósticas de la neoplasia de base (medula ósea, linfáticos, tumores sólidos).

Respecto a la terapéutica, si es posible, debemos tratar la neoplasia asociada. El tratamiento farmacológico del pénfigo paraneoplásico suele dar muy malos resultados. La combinación de dosis elevadas de prednisona y otros inmunosupresores como ciclosporina, ciclofosfamida o azatioprina induce resultados variables e inconstantes. La inmunoglobulina EV se ha utilizado en varios casos con resultados alentadores. La plasmaféresis en combinación con corticoides y/o ciclofosfamida o azatioprina demostró resultados beneficiosos similares en los pénfigos refractarios. El pronóstico es muy malo, con una mortalidad cercana al 90%, generalmente por sobreinfecciones y fallo respiratorio. La administración de rituximab en pacientes con LNH no siempre es satisfactoria (23).

Dermatitis Herpetiforme (DH):

También denominada enfermedad de Dering-Brocq. Se caracteriza por una erupción papulovesiculosa crónica, simétrica y recidivante, principalmente en las zonas de extensión de las extremidades acompañada de quemazón y prurito. Con frecuencia se asocia a enteropatía sensible al gluten por lo general asintomática. Los depósitos granulares de IgA en una piel de aspecto normal son los criterios más confiables para el diagnóstico de DH. El complemento C3 se encuentra con frecuencia en la misma localización que la IgA. Existe un aumento importante en la incidencia de ciertos antígenos del complejo mayor de histocompatibilidad (HLA-B8, HLA-DR, HLA-DQ) (24). La Dermatitis Herpetiforme se asocia con linfomas gastrointestinales (9, 26). El riesgo relativo de linfoma no Hodgkin asociado con Dermatitis Herpetiforme es de 5,4 en varones y más bajo en mujeres. La mayoría de estos linfomas son de células T (125). No hay evidencias que indiquen mayor desarrollo de otros tumores (7). La enfermedad intestinal asociada a DH responde a la suspensión del gluten de la dieta (24). Además el cumplimiento estricto de la dieta sin gluten permitirá que después de períodos variables de tiempo se reduzca o se elimine por completo la necesidad de medicación para tratar la enfermedad cutánea (25). La dapsona puede ser útil para controlar la fase inflamatoria de la enfermedad (25). Por otro lado, la dieta sin gluten protegería a estos pacientes de los linfomas gastrointestinales.

Penfigoide ampollar:

Esta enfermedad cutánea ampollar subepidérmica por lo general afecta a personas de edad avanzada y se caracteriza por la formación de ampollas grandes y tensas y un examen inmunopatológico que revela la presencia de C3 y de IgG en la zona de la membrana basal epidérmica. En la mayoría de los casos no afecta a mucosas, salvo por la presencia de ampollas o erosiones en la mucosa oral en un pequeño subgrupo de pacientes. Se asocia con un pronóstico relativamente favorable.

Se han comunicado casos de penfigoide ampollar como dermatosis paraneoplásica asociado con un proceso maligno (28). Sin embargo, al igual que las neoplasias, el penfigoide ampollar afecta sobre todo a personas de edad avanzada, y estudios de control de casos sugieren que el aumento de la incidencia de cáncer en pacientes con penfigoide ampollar en realidad es mínimo o nulo en comparación con controles de la misma edad sin penfigoide ampollar. La mayoría de los autores concuerdan en que aparte de la realización de un examen físico completo y la evaluación general de los distintos sistemas, no se requiere una investigación diagnóstica intensiva para la detección de una neoplasia potencial en pacientes con penfigoide ampollar sin signos ni síntomas de cáncer (9, 27).

Penfigoide cicatrizal:

Es una rara enfermedad ampollar subepitelial autoinmune crónica que se caracteriza por lesiones erosivas de las mucosas y la piel que conducen a la formación de cicatrices, al menos en algunos sitios. Por lo general está afectada la mucosa oral y las conjuntivas, y además se pueden comprometer las mucosas nasofaríngea, laríngea, esofágica, genital y rectal. Las lesiones cutáneas se encuentran en alrededor de un tercio de los pacientes comprometiendo cuero cabelludo, cara y parte superior de tronco.

El penfigoide cicatrizal parece implicar un riesgo aumentado para tumores sólidos malignos (29, 30). El mecanismo por el cual se asocian se aún se desconoce.

Herpes gestacional:

El herpes gestacional (HG) o herpes gestationis o penfigoide gestationis es una rara enfermedad ampollar intensamente pruriginosa, de naturaleza autoinmune y que se presenta asociada a la gestación o a la presencia de tumores trofoblásticos (33), como mola hidatiforme y coriocarcinoma. Generalmente se inicia en el segundo o tercer trimestre de la gestación o en el post parto inmediato, como una erupción consistente en lesiones urticarianas intensamente pruriginosas que se extienden rápidamente hasta constituirse en lesiones vesiculares y ampollares similares al penfigoide, respetando frecuentemente la cara, las mucosas y las palmas y plantas. El herpes gestacional puede exacerbarse con fármacos que contengan estrógenos o progesterona. Las pacientes que desarrollan herpes gestacional durante el embarazo muestran recurrencia del mismo en los embarazos posteriores. La mayoría de las pacientes muestran una gran mejoría con el parto y las lesiones desaparecen en las primeras semanas del puerperio (aunque se han descrito casos en los que el proceso se inició en el puerperio precoz). La histología es similar al penfigoide ampolloso, y la IFD muestra depósitos lineales de C3. El tratamiento está destinado a suprimir la formación de ampollas (esteroides tópicos y sistémicos) y mejorar el prurito intenso (31, 32).

Dermatitis lineal IgA:

La dermatosis lineal por IgA es una enfermedad crónica ampollar y autoinmune rara definida por la presencia de depósitos lineales homogéneos de IgA en la membrana basal cutánea. Se ha comunicado dermatosis lineal por IgA en asociación con linfoma, leucemia linfocítica crónica, mieloma, carcinoma de vejiga, de esófago y mola hidatiforme (34, 35, 36).

Colagenopatías:

Dermatomiositis:

Las Polimiositis (PM) primarias comprenden un grupo de trastornos adquiridos e inflamatorios de los músculos de etiología desconocida. Se caracterizan por presentar debilidad muscular proximal. En la Dermatomiositis (DM) esta presente además, el rash típico de la enfermedad. Afecta principalmente la piel, el músculo estriado y los vasos sanguíneos. Existen formas de comienzo infantil y del adulto, en ambas se puede observar un fuerte predominio de casos femeninos (9/1). En el adulto suele comenzar entre la cuarta y sexta década. La DM juvenil es una enfermedad rara, aproximadamente el 15% de todos los casos registrados ocurren en menores de 15 años. Suele comenzar su actividad de 3 a 9 años de edad. En los niños la DM no se encuentra vinculada estadísticamente con cáncer.

La presencia de neoplasia puede ser evidente en el momento del diagnóstico de PM/DM, precediendo al mismo o durante su evolución. El riesgo es mayor en general durante los primeros cinco años de enfermedad, y en particular en los doce meses siguientes al diagnóstico. La frecuencia de asociación varía de 5 al 50% según las series. El riesgo relativo de padecer esta asociación es mayor en DM clásica o amiopática que PM. Los cánceres reportados en orden de frecuencia incluyen: mama, pulmón, ovario, útero, colon, estomago, nasofaringe, linfoma de Hodgkin, próstata, timoma y páncreas (37, 38, 39, 40). En ocasiones la enfermedad adopta la expresión clínica de una verdadera paraneoplasia registrando mejorías o recidivas coincidiendo con la evolución del tumor. Es necesario un completo examen clínico y test de rutina (hemograma, hepatograma, Rx tórax, orina completa, sangre oculta, examen ginecológico y prostático).

- **Manifestaciones diversas:**

Prurito:

El prurito puede ser un marcador inespecífico de procesos neoplásicos internos. Es un síntoma poco común pero a muy difícil de tratar. La patogénesis es compleja y no completamente comprendida, aunque hay evidencia de compromiso de mediadores desde los cuales se están desarrollando diversas opciones terapéuticas (42). El prurito de las neoplasias suele manifestarse sobre piel normal, y ser continuo o paroxístico. Habitualmente es de tipo generalizado. La asociación más común del prurito es con el linfoma y leucemias, y puede preceder el diagnóstico de las neoplasias (41, 43). El prurito de la enfermedad de Hodgkin suele comenzar por los miembros inferiores. El prurito severo presagia mal pronóstico. La histamina liberada por los basófilos y la excreción de leucopeptidasa por los leucocitos puede desencadenar el prurito asociado a las leucemias y linfomas. En la enfermedad de Hodgkin, los niveles de kininógeno están aumentados. El prurito asociado con el baño constituye un marcador de policitemia vera. Los cuadros de mieloma pueden cursar con prurito. El prurito asociado a neoplasias sólidas es más frecuente en los tumores de páncreas y estómago. Los tumores sólidos liberan precursores de histamina y bradikina que pueden estar relacionados con el prurito. El compromiso renal y hepático por cáncer primario o metastático también puede producir prurito secundario al acúmulo de metabolitos pruritogénicos en la piel (7, 9).

- **Eritemas variados:**

Eritema gyratum repens:

El eritema gyratum repens es un trastorno cutáneo caracterizado por la aparición de lesiones máculo-eritematosas concéntricas sobreelevadas, separadas por áreas de piel sana, en forma de bandas, acompañadas de fenómenos descamativos, que se van desplazando diariamente. Afectan predominantemente al tronco. Son típicamente pruriginosas. Casi todos los casos de eritema gyratum repens, que es extremadamente raro, se asocian con procesos internos cancerosos (82%) (44). Se ha asociado con cáncer de mama, pulmón, uterinos, gástricos, de esófago, de vejiga, próstata y mieloma múltiple (7, 9, 44). Los síntomas cutáneos pueden preceder, acompañar o presentarse después de haberse descubierto la neoplasia. La resección de la neoplasia produce por lo general la resolución completa del eritema gyratum repens dentro de un lapso de 6 semanas.

Eritema anular centrífugo:

Se caracteriza por la aparición de lesiones anulares eritematosas, que van migrando de forma lenta a través de la superficie cutánea. Se asocia a procesos infecciosos pero también a neoplasias como el mieloma o el cáncer de próstata. Se desconoce su patogenia. Como dermatosis paraneoplásica, es un hecho totalmente inespecífico.

- **Otras dermatosis paraneoplásicas inmunológicas:**

Pioderma gangrenoso:

El pioderma gangrenoso es un proceso incluido en un grupo de enfermedades cutáneas inflamatorias denominadas dermatosis neutrófilicas, porque histológicamente muestran un infiltrado inflamatorio denso de neutrófilos. Se trata de una condición ulcerativa cutánea descrita en 1930 por Brunsting y cols. Su comienzo es indolente, como una lesión pustulosa que posteriormente progresa a lesiones ulcerosas, de distinto tamaño y profundidad que provocan dolor. Se trata de una enfermedad de etiología desconocida, aunque las teorías apoyan en su mayoría un origen autoinmune en su desarrollo. Aproximadamente en el 50% de los casos puede asociarse a otras enfermedades, como la enfermedad inflamatoria intestinal, diverticulosis, artritis reumatoide, así como a diversas enfermedades neoplásicas. Existen referencias en la literatura sobre la existencia del pioderma gangrenoso como síndrome paraneoplásico de diversas neoplasias. Maier y cols describieron la aparición del pioderma doce meses antes del debut de una leucemia mieloide aguda, momento en el que la lesión cutánea mostró una exaceración del proceso. Stone y cols también describieron la asociación entre pioderma y otra neoplasia hematológica, un mieloma (51). Otros autores han descrito esta asociación entre pioderma gangrenoso y neoplasias hematológicas, como con leucemia mielomonocítica crónica (Vadillo y cols) (46), u otros casos de leucemias agudas (Beele y cols) (46). Morand y cols realizan una revisión bibliográfica donde observan la relación existente entre neoplasias hematológicas y cuadros cutáneos, observando la mayor asociación con vasculitis cutáneas y con dermatosis neutrofilicas, con un amplio espectro que incluye el pioderma gangrenoso (47). Pero no se ha descrito únicamente su aparición en enfermedades hematológicas. Existen múltiples referencias que asocian esta dermatosis con otras neoplasias, como Labat y cols, que observan su aparición en el contexto de un cáncer de mama (48), o como Gallo y cols, que lo describen asociado a un cáncer gástrico (49). Parece relevante su asociación con tumores digestivos, donde se puede observar con mayor frecuencia dicha asociación, existiendo diversas revisiones bibliográficas que documentan esta relación.

El tumor digestivo más frecuentemente asociado al pioderma gangrenoso es el colorectal, tal y como describe Cailhol y cols en una asociación entre adenocarcinoma sigmoideo y Pyoderma (50). Se puede afirmar que está bien establecida la existencia de esta enfermedad cutánea como síndrome paraneoplásico.

El manejo terapéutico incluye cuidados locales, desde el punto de vista de una higiene adecuada, así como el uso de terapia tópica, como el empleo de glucocorticoides tópicos como sin olvidar el uso de terapia sistémica, tanto corticoides como inmunosupresores, pudiendo emplear gran variedad de fármacos: ciclofosfamida, ciclosporina A, azatioprina, tacrólimus, clorambucil, fármacos que en los casos en los que no exista una enfermedad subyacente obtienen respuestas al tratamiento (52).

Amiloidosis sistémica:

Las amiloidosis constituyen alteraciones suscitadas por el sedimento extracelular en distintos tejidos, de proteínas fibrilares cuya naturaleza modifica por su existencia y desplazamiento a la estructura y función normal de los tejidos. Un depósito amiloide puede distribuirse en distintos órganos (Amiloidosis sistémica) o limitarse a uno solo (Amiloidosis localizada). La Amiloidosis sistémica puede ser primaria (resultado de una discrasia plasmocelular, tipo asociado con mieloma múltiple) o secundaria a distintas afecciones (enfermedad de Behçet, artritis reumatoide, linfoma de Hodgkin y otros tumores sólidos) (7).

Clínicamente se presenta como pápulas o placas cerúleas, sobreelevadas, localizadas en párpados, cejas y regiones paranasales. Son características también las lesiones purpúricas, macroglosia y una palidez amarillenta en el tegumento que se debe al depósito amiloide en los vasos sanguíneos de la dermis. El tumor más frecuentemente asociado es el mieloma múltiple, siendo el pronóstico de esta asociación malo, con una sobrevida menor de un año.

Dermatosis neutrofílica febril aguda (Síndrome de Sweet):

El síndrome de Sweet se puede presentar en su forma clásica (o idiopática), asociado a neoplasias o inducido por drogas. Se caracteriza por la formación de pápulas o nódulos inflamatorios dolorosos que desarrollan placas, fiebre, leucocitosis periférica, infiltrado neutrófilo dérmico difuso y rápida resolución de los síntomas y de las lesiones con el tratamiento con corticoides.

Se vincula en un 10-20% con neoplasias. Más del 85% de los pacientes con neoplasias presentan trastornos hematológicos, con mayor frecuencia leucemia mieloide aguda. En la mayoría de los casos las lesiones de la piel aparecen antes del diagnóstico de la leucemia (meses, incluso hasta años) o en forma simultánea con el descubrimiento de la neoplasia. Se ha observado también asociado con otras leucemias, con síndrome mielodisplásico, mieloma múltiple y linfoma (55). Su asociación con tumores sólidos como carcinoma embrionario de testículo, carcinoma de ovario, de estómago (53) y adenocarcinoma de mama, próstata, recto y pulmón es mucho menos frecuente (54). La patogénesis es multifactorial y aún debe ser establecida definitivamente. Pero hay evidencias que sugieren que las citoquinas presentan un rol etiológico. Los síntomas y las lesiones del síndrome de Sweet resuelven luego del tratamiento con corticoides, yoduro de potasio o colchicina.

2. Anomalías vasculares y hematológicas:

Púrpuras:

El linfoma es la causa más común de púrpura trombocitopénica idiopática (PTI) asociada con enfermedades malignas (57, 59). Además se describe su asociación con otros tumores sólidos (56). La púrpura relacionada con cáncer es secundaria a una amplia variedad de mecanismos: trombocitopenia, coagulopatía por consumo, hiperglobulinemia o disglobulinemia, fragilidad vascular y vasculitis.

La coagulación intravascular diseminada (CID) como causa de púrpura en enfermedades malignas se asocia habitualmente con leucemia aguda. La púrpura también puede asociarse con la hiperglobulinemia del mieloma múltiple o de los linfomas (58). Cuando es secundaria a crioglobulinemias es frecuente la presencia de lesiones en las áreas acrales y la asociación con el fenómeno de Raynaud (56).

Es importante recordar que en los pacientes con cáncer una vasculitis o una septicemia bacteriana pueden manifestarse como una erupción purpúrica palpable (9).

Vasculitis:

Las vasculitis cutáneas comprenden un grupo amplio y diverso de enfermedades caracterizadas por un compromiso predominante de la piel con hallazgos histopatológicos que incluyen inflamación vascular y daño de los vasos sanguíneos. En general los signos y síntomas, al igual que los aspectos histopatológicos de las vasculitis paraneoplásicas son similares a los observados en pacientes que no sufren de cáncer. El tipo de vasculitis que más frecuentemente se asocia a neoplasia es la vasculitis leucocitoclástica, le siguen en frecuencia la poliarteritis nodosa, púrpura de Henoch-Schonlein, microvasculitis/microscópica poliarteritis nodosa, arteritis a células gigantes, vasculitis necrotizante, vasculitis linfocítica, síndrome de Churg-Strauss y Granulomatosis de Wegener. El único aspecto sugerente de síndrome paraneoplásico es una pronunciada declinación del estado general del paciente. En la mayor parte de las vasculitis paraneoplásicas la enfermedad tumoral asociada es una patología hematológica en el 90% de los casos (síndromes mielodisplásicos y mieloproliferativos, con mieloma múltiple, leucemias, linfomas), siendo sólo el 10% para los tumores sólidos (cáncer de colon, riñón, pulmón, colangiocarcinoma, esófago, estómago y nasofaríngeo) (8, 60-63).

Aunque no es común la asociación de vasculitis con neoplasias, la misma debería sospecharse sobre todo en presencia de síntomas generales severos, curso crónico o recurrente de las vasculitis y especialmente la presencia de una anomalía hematológica; se agregaría además la rebeldía de la vasculitis a la terapéutica convencional (8).

3. Metabólicas:

Ictiosis adquiridas:

La ictiosis es una verdadera hiperqueratosis con características clínicas e histológicas que la diferencian de la simple piel seca (xerosis). Se caracterizan por la aparición de sequedad y descamación de la piel. Puede ser generalizada pero lo habitual es que predomine en los miembros. La patogenia es desconocida pero podría estar relacionada con la reducción en la síntesis de los lípidos en la piel. Se asocian fundamentalmente a la enfermedad de Hodgkin, pero pueden aparecer también en el curso de otras neoplasias tales como linfoma no Hodgkin, mieloma, sarcoma de Kaposi y sarcoma de Kaposi asociado a SIDA. El control de la ictiosis suele seguir al control de la enfermedad de base (9, 64, 65).

Síndrome carcinoide (flushing):

Es un trastorno consistente en episodios de enrojecimiento de la cara y del cuello, de varios minutos de duración, paroxístico, secundario a la liberación de serotonina o de otros péptidos vasoactivos. Es característico de los tumores carcinoideos cuya localización más frecuente es aparato gastrointestinal, bronquial y pancreático.

Porfiria cutánea tardía:

La porfiria cutánea tarda (PTC) es un desorden del metabolismo del hemo caracterizado por una masiva porfirinuria e incremento de porfirinas plasmáticas, como consecuencia de una disminución en la actividad de la enzima uroporfirinógeno decarboxilasa. El signo clínico saliente es una típica fotosensibilización cutánea. Además presenta

hipertrichosis facial, aumento de fragilidad capilar, formación de vesículas/ampollas e áreas expuestas al sol e hiperpigmentación. Está asociada a tumores hepáticos (9).

4. Endócrinas:

Eritema necrolítico migratorio:

El eritema necrolítico migratorio, también denominado síndrome del glucagonoma, es marcador de un tumor de células de los islotes pancreáticos que producen glucagon alfa 2. Es un trastorno cutáneo muy poco frecuente, caracterizado por la aparición de lesiones eritemato-ampollosas, de crecimiento policíclico, anular y centrífugo. Las lesiones se suceden migrando de sitio. La erupción tiene preferencia por manos, pies, pliegues y región perioral. Las lesiones cutáneas van remitiendo dejando una hiperpigmentación residual. Es característico del glucagonoma y suele mejorar tras la resección quirúrgica del tumor pancreático, a veces en un lapso de 48 hs. También se ha observado en circunstancias en las cuales están elevados los niveles de glucagón como en pacientes con cirrosis por hepatitis e hiperglucagonemia, pancreatitis, esprue celíaco o deficiencia de zinc, pero sin neoplasias asociadas. Raramente se han reportado casos en asociación con adenocarcinoma yeyunal y rectal o atrofia vellosa del intestino delgado sin evidencias de aumento de los niveles de glucagón. Además se describe la asociación con síndromes mieloproliferativos (9, 66-70). La patogénesis y el tratamiento aún permanecen no definidos, aunque se postulan diversos mecanismos patogénicos como la deficiencia de zinc, amino ácidos, y ácidos grasos (debido a diferentes causas como insuficiencia dietaria, síndromes malabsortivos, enfermedad hepática, aumento de niveles de glucagón y desórdenes del metabolismo), que contribuyen a la incrementar la inflamación de la epidermis en respuesta al trauma y a la necrólisis observada en el eritema necrolítico migratorio. El único tratamiento reportado para resolver el eritema es identificar y tratar la condición sistémica asociada o la deficiencia nutricional (70).

Melanosis difusa:

Consiste en la pigmentación difusa de la piel, generalmente de color marrón grisáceo, secundaria a depósitos dérmicos de melanina. Puede producirse en procesos benignos, pero es característico de tumores productores de ACTH y del melanoma maligno en fase terminal. Se han conocido algunos casos de melanosis difusas originadas por un tumor de hipófisis conocido como Adenoma cromóforo (no maligno).

5. Por factores de crecimiento:

Los factores de crecimiento son polipéptidos producidos en las células tumorales, los que actúan como mensajeros químicos produciendo la paraneoplasia.

Acantosis nigricans:

Se caracteriza por la aparición de unas lesiones hiperqueratósicas, hiperpigmentadas, marrón oscuro, de superficie aterciopelada, por lo general simétricas y pruriginosas. Suelen afectar a la piel del cuello, axila, región genital y, en general, a las superficies de flexión. Hay varias formas clínicas:

- Acantosis nigricans neviforme, es una genodermatosis, aparece en infancia. Se afectan palmas y plantas predominantemente.
- Acantosis nigricans inducida por obesidad (forma clínica más frecuente).
- Acantosis nigricans asociada a síndromes endócrinos y genéticos

- Acantosis nigricans inducidas por medicamentos
- Acantosis nigricans neoplásicas. La forma maligna se caracteriza por progresar muy rápidamente, a diferencia de las formas benignas. Aparece por lo general después de la cuarta década de la vida de manera súbita, las lesiones son más severas, acompañadas de prurito. Típicamente se ha relacionado con el adenocarcinoma gástrico (60%), pero puede presentarse asociada también a otros tumores gastrointestinales, pulmonares, de mama, de ovario e incluso a procesos neoplásicos hematológicos. En muchos casos la lesión cutánea precede a la tumoral, pero también pueden ser concurrentes o aparecer después del diagnóstico del tumor (7, 9). También es posible el desarrollo de tilosis (hiperqueratosis palmoplantar) y acantosis palmar o paquidermatoglifia (exageración de las huellas dactilares), también denominada “palmas de tripa” (71).

Palma de tripa:

La “palma en tripa” es un síndrome paraneoplásico, que en el 90% de los casos se encuentra asociado a un carcinoma, comúnmente comprometiendo pulmón o estómago. Se caracteriza por un engrosamiento de la palma con acentuación de las arrugas y los surcos. Recibe esta denominación dada la similitud con la apariencia rugosa del intestino anterior del bovino. La distribución y morfología de las lesiones son variables. Típicamente, la textura es aterciopelada o similar musgo, la superficie puede tener un patrón de empedrado o en panal de abejas, y puede comprometer la palma en forma difusa o localizada. Puede ocurrir con otros síndromes paraneoplásicos cutáneos como la acantosis nigricans, acroqueratosis paraneoplásica (Síndrome de Bazex), penfigoide bulloso, papilomatosis florida cutánea, hipertrichosis, osteoartropatía hipertrófica, pénfigo paraneoplásico y el signo de Leser-Trélat. Aproximadamente el 75% de los pacientes con palma en tripa presentan asociado acantosis nigricans. En los carcinomas de pulmón o estómago se encuentra en igual proporción esta asociación. Sin embargo, cuando la palma en tripa ocurre en forma aislada el carcinoma de pulmón es más frecuentemente descubierto. La palma en tripa puede ocurrir antes (48%), después (31%), o concurrentemente (21%) con el descubrimiento de un cáncer visceral. Cualquier paciente libre de cáncer con palma en tripa de reciente comienzo debería tener una historia clínica completa, y considerar la realización de una radiografía de tórax o una endoscopia digestiva para detectar estos tumores. La evaluación adicional debería continuarse según los resultados de los estudios iniciales. La aparición de palma en tripa en un paciente con cáncer conocido puede ser un signo de recurrencia o metástasis del tumor (9, 71-77).

Queratosis seborreicas múltiples eruptivas o signo de Léser-Trélat:

Consiste en queratosis seborreicas múltiples con carácter eruptivo. Aparecen en gran cantidad y extensión en forma brusca, por lo general en el tronco. Se relaciona con tumores gástricos, mamarios, prostáticos, pulmonares y colon, aunque son escasas las evidencias que avalan una presunta relación entre las queratosis seborreicas y las enfermedades neoplásicas. La mayoría de los cánceres asociados son comunes y las queratosis seborreicas son muy comunes. Resulta difícil establecer una relación causal infrecuente entre un cáncer frecuente y un signo cutáneo frecuente (9, 73, 78, 79). Es posible que un factor humoral producido por el tumor (factor de crecimiento alfa) sea responsable de la aparición aguda de las queratosis seborreicas. Este mismo proceso estaría implicado además en el desarrollo de la acantosis nigricans (80).

Acroqueratosis paraneoplásica o enfermedad de Basex:

Este proceso se caracteriza por la aparición de hiperqueratosis acra, psoriasiforme, de distribución típicamente simétrica, con fenómenos descamativos y prurito, a nivel de los dedos, pabellones auriculares y nariz. Cursa con frecuencia con distrofia ungueal. Se trata de una dermatosis paraneoplásica obligatoria. Afecta fundamentalmente a varones mayores de 40 años que padecen carcinoma escamoso de esófago, pulmón o de cabeza y cuello. Además se han reportado casos asociados con cáncer de mama (82) y de colon (85). Se ha postulado un mecanismo patogénico inmunológico de reacción cruzada entre un antígeno tumoral y los queratinocitos. Esta teoría se apoya en la observación de depósitos de inmunoglobulinas y complemento en la membrana basal, tanto en piel lesional como perilesional. Otra teoría recoge un aumento de la secreción de factores de crecimiento tumorales que estimulan la proliferación epidérmica. El tratamiento consiste en tratar la enfermedad neoplásica de base (80-84).

Síndrome de Muir-Torre (SMT):

El síndrome de Muir-Torre fue descrito inicialmente en 1967 por Muir et al; posteriormente, en 1968, Torre (88) añadió un caso similar a la literatura, y desde entonces se han descrito aproximadamente 160 casos. Se define como un proceso poco frecuente de herencia autosómica dominante, más frecuente en varones (3:2), caracterizado por la presencia de tumores cutáneos sebáceos y neoplasias malignas viscerales. La anomalía genética causante de este síndrome consiste en la presencia de mutaciones en alguno de los genes reparadores de la cadena de ADN (89). Se han identificado marcadores en el cromosoma 2P, un sitio ligado al síndrome familiar neoplásico Lynch II. El síndrome de Muir-Torre sería una variante del síndrome de Lynch en el cual habría una predisposición a desarrollar ciertos tumores de piel. Se recomienda la búsqueda del síndrome de Muir-Torre en aquellos pacientes con diagnóstico de síndrome de Lynch que presentan lesiones de piel (90).

Los criterios para el diagnóstico del síndrome de Muir-Torre son la existencia de al menos una malignidad visceral, y al menos un tumor epitelial sebáceo: adenoma, epitelioma o carcinoma (en orden decreciente de frecuencia) (90), que con mayor frecuencia se localizan en la piel de la cara. La neoplasia visceral con la que con más frecuencia se asocia el síndrome de Muir-Torre es el adenocarcinoma colorrectal (51 %), con una edad media de presentación 10 años menor a la de la población general (89), y a veces asociada a poliposis colónica. El 24 % de los pacientes padece carcinomas uroteliales, mientras un 10 % desarrolla carcinomas de mama y neoplasias hematológicas (89). En un 60 % de los casos la neoplasia interna es el primer signo clínico del SMT.

El diagnóstico diferencial del SMT incluye entre otros el síndrome de Gardner (quistes epidérmicos, fibromas, adenomatosis colónica, osteomas), el síndrome de Cowden (triquileomas faciales, pápulas orales, fibromas acrales, carcinomas de mama, tiroides, estómago e intestino), el síndrome de Goltz-Gorlin (basaliomas múltiples, quistes mandibulares con tendencia a la transformación maligna, fibromas ováricos, hipertelorismo), y el síndrome de Bourneville-Pringle (adenomas sebáceos, defectos mentales y ataques epilépticos) (89).

Algunos responden bien al tratamiento con isotretinoína a largo plazo.

El conocimiento del síndrome de Muir-Torre es fundamental en la clínica diaria, ya que hasta un 41 % de los pacientes con neoplasias sebáceas cutáneas desarrollan o son portadores de malignidades viscerales (91). De esta forma, es clave el estudio minucioso

multisistémico de cualquier paciente con una lesión sebácea cutánea, con el fin de descartar tumores malignos sin expresión clínica.

6. Genéticas:

Síndrome de Gardner:

Es un trastorno hereditario autonómico dominante que se caracteriza por tres elementos cutáneos: quistes epidérmicos, osteomas y fibromas que se asocian con pólipos en el colon en los que la degeneración carcinomatosa es frecuente y precoz. Las lesiones cutáneas y óseas son tempranas, aparecen en la niñez o infancia; los pólipos son tardíos (hacia los 20 años se registra el 50% de los casos). Los quistes epidermoides asientan en cabeza y cuello. Los osteomas tienen predilección por los huesos de la cara. Los fibromas pueden aparecer en piel, tejido subcutáneo, mesenterio o retroperitoneo. La poliposis intestinal es el rasgo más importante del síndrome, debido a su transformación maligna. Los pólipos son adenomatosos (a diferencia de los que se ven en el síndrome de Peutz-Jeghers), y tienen alto grado de malignización. La degeneración carcinomatosa ocurre en el 100% de los casos (9, 93).

Síndrome de Peutz-Jeghers:

Alteración autosómica dominante causado por mutaciones en un gen del cromosoma 19 conocido como STK11. Se caracteriza por pigmentación mucocutánea asociados a pólipos hamartomatosos gastrointestinales. Tienen riesgo incrementado de neoplasias gastrointestinales y extra intestinales. Las pigmentaciones están presentes en un 95% de los casos. Las máculas pigmentadas aparecen habitualmente en la primera infancia, pero pueden presentarse más tarde y se localizan en dedos, palmas, plantas, labios, mucosa bucal, lengua y en piel perioral, periorbital y perinasal. Los labios se afectan en casi todos los pacientes. La manifestación extracutánea más frecuente son los pólipos hamartomatosos que se presentan en el 88-100% de los pacientes. Éstos pueden proceder o suceder a las pigmentaciones. Aunque las lesiones intestinales son hamartomatosas, estos pacientes tienen riesgo aumentado de desarrollar cáncer intestinal en comparación con la población general. El riesgo de desarrollar cáncer a la edad de 20, 30, 40, 50, 60 y 70 años fue del 2%, 5%, 17%, 31%, 60% y 85%, respectivamente, según un estudio realizado. El riesgo acumulado de desarrollar un cáncer particular entre la edad de 15-64 fueron las siguientes: esófago 0,5%, estómago 29%, intestino delgado 13%, colon 39%, páncreas 36%, pulmón 15%, testículo 9%, mama 54%, útero 9%, ovario 21%, y cerviz 10%. (13, 134-137).

Neurofibromatosis:

El término neurofibromatosis define a un grupo de afecciones caracterizado por el desarrollo de múltiples neurofibromas o schwannomas, con o sin múltiples manchas cutáneas color café con leche. Los neurofibromas son tumores benignos que provienen de los pequeños o grandes nervios, compuestos por células de schwann y fibroblastos. La neurofibromatosis tipo I (NF1) fue descrita por von Recklinghausen (97, 98). Se caracteriza por ser una enfermedad multisistémica, progresiva, hereditaria, rara que afecta principalmente el sistema nervioso y la piel y está caracterizada por el desarrollo de tumores en la vaina de mielina de los nervios. Pertenece al grupo de las facomatosis (síndrome hereditario caracterizado por la existencia de nódulos, a modo de tumores benignos en los ojos, la piel y el cerebro). La alteración genética de la enfermedad es una mutación en el gen NF1, del que hay

descritas más de 200 mutaciones. El gen NF1 se localiza en el brazo largo del cromosoma 17 (17q11.2) (98). Este gen codifica la neurofibromina, una proteína, que se cree que actúa como un supresor tumoral en condiciones normales, regulando otra proteína celular que estimula el crecimiento y proliferación celular. La neurofibromatosis tipo I se hereda como un rasgo genético autosómico dominante. Aproximadamente el 50% de los casos no tienen antecedentes familiares de neurofibromatosis; estos casos se deben a mutaciones espontáneas y se relaciona con la edad paterna avanzada. La prevalencia (número de casos de una enfermedad en una población) de la neurofibromatosis tipo I se estima en 1/3500 y se presenta en uno de cada 200 pacientes con retraso mental. Clínicamente se caracteriza por una tríada clínica característica presente desde la pubertad en más del 90% de los casos:

- 1.- Manchas marrones de color café con leche en la piel,
- 2.- Neurofibromas, que son tumores benignos múltiples en la cubierta de los nervios. Estos tumores pueden crecer en cualquier nervio y pueden aparecer en cualquier momento de la vida y
- 3.- Los nódulos de Lisch.

La aparición de frecuentes complicaciones como problemas de aprendizaje, escoliosis, epilepsia y el desarrollo de tumores malignos (2-5%) determinan la gravedad de a enfermedad. El tumor maligno más frecuente es el schwannoma maligno o neurofibrosarcoma. Le siguen en frecuencia el fibrosarcoma, fibrohistiocitoma maligno, rhabdomyosarcoma y el liposarcoma. Otros tumores relacionados son el carcinoma de colon, tumor de Wilms, carcinoma de tiroides, feocromocitoma, melanoma, epitelomas y leucemias.

El Instituto Nacional de la Salud de EE.UU., definió en 1987, los criterios diagnósticos. Para el diagnóstico de neurofibromatosis tipo I, un paciente debe tener al menos 2 de los siguientes criterios:

- a.- 6 ó más manchas café con leche, iguales o mayores de 5 mm en prepúberes y de 15 mm de diámetro en pacientes postpúberes.
- b.- 2 o más neurofibromas de cualquier tipo, o uno plexiforme.
- c.- Presencia de pecas en axilas o ingles.
- d.- Glioma del nervio óptico.
- e.- 2 o más nódulos de Lisch.

f.- Lesión ósea definida como displasia del esfenoides o adelgazamiento de la cortical de los huesos largos con o sin pseudoartrosis.

g.- Un familiar de primer grado afecto, de acuerdo con los criterios previos.

No existe ningún tratamiento curativo de la enfermedad. Los neurofibromas periféricos si suponen un problema estético o psicológico importante o cuando provocan dolor, pueden ser extirpados quirúrgicamente. Por otra parte los tumores malignos que padecen algunos pacientes se tratan con las terapias específicas habituales. Es posible realizar el diagnóstico prenatal mediante técnicas de genética molecular.

La neurofibromatosis tipo 2 (NF2) es una enfermedad genética autosómica dominante con alta penetrancia, donde el 50% de los pacientes no tienen historia familiar; es causada por mutaciones del gen supresor de los tumores de neurofibromatosis 2 en el cromosoma 22 q12, con un desarrollo anormal de las células de la cresta neural, resultando múltiples tumores y malformaciones en nervios, hueso y piel. Tiene una prevalencia de 1 en 40.000 sin conocerse predilección étnica, afectando a ambos sexos igualmente. Es poco frecuente, y dentro del grupo de las neurofibromatosis aparece sólo en el 10%, siendo el 90% la neurofibromatosis tipo 1 o enfermedad de Von Recklinghausen.

Criterios diagnósticos de la Neurofibromatosis tipo 2 (NF2):

1. Schwannomas vestibulares bilaterales; o
 2. Padre con schwannomas vestibulares bilaterales y el paciente con:
 - a. schwannoma vestibular bilateral o
 - b. dos de los siguientes: meningioma, schwannoma, glioma, neurofibroma, opacidad subcapsular del lente posterior o calcificación cerebral.
 3. Dos de los siguientes: schwannoma vestibular unilateral, múltiples meningiomas, glioma, neurofibroma, opacidad subcapsular de lente posterior o calcificación cerebral.
- Además de los criterios anteriores los pacientes pueden presentar schwannomatosis de nervios periféricos, tumores oculares y schwannomas subcutáneos.

Enfermedad de Cowden (síndromes de los hamartomas múltiples):

La enfermedad de Cowden, también llamado síndrome de hamartomas múltiples o síndrome neoplásico (101), es una enfermedad hereditaria, de transmisión autosómica dominante con penetrancia incompleta y de expresividad variable. Causada por mutaciones en el gen PTEN del cromosoma 10. Fue descrita por Lloyd y Dennis en 1963, denominándola con el nombre de su paciente. Se caracteriza por la presencia de hamartomas múltiples procedentes de las tres hojas blastodérmicas, con alto riesgo de malignización (102). Clínicamente observamos hamartomas y nódulos en piel y mucosa oral, junto con anomalías en mama, tiroides, y pólipos en el tracto gastrointestinal. Estas lesiones cutaneomucosas son el principal criterio diagnóstico (101) y tienen una gran importancia en odontología, ya que la identificación de lesiones orales facilita el diagnóstico temprano de otras alteraciones en órganos y sistemas (103, 104). El síndrome de Cowden presenta un ligero predominio en el sexo femenino (60%), y afecta preferentemente a la raza blanca (96%). La presencia de pápulas faciales cutáneas y la papilomatosis de la mucosa oral son los criterios clínicos mayores para establecer el diagnóstico del síndrome de Cowden, debiendo alertar al clínico ante la posibilidad de otras lesiones neoplásicas, a veces ocultas, sobre todo en mama, tiroides y endometrio con carácter maligno (99, 100, 105). El síndrome de Cowden se caracteriza por la presencia de múltiples hamartomas, los cuales se pueden manifestar intraoralmente como pequeñas pápulas, papilomatosis y formaciones verrugosas. La mayoría de los pacientes (más del 80%) presentan pápulas o lesiones verrugosas en labios, lengua, encía, reborde alveolar, mucosa yugal (101), paladar, úvula y ocasionalmente en el istmo de las fauces o la orofaringe. Las lesiones son fibromas y no presentan un cuadro histológico característico. Dermatológicamente pueden aparecer pápulas liquenoides en la piel facial, asociados a múltiples tricolemomas (102), así como queratosis palmoplantar. En mama, puede manifestarse como una enfermedad fibroquística y papilomas ductales en el 76% de los casos, también como fibroadenomas o adenocarcinomas (20-36%) (101). En cuanto a la patología tiroidea se presenta como bocios multinodulares en un 67% (101), y cáncer tiroideo (7%). La patología del tracto digestivo se relaciona con pólipos de esófago y gastrointestinales. El síndrome de Cowden puede asociarse a otras muchas enfermedades, así en el aparato genital, con quistes de ovario, cáncer de endometrio y cervix, A nivel del SNC se asocia a macrocefalia (más del 80%), a la enfermedad de Lhermitte-Duclos, meningiomas, hemangiomas, neurofibroma. Otras neoplasias asociadas: cáncer de colon, pulmón, leucemia mielocítica aguda, nfoma no Hodgkin, cáncer de vejiga, osteosarcoma. (101). Además pueden presentar quistes, hipoplasia de paladar blando y úvula, microstomía, hipoplasia mandibular y maxilar y maloclusión dental, policaries, pérdida de dientes, lengua escrotal, acortamiento radicular, manchas café con leche, así como anomalías

esqueléticas del tipo macrocefalia, fascies adenoide, paladar arqueado, cifoscoliosis, y pectus excavatum.

En conclusión, se debe resaltar la importancia de las lesiones orales en este síndrome que pueden ayudarnos a sospechar y así poder diagnosticar neoplasias ocultas en otras partes del organismo.

7. Neurales o neuroendócrinas:

Dedos hipocráticos:

Los dedos hipocráticos o acropaquia es el agrandamiento indoloro e insensible de las falanges terminales de los dedos de las manos y de los pies que normalmente son bilaterales. Es también conocida como dedos en *Palillos de Tambor*. Dicho de otra forma se trata de un aumento de los tejidos blandos en los extremos de los dedos de las manos y pies. Hipócrates fue, con toda probabilidad, el primero en documentar este signo clínico. Como consecuencia de esto, este fenómeno es además conocido como *Dedos Hipocráticos*. Todos los tipos de acropaquia presentan los mismos cambios histológicos independientemente de las causas. La primera de esas causas es la hipoxia provocada por las broncopatías crónicas, especialmente la EPOC (EPOC por si solo no explica la acropaquia y obliga a buscar otras causas, principalmente, cáncer pulmonar, bronquiectasias y neumopatias intersticiales). Además se describe en relación a cardiopatías congénitas y a hepatopatías. De los pacientes con carcinoma broncogénico, el 5-10% desarrollan dedos hipocráticos. El mesotelioma también produce cambios similares. El cuadro también se ha descrito asociado a enfermedad de Hodgkin pulmonar y linfoma intestinal diseminado (9, 106-108).

8. De causa desconocida:

Tromboflebitis superficial migratoria:

Esta variedad de tromboflebitis, descrita por primera vez por Trousseau en 1865 (109), es en general dolorosa, diseminada y migratoria. Al involucionar deja un cordón duro y fibroso, secuela de la afectación venosa.

La asociación de traombloflebitis periférica con carcinoma gástrico fue descrito por Trousseau en el siglo XIX. Se confirmó que la tromboflebitis superficial migratoria constituye un marcador de cáncer, y la asociación se amplió para incluir tumores de páncreas, próstata, pulmón, hígado, intestino, vesícula biliar, ovario, linfomas y leucemias. Es probable que la naturaleza migratoria de la tromboflebitis se relacione con un estado generalizado de hipercoagulabilidad (110).

Además de los miembros puede afectar la pared torácica y abdominal. La enfermedad de Mondor es una tromboflebitis de la pared anterior del tórax. Habitualmente es benigna y secundaria a un traumatismo local, pero en ocasiones puede estar asociada a cáncer de mama (9).

La presencia de este síndrome impone la realización de un examen minucioso tras la búsqueda de una neoplasia oculta.

Hipertrichosis adquirida:

Síndrome poco frecuente que acompaña habitualmente a una neoplasia maligna interna. Los folículos previamente normales de todo tipo revierten en la producción de pelo con características de lanugo. El pelo fino y aterciopelado crece en una gran superficie del cuerpo sustituyendo al pelo normal. Se asocia con glositis. Los cánceres más frecuentes asociados son de pulmón, gastrointestinal y carcinoide. Hay una forma desencadenada por fármacos (minoxidil, ciclosporina y diazóxido) y otra, asociada a anorexia nerviosa.

9. Trastornos de la queratinización:

Acantosis nigricans, Palma de tripa, Ictiosis adquirida, Acroqueratosis paraneoplásica de Basex (ya descriptos)

Hiperqueratosis palmar:

Existen 2 grupos con hiperqueratosis o tilosis palmar y cáncer asociado: uno presenta hiperqueratosis palmar difusa y el otro hiperqueratosis palmar punteada. En 1958 ya Howel-Evans comunicó la asociación de hiperqueratosis en 2 familias, con desarrollo casi seguro de carcinoma esofágico a la edad de 65 años. El cuadro que presentan estos pacientes es clínicamente diferente de la forma benigna de tilosis, que aparece a una edad más temprana (primera infancia), tiene bordes delineados, y un espesor uniforme. Se ha descrito además una estirpe familiar con queratodermia palmoplantar asociado a carcinoma de ovario o mama. Presentan hiperqueratosis uniforme amarillenta rodeada de un borde eritematoso en palmas y plantas. Histológicamente las lesiones presentan características de hiperqueratosis epidermolítica.

El segundo tipo de hiperqueratosis palmar que se puede asociar con neoplasias consiste en pápulas discretas hiperqueratósicas de las palmas. Se ha comunicado que estos pacientes tienen un riesgo aumentado de cáncer de mama y útero, entre otros tumores. Otros autores sin embargo cuestionan la asociación entre hiperqueratosis palmar punteada y neoplasias internas. Es posible que en algunos casos intervenga el arsénico, que es conocido por su asociación con la hiperqueratosis palmar punteada y con mayor riesgo de cáncer. La hiperqueratosis palmar también se observa en la acroqueratosis de Basex.

Eritrodermia:

La dermatitis exfoliativa o eritrodermia es una patología inflamatoria de la piel caracterizada por eritema, descamación y prurito que afecta más del 90% de la superficie corporal (112, 113-115). Su etiología es variada y puede producirse por diversas causas como la exacerbación de dermatosis preexistentes (psoriasis, eccema, etc.) (111, 114, 116, 117) secundaria a la ingestión de fármacos, (β lactámicos, sulfamidas y allopurinol, entre otros), asociada a enfermedades sistémicas (leucemia aguda y crónica, linfomas y síndrome de Sézary), acompañando a neoplasias (carcinoma de pulmón, de estómago, de recto, hígado, próstata, tiroides, páncreas) e idiopáticas (112-114, 116).

Se describe un predominio de afectación del sexo masculino (113, 116) con una edad promedio de aparición de 60 años (113, 115). Son notorias las diferencias publicadas en los distintos estudios sobre sus causas más frecuentes, tiempo de duración, manifestaciones clínicas y alteraciones del laboratorio (113, 116), siendo escasas las referencias en la literatura argentina (117, 119).

En el linfoma cutáneo de linfocitos T existe infiltración directa de la piel por las células neoplásicas. En el caso de los tumores sólidos la eritrodermia aparece por lo general en un estadio avanzado, es de etiología desconocida y puede remitir luego de la extirpación del tumor. Es importante destacar la importancia de un seguimiento continuo; es necesario realizar múltiples biopsias con intervalos de seis a doce meses (112, 117, 120) fundamentalmente en aquellos enfermos que presentan eritrodermia de etiología desconocida, ya que si su evolución es crónica y presenta afección palmoplantar puede evolucionar a un linfoma de células T.

10. Misceláneas:

Manifestaciones arsenicales:

Las manifestaciones de la toxicidad crónica por arsénico (carcinógeno inductor de neoplasias internas) consisten en melanosis arsenical, carcinomas basocelulares, queratosis palmoplantar y enfermedad de Bowen en áreas cubiertas. Asimismo parecería existir un riesgo aumentado de neoplasias internas, que incluyen tumores de pulmón, gastrointestinales y genitourinarios (7, 9, 121, 123, 124). El arsénico es uno de los carcinógenos más importantes de la Argentina (122).

Conclusión:

Las dermatosis paraneoplásicas son entidades dermatológicas raras, de difícil reconocimiento, que pueden pasar desapercibidas al presentarse a veces como problemas leves y poco molestos, lo que hace que el propio paciente les preste poca atención. Se presentan predominantemente en adultos jóvenes entre la tercera y cuarta décadas de la vida y están asociadas con mayor frecuencia a neoplasias hematológicas.

En caso de hallazgo de una neoplasia se procederá a su tratamiento y control posterior. En caso de no hallar neoplasia, se evalúa la necesidad de una vigilancia estrecha periódica y se revisará el diagnóstico cutáneo.

Reconocer las lesiones características de la dermatosis paraneoplásica facilita la detección precoz de un cáncer oculto cuyas manifestaciones propias, probablemente, aparecerían hasta meses e incluso años después, por lo tanto, el hallazgo de estas dermatosis permite sospechar precozmente el tumor al que se asocian, aumentando así la supervivencia de los pacientes.

En muchos de los casos no se puede precisar la etiopatogenia de esta asociación, pero se ha comprobado que el tratamiento de la neoplasia subyacente llevará a la cura de la dermatosis.

En todo lo anterior radica la importancia de las mismas.

Bibliografía:

1. Falabella R, y col. Manifestaciones cutáneas de las enfermedades sistémicas. En: Fundamentos de Medicina: Dermatología. 5a ed. Medellín: CIB, 1997;471-8.

2. Cohen PR. Cutaneous paraneoplastic syndromes. *Am Fam Physician*. 1994; 50:1273-82.
3. Boyce S, Harper J. Paraneoplastic dermatoses. *Dermatol Clin*. 2002;20:523-32.
4. Penven K, Verneuil L, Domp Martin A, Louvet S, Leroy D. An association of paraneoplastic syndromes in a patient. *Ann Dermatol Venereol*. 2002; 129:1042-5.
5. Stone SP, Buescher LF. Life-threatening paraneoplastic cutaneous syndromes. *Clinics Dermatol*. 2005;23:301-6.
6. Valdivielso M, Bueno C. Síndromes paraneoplásicos mucocutáneos. *Medicine*. 2002;90:4873-8.
7. Nudenberg B, Bodo M. Dermatitis Paraneoplásicas. Fernandez Bussy R, Porta Guadia CA, Enfermedades de la piel, bases para su atención primaria. Editorial de la UNR. Rosario. Argentina, 2006; 313-324
8. Jaimovich, León. Vasculitis paraneoplásica. *Arch. Argent. Dermatol*. 58:91-96, 2008.
9. McLean D, Haynes H. Manifestaciones cutáneas de enfermedades malignas internas: síndromes paraneoplásicos cutáneos. Fitzpatrick TB y cols. *Dermatología en Medicina General*. Editorial Panamericana. Buenos Aires. Argentina, 2005; 2022-2036
10. Habif, Thomas. Síndromes paraneoplásicos cutáneos. *Enfermedades de la piel*. 2006; 546-576.
11. Robson KJ, Piette WW. Cutaneous manifestations of systemic diseases. *Med Clin North Am*. 1998;82:1359-79.
12. Unamuno P. Síndromes paraneoplásicos de expresión cutánea. Farreras-Rozman, editor. *Medicina Interna*. Madrid: Ed. Harcourt SA. 2000:1540-3.
13. Kimyai-Asadi A, Jih MH. Paraneoplastic pemphigus. *Int J Dermatol*. 2001; 40:367-72.
14. Piscocoya A, Ríos R, Valdivia J, y col. Acanthosis nigricans maligna: Reporte de un caso y revisión de la literatura. *Rev Gastroenterol Peru*. 2005;25:101-5.
15. Wilson JF et al: Herpes Zoster in Hodgkin's disease. *Cancer* 29: 461, 1972.
16. Rusthoven JJ et al: Varicella Zoster infection in adult cancer patients: A population study. *Arch Intern Med* 148: 1561, 1988.
17. Sorensen HT, et al. The risk and prognosis of cancer after hospitalisation for herpes zoster: a population-based follow-up study. *Br J Cancer*. 2004; 91(7):1275-9 (ISSN: 0007-0920)
18. Stanley JR, Pénfigo. Fitzpatrick TB y cols. *Dermatología en Medicina General*. Editorial Panamericana. Buenos Aires. Argentina, 2005; 634-644.
19. Mancin N, Torres Z. Dermatitis ampollares paraneoplásicas. *Derm Venez* 1993; vol.31. Supl N° 1: 11-16.
20. Patten SF, Dijkstra JW.: Association of pemphigus and autoimmune disease with malignancy and thymoma. (review). *Int J Dermatol* 33:836, 1994.
21. Anhalt G, Nousari H. Pénfigo paraneoplásico. Fitzpatrick TB y cols. *Dermatología en Medicina General*. Editorial Panamericana. Buenos Aires. Argentina, 2005, 645-652.
22. Barnadas M. Therapy of paraneoplastic pemphigus with Rituximab: a case report and review of literature. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2006; 20(1):69-74 (ISSN: 0926-9959)
23. Zhu X ; Zhang B. Paraneoplastic pemphigus. *J Dermatol*. 2007; 34(8):503-11 (ISSN: 0385-2407)
24. Katz S. Dermatitis herpetiforme. Fitzpatrick TB y cols. *Dermatología en Medicina General*. Editorial Panamericana. Buenos Aires. Argentina, 2005; 698-704.
25. Nino M ; Ciacci C ; Delfino M. A long-term gluten-free diet as an alternative treatment in severe forms of dermatitis herpetiformis. *J Dermatolog Treat*. 2007; 18(1):10-2 (ISSN: 0954-6634)

26. Hervonen K ; Vornanen M ; Kautiainen H ; Collin P ; Reunala T. Lymphoma in patients with dermatitis herpetiformis and their first-degree relatives. *Br J Dermatol.* 2005; 152(1):82-6 (ISSN: 0007-0963)
27. Stanley J, Penfigoide ampollar. Fitzpatrick TB y cols. *Dermatología en Medicina General.* Editorial Panamericana. Buenos Aires. Argentina, 2005; 652-660.
28. Iranzo P ; López I ; Robles MT ; Mascaró JM ; Campo E ; Herrero C. Bullous pemphigoid associated with mantle cell lymphoma. *Arch Dermatol.* 2004; 140(12):1496-9 (ISSN: 0003-987X)
29. Yancey KB. Herpes Gestacional. Fitzpatrick, 2005; 660-666.
30. Egan CA et al. Antiepileptic drug-induced pemphigoid and relative risk for cancer. *Lancet* 357: 1850, 2001.
31. Katz S. Herpes Gestacional Fitzpatrick, 2005; 673-676.
32. Al-Fouzan AW; Galadari I; Oumeish I; Oumeish OY. Herpes gestationis (Pemphigoid gestationis). *Clin Dermatol.* 2006; 24(2):109-12 (ISSN: 0738-081X)
33. Djahansouzi S ; Nestle-Kraemling C ; Dall P ; Bender HG ; Hanstein B. Herpes gestationis may present itself as a paraneoplastic syndrome of choriocarcinoma—a case report. *Gynecol Oncol.* 2003; 89(2):334-7 (ISSN: 0090-8258)
34. Wong CS et al. Childhood linear IgA disease in association with autoimmune lymphoproliferative syndrome. *Br J Dermatol.* 2004; 150(3):578-80 (ISSN: 0007-0963)
35. Rao C, Hall R. Dermatitis linear por IgA y enfermedad ampollar crónica de la infancia. Fitzpatrick, 2005; 667-672.
36. McEvoy MT ; Connolly SM. Linear IgA dermatosis: association with malignancy. *J Am Acad Dermatol.* 1990; 22(1):59-63 (ISSN: 0190-9622)
37. Viglioglia P.A.: Dermatomiositis. (Revisión) *Piel* vol 12, nº 2, 1998.
38. Yazici Y.; Kagen L.J.: The association of malignancy with myositis. *Curr Opin. Rheumatol* 2000, 12:498-500.
39. Herrero C.; Hausmann G.: Dermatomiositis y neoplasia. *Piel.* Vol 8, nº5, 1994.
40. Sparsa, A ; Liozon, E ; Herrmann, F. et al : Routine vs Extensive Malignancy Search for Adult Dermatomyositis and Polymyositis: A Study of 40 Patients . *Arch. Dermatol* 2002, 138(7): 885–890
41. Afifi Y ; Aubin F ; Puzenat E ; Degouy A ; Aubrion D ; Hassam B ; Humbert P. Pruritus sine materia: a prospective study of 95 patients] *Rev Med Interne.* 2004; 25(7):490-3 (ISSN: 0248-8663)
42. Lidstone V ; Thorns A. Pruritus in cancer patients. *Cancer Treat Rev.* 2001; 27(5):305-12 (ISSN: 0305-7372)
43. Polat M, Öztas P, Alli N y colaboradores. Generalized Pruritus: A Prospective Study Concerning Etiology. *American Journal of Clinical Dermatology* 9(1):39-44, 2008
44. Eubanks LE ; McBurney E ; Reed R. Erythema gyratum repens. *Am J Med Sci.* 2001; 321(5):302-5 (ISSN: 0002-9629)
45. Vadillo M, Jucgla A, Podzamczar D et al. Pyoderma gangrenosum with liver, spleen and bone involvement in a patient with chronic myelomonocytic leukaemia. *Br J Dermatol.* 1999 Sep; 141(3):541-3.
46. Beele H, Verhaeghe E, Stockman A et al. Pyoderma gangrenosum as an early revelator of acute leukemia. *Dermatology.* 2000; 200(2):176-8.
47. Morand JJ, Lightburn E, Richard MA et al. Skin manifestations associated with myelodysplastic syndromes. *Rev Med Interne.* 2001 Sep; 22(9):845-53.
48. Labat JP, Simon H, Metges JP et al. Pyoderma gangrenosum and breast cancer: a new case. *Ann Med Interne (Paris).* 2000 Jun; 151(4):314-5.
49. Gallo R, Parodi A, Rebora A. Pyoderma gangrenosum in a patient with gastric carcinoma. *Int J Dermatol.* 1995 Oct; 34(10):713-4.

- 50 Cailhol J, Viard JP, Dupont B, Aaron L. Cutaneous and extracutaneous pyoderma gangrenosum associated with sigmoid adenocarcinoma. *Gastroenterol Clin Biol*. 2003 Oct; 27(10):955-7.
51. Stone MS, Lyckholm LJ. Pyoderma gangrenosum and subcorneal pustular dermatosis: clues to underlying immunoglobulin A myeloma. *Am J Med*. 1996 Jun; 100(6): 663-4.
52. Reichrath J, Bens G, Bonowitz A et al. Treatment recommendations for pyoderma gangrenosum: an evidence-based review of the literature based on more than 350 patients. *J Am Acad Dermatol*. 2005 Aug; 53(2):273-83.
53. Inomata N ; Sasaki T ; Nakajima H. Sweet's syndrome with gastric cancer. *J Am Acad Dermatol*. 1999; 41(6):1033-4 (ISSN: 0190-9622)
54. Cohen PR ; Holder WR ; Tucker SB ; Kono S ; Kurzrock R. Sweet syndrome in patients with solid tumors. *Cancer*. 1993; 72(9):2723-31 (ISSN: 0008-543X)
55. Cohen PR ; Talpaz M ; Kurzrock R. Malignancy-associated Sweet's syndrome: review of the world literature. *J Clin Oncol*. 1988; 6(12):1887-97 (ISSN: 0732-183X)
56. Wong AS ; Hon Yoon K. Paraneoplastic Raynaud phenomenon and idiopathic thrombocytopenic purpura in non-small-cell lung cancer. *Am J Clin Oncol*. 2003; 26(1):26-9 (ISSN: 0277-3732)
57. Lemordant P ; Boye T ; Fournier B ; Guennoc B ; Kaplanski G ; Menard G ; Carsuzaa F. [Splenic lymphoma with villous lymphocytes revealed by purpura pigmentosa progressiva associated with cryoglobulinemia and chronic hepatitis C infection]. *Ann Dermatol Venereol*. 2006; 133(10):788-90 (ISSN: 0151-9638)
58. Yasukawa K ; Kato N ; Hamasaka A ; Hata H. Unusual annular purpura and erythema in a patient with malignant lymphoma accompanied with hyperglobulinemia. *Int J Dermatol*. 2008; 47(3):302-4 (ISSN: 1365-4362).
59. Martínez W ; del Pozo J ; Vázquez J ; Yebra-Pimentel MT ; Almagro M ; García-Silva J ; Fonseca E. Cutaneous T-cell lymphoma presenting as disseminated, pigmented, purpura-like eruption. *Int J Dermatol*. 2001; 40(2):140-4 (ISSN: 0011-9059)
60. Sugaya M ; Nakamura K ; Asahina A ; Tamaki K. Leukocytoclastic vasculitis with IgA deposits in angioimmunoblastic T cell lymphoma. *J Dermatol*. 2001; 28(1):32-7 (ISSN: 0385-2407)
61. Zurada JM ; Ward KM ; Grossman ME. Henoch-Schönlein purpura associated with malignancy in adults. *J Am Acad Dermatol*. 2006; 55(5 Suppl):S65-70 (ISSN: 1097-6787)
62. Weiler-Bisig D ; Ettlin G ; Brink T ; Arnold W ; Glatz-Krieger K ; Fischer A. Henoch-schonlein purpura associated with esophagus carcinoma and adenocarcinoma of the lung. *Clin Nephrol*. 2005; 63(4):302-4 (ISSN: 0301-0430)
63. Solans-Laqué R ; Bosch-Gil JA ; Pérez-Bocanegra C ; Selva-O'Callaghan A ; Simeón-Aznar CP ; Vilardell-Tarres M. Paraneoplastic vasculitis in patients with solid tumors: report of 15 cases. *J Rheumatol*. 2008; 35(2):294-304 (ISSN: 0315-162X)
64. Tsochatzis E ; Vassilopoulos D ; Deutsch M ; Asvesti C ; Sevastos N ; Archimandritis AJ. Myelodysplastic syndrome presenting as acquired ichthyosis. *Eur J Intern Med*. 2006; 17(5):368-9 (ISSN: 0953-6205)
65. Rabhi M ; Ennibi K ; Harket A ; Al Bouzidi A ; Labraimi A ; Chaari J ; Toloune F. Acquired ichthyosis disclosing non-Hodgkin's malignant lymphoma. *Intern Med*. 2007; 46(7):397-9 (ISSN: 1349-7235)
66. Technau K ; Renkl A ; Norgauer J ; Ziemer M. Necrolytic migratory erythema with myelodysplastic syndrome without glucagonoma. *Eur J Dermatol*. 2005; 15(2):110-2 (ISSN: 1167-1122)

67. Van Beek AP ; de Haas ER ; van Vloten WA ; Lips CJ ; Roijers JF ; Canninga-van Dijk MR. The glucagonoma syndrome and necrolytic migratory erythema: a clinical review. *Eur J Endocrinol.* 2004; 151(5):531-7 (ISSN: 0804-4643)
68. Pujol RM ; Wang CY ; el-Azhary RA ; Su WP ; Gibson LE ; Schroeter AL. Necrolytic migratory erythema: clinicopathologic study of 13 cases. *Int J Dermatol.* 2004; 43(1):12-8 (ISSN: 0011-9059)
69. Teixeira RC ; Nico MM ; Ghideti AC. Necrolytic migratory erythema associated with glucagonoma: a report of 2 cases. *Clinics.* 2008; 63(2):267-70 (ISSN: 1807-5932)
70. Tierney EP ; Badger J. Etiology and pathogenesis of necrolytic migratory erythema: review of the literature. *MedGenMed.* 2004; 6(3):4 (ISSN: 1531-0132)
71. Houpt K, Cruz P. Acanthosis nigricans. Fitzpatrick TB y cols. *Dermatología en Medicina General.* Editorial Panamericana. Buenos Aires. Argentina, 2005; 2036-2041.
72. Mekhail TM ; Markman M. Acanthosis nigricans with endometrial carcinoma: case report and review of the literature. *Gynecol Oncol.* 2002; 84(2):332-4 (ISSN: 0090-8258)
73. Pentenero M ; Carrozzo M ; Pagano M ; Gandolfo S. Oral acanthosis nigricans, tripe palms and sign of Leser-Trélat in a patient with gastric adenocarcinoma. *Int J Dermatol.* 2004; 43(7):530-2 (ISSN: 0011-9059)
74. Mullans EA, Cohen PR. Tripe Palms: A Cutaneous Paraneoplastic Syndrome. *South Med J* 1996 Jun;89(6):626-7
75. Cohen PR, Grossman ME, Silvers DN, et al. Tripe palms and cancer. *Clin Dermatol* 1993;11:165-173
76. Cohen PR. Hipertrofic pulmonary osteoarthropathy and tripe palms in a man with squamous cell carcinoma of the larynx and lung report of a case and review of cutaneous paraneoplastic syndromes associated with laryngeal and lung malignancies. *Am J Clin Oncol* 1993;16:268-276.
77. Cohen PR. Cutaneous paraneoplastic syndromes associated with lung cancer. *Mayo Clin Proc* 1993;68:620-621
78. Mittal RR ; Sonal J. The sign of Leser-Trelat. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2001; 67(4):177 (ISSN: 0973-3922)
79. Yeh JS ; Munn SE ; Plunkett TA ; Harper PG ; Hopster DJ ; du Vivier AW. Coexistence of acanthosis nigricans and the sign of Leser-Trélat in a patient with gastric adenocarcinoma: a case report and literature review. *J Am Acad Dermatol.* 2000; 42(2 Pt 2):357-62 (ISSN: 0190-9622)
80. Heaphy MR ; Millns JL ; Schroeter AL. The sign of Leser-Trélat in a case of adenocarcinoma of the lung. *J Am Acad Dermatol.* 2000; 43(2 Pt 2):386-90 (ISSN: 0190-9622)
81. Strobel ES ; Bouveret C ; Kohl PK. Acrokeratosis paraneoplastica of Bazex as an indicator for underlying squamous cell carcinoma of the lung. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2006; 132(6):376-8 (ISSN: 0171-5216)
82. Taher M ; Grewal P ; Gunn B ; Tonkin K ; Lauzon G. Acrokeratosis paraneoplastica (Bazex syndrome) presenting in a patient with metastatic breast carcinoma: possible etiologic role of zinc. *J Cutan Med Surg.* 2007; 11(2):78-83 (ISSN: 1203-4754)
83. Sharma V ; Sharma NL ; Ranjan N ; Tegta GR ; Sarin S. Acrokeratosis paraneoplastica (Bazex syndrome): case report and review of literature. *Dermatol Online J.* 2006; 12(1):11 (ISSN: 1087-2108)
84. Valdivielso M ; Longo I ; Suárez R ; Huerta M ; Lázaro P. Acrokeratosis paraneoplastica: Bazex syndrome. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2005; 19(3):340-4 (ISSN: 0926-9959)

85. Hsu YS ; Lien GS ; Lai HH ; Cheng YS ; Hu CH ; Hsieh MC ; Fang CL ; Pan S. Acrokeratosis paraneoplastica (Bazex syndrome) with adenocarcinoma of the colon: report of a case and review of the literature. *J Gastroenterol.* 2000; 35(6):460-4 (ISSN: 0944-1174)
86. Ponti G ; Ponz de Leon M. Muir-Torre syndrome. *Lancet Oncol.* 2005; 6(12):980-7 (ISSN: 1470-2045)
87. South CD ; Hampel H ; Comeras I ; Westman JA ; Frankel WL ; de la Chapelle A. The frequency of Muir-Torre syndrome among Lynch syndrome families. *J Natl Cancer Inst.* 2008; 100(4):277-81 (ISSN: 1460-2105)
88. Torre D. Multiple sebaceous tumors. *Arch Dermatol* 1968; 98:549-551.
89. Esche C, Kruse R, Lamberti C, Friedl W, Propping P, Lehman P, Ruzicka T. Muir-Torre syndrome: clinical features and molecular genetic analysis. *Br J Dermatol* 1997; 136:913-917.
90. Schwartz RA, Torre DP. The Muir-Torre syndrome: a 25-year retrospect. *J Am Acad Dermatol* 1995; 33:90-104.
91. Cohen PR, Kohn SR, Kurzock R. Association of sebaceous gland tumors and internal malignancy: the Muir-Torre syndrome. *Am J Med* 1991; 90:606-613.
92. Navi D ; Wadhwa A ; Fung MA ; Fazel N. Muir-Torre syndrome. *Dermatol Online J.* 2006; 12(5):4 (ISSN: 1087-2108)
93. Fotiadis C ; Tsekouras DK ; Antonakis P ; Sfiniadakis J ; Genetzakis M ; Zografos GC. Gardner's syndrome: a case report and review of the literature. *World J Gastroenterol.* 2005; 11(34):5408-11 (ISSN: 1007-9327)
94. Rubio Tapia A ; Ramírez Arias F ; Angeles Angeles A ; Uscanga L [Peutz-Jeghers syndrome]. *Rev Gastroenterol Mex.* 2005; 70(3):291-5 (ISSN: 0375-0906)
95. Hearle N ; Schumacher V ; Menko FH ; Olschwang S ; Boardman LA ; Gille JJ., et al. Frequency and spectrum of cancers in the Peutz-Jeghers syndrome. *Clin Cancer Res.* 2006; 12(10):3209-15 (ISSN: 1078-0432)
96. Pinto Sánchez JF ; Rebaza Vásquez S ; Muñoz Mendoza S ; Maco Cárdenas V. [Peutz-Jeghers syndrome and colon adenocarcinoma]. *Rev Gastroenterol Peru.* 2004; 24(4):363-6 (ISSN: 1022-5129)
97. Ferner RE. Neurofibromatosis 1 and neurofibromatosis 2: a twenty first century perspective. *Lancet Neurol.* 2007; 6(4):340-51 (ISSN: 1474-4422)
98. Estrella V, Habermacher S, Fernandez Bussy R. Neurofibromatosis. *Rev. Med. Rosario* 74:21-25, 2008.
99. Gustafson S ; Zbuk KM ; Scacheri C ; Eng C. Cowden syndrome. *Semin Oncol.* 2007; 34(5):428-34 (ISSN: 0093-7754)
100. Koksall Y ; Sahin M ; Koksall H ; Orhan D ; Unal E ; Alagoz E. Thyroid medullary carcinoma in a teenager with Cowden syndrome. *Laryngoscope.* 2007; 117(7):1180-2 (ISSN: 0023-852X)
101. Porter S, Cawson R, Scully C, et al. Multiple hamartoma syndrome presenting with oral lesions. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1996; 82: 295-301.
102. Cohen M. Perspectives on craniofacial asymmetry. VI. The hamartoses. *Int J Oral Maxillofac Surg* 1995; 24: 195-200.
103. Kuffer R, Rougier M, Laugier P et al. Cowden's disease. A report on two cases in Swiss families. *Rev Stomatol Chir Maxillofac* 1979; 80: 246-56.
104. Mallory SB. Cowden syndrome (multiple hamartoma syndrome). *Dermatol Clin* 1995; 13: 27-31
105. Gilbert Hd, Plezia RA, Pietruk T. Cowden's disease (multiple hamartoma syndrome). *J Oral Maxillofac Surg* 1985; 43: 457-60.

106. Fridlington J ; Weaver J ; Kelly B ; Kelly E. Secondary hypertrophic osteoarthropathy associated with solitary fibrous tumor of the lung. *J Am Acad Dermatol.* 2007; 57(5 Suppl):S106-10 (ISSN: 1097-6787)
107. Alcázar Lázaro V ; Fernández Francés J ; Jorge A. Small-cell bronchial carcinoma with secondary hypertrophic osteoarthropathy]. *Arch Bronconeumol.* 2000; 36(9):539-40 (ISSN: 0300-2896)
108. Jajic Z ; Grazio S ; Nemcic T ; Jajic I. Reactivation of primary hypertrophic osteoarthropathy by bronchogenic carcinoma. *Clin Exp Rheumatol.* 2001; 19(1):95-7 (ISSN: 0392-856X)
109. Rak J ; Yu JL ; Luyendyk J ; Maman. Oncogenes, trousseau syndrome, and cancer-related changes in the coagulome of mice and humans. *Cancer Res.* 2006; 66(22):10643-6 (ISSN: 0008-5472)
110. Varki A. Trousseau's syndrome: multiple definitions and multiple mechanisms. *Blood.* 2007; 110(6):1723-9 (ISSN: 0006-4971)
111. Jaffer AN ; Brodell RT. Exfoliative dermatitis. Erythroderma can be a sign of a significant underlying disorder. *Postgrad Med.* 2005; 117(1):49-51 (ISSN: 0032-5481)
112. Akhyani M ; Ghodsi ZS ; Toosi S ; Dabbaghian H. Erythroderma: a clinical study of 97 cases. *BMC Dermatol.* 2005; 5:5 (ISSN: 1471-5945)
113. Sigurdsson V, Steegmans PH y van Vloten WA. Erythroderma. *J Am Acad Dermatol* 1996; 35: 53-57.
114. Freedberg M, Eisen AZ, Wolf K y col. *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine.* Fifth Edition, McGraw-Hill. New York. Toronto. 1999.
115. Sigurdsson V, Steegmans P y van Vloten WA. The incidence of erythroderma: a survey among all dermatologists in The Netherlands. *J Am Acad Dermatol* 2001; 45: 675-678.
116. Sehgal VN y Srivastava G. Exfoliative dermatitis. *Dermatologica* 1986; 173: 278-284.
117. Gatti F, Villamil S y García N. Eritrodermias. Experiencia sobre 30 casos. *Arch Argent Dermat* 1981; XXXI: 69- 74.
118. Wilson HTH. Exfoliative dermatitis: its etiology and prognosis. *Arch Dermatol* 1954; 69: 577-588.
119. Jaime R, Lagodín C, Dahbar M y col. Eritrodermias. Estudio retrospectivo clínico-patológico de 45 casos. *Med Cut Iber Lat Am* 2005; 33(4): 159-165.
120. Botella-Estrada R, Sanmartín O y Oliver V. Erythroderma: a clinicopathological study of 56 cases. *Arch Dermatol* 1994; 130: 1503-1507.
121. Cöl M ; Cöl C ; Soran A ; Sayli BS ; Oztürk S. Arsenic-related Bowen's disease, palmar keratosis, and skin cancer. *Environ Health Perspect.* 1999; 107(8):687-9 (ISSN: 0091-6765)
122. Cabrera HN ; Gómez ML. Skin cancer induced by arsenic in the water. *J Cutan Med Surg.* 2003; 7(2):106-11 (ISSN: 1203-4754)
123. Kim HJ ; Min HG ; Lee ES. Bowen's diseases and basal cell carcinomas in a patient. *J Dermatol.* 1999; 26(10):695-7 (ISSN: 0385-2407)
124. Wong SS ; Tan KC ; Goh CL. Cutaneous manifestations of chronic arsenicism: review of seventeen cases. *J Am Acad Dermatol.* 1998; 38(2 Pt 1):179-85 (ISSN: 0190-9622).
125. Lilian Fossati. Enfermedad Celíaca y Piel. *Dermatología Argentina* 2008; 14(5): 355-361
126. Andrea Duchini, MD, John M Carethers, MD. Peutz-Jeghers Syndrome. *Medscape.* Jan 4, 2007

127. Dermatology Image Atlas. Bernard A. Cohen, MD, Christoph U. Lehmann, MD, DermAtlas, Johns Hopkins University; 2000-2009
128. Atlas Dermatología, Medicina. Dept. of Dermatology - University of Iowa College of Medicine.
129. Atlas virtual de Dermatología. Dr. Tiberio Rodríguez, Dr.Kenny De Gracia T. Facultad de Medicina, Universidad de Panamá.
130. Dermatology Information System. DermIS Atlas. A cooperation between the Dept. of Clinical Social Medicine (Univ. of Heidelberg) and the Dept. of Dermatology (Univ. of Erlangen)