



# ACTAS Derma-Sifiliográficas

Full English text available at  
[www.actasdermo.org](http://www.actasdermo.org)



## REVISIÓN

# Alertas cutáneas en malignidades sistémicas (parte 2)

M. Yuste Chaves\* y P. Unamuno Pérez

Servicio de Dermatología, Hospital Universitario de Salamanca, Salamanca, España

Recibido el 7 de mayo de 2012; aceptado el 7 de mayo de 2012

Disponible en Internet el 31 de agosto de 2012

### PALABRAS CLAVE

Alertas cutáneas;  
Neoplasia;  
Síndromes  
paraneoplásicos  
cutáneos

### KEYWORDS

Cutaneous  
manifestations;  
Neoplasm;  
Cutaneous  
paraneoplastic  
syndromes

**Resumen** La piel puede ser «clave» en el diagnóstico precoz de neoplasias sistémicas. En esta segunda parte se abordan una serie de dermatosis agrupadas por sus características morfológicas, muy diversas, que en un contexto apropiado contribuyen a desenmascarar procesos malignos. Se analizan las lesiones erosivas y ampollares, las pápulas y nódulos inflamatorios, la xerosis, ictiosis, dermatitis exfoliativa generalizada, síntomas como el prurito, alteraciones de la distribución del pelo, trastornos de la sudoración, tumores benignos que pueden formar parte de síndromes hereditarios en cuya evolución se puede desarrollar cáncer visceral. Por último se describen las lesiones ungueales y bucales en relación con malignidad sistémica.

En definitiva, se destaca la importancia de la piel en el estudio de las neoplasias sistémicas. © 2012 Elsevier España, S.L. y AEDV. Todos los derechos reservados.

### Cutaneous Manifestations of Systemic Malignancies: Part 2

**Abstract** The skin can be key to early diagnosis of systemic malignancies. In the second part of this review, we present various skin conditions that can, in certain contexts, reveal the presence of malignancy. The skin conditions are presented in groups based on a diverse range of morphological characteristics. Specifically, the following groups are analyzed: erosive and blistering lesions; inflammatory papules and nodules; xerosis, ichthyosis, and generalized exfoliative dermatitis; symptoms such as pruritus; abnormal hair distribution patterns; sweating disorders; benign tumors that can form part of hereditary syndromes associated with a risk of visceral cancer; and finally, oral and nail abnormalities.

This review highlights the importance of the skin in the study of systemic malignancies. © 2012 Elsevier España, S.L. and AEDV. All rights reserved.

## Introducción

La piel nunca debe ser ignorada en las enfermedades sistémicas, es quizás el órgano más accesible y su exploración no requiere técnicas agresivas.

En las neoplasias internas la piel puede ofrecer el primer síntoma guía en el 1% de los pacientes. Esto, junto a una

\* Autor para correspondencia.  
Correo electrónico: [manuelayuste@hotmail.com](mailto:manuelayuste@hotmail.com)  
(M. Yuste Chaves).

**Tabla 1** Signos cutáneos indicadores de posibles neoplasias internas

Eritema, edema facial y *flushing*  
 Hiperpigmentación  
 Lesiones anulares  
 Lesiones eritematoescamosas e hiperqueratósicas  
 Engrosamiento e induración cutánea  
 Lesiones vasculares  
 Lesiones erosivas y ampollares  
 Pápulas y nódulos inflamatorios  
 Xerosis, ictiosis, dermatitis exfoliativa (eritrodermia)  
 Prurito y prurigo  
 Hirsutismo e hipertriosis  
 Hiperhidrosis y anhidrosis  
 Tumores cutáneos  
 Alteraciones bucales  
 Alteraciones ungueales

historia clínica detallada, supone una importante alerta de la presencia de un tumor maligno.

Las manifestaciones cutáneas de malignidades internas se pueden producir por invasión directa de la piel por el tumor y por diseminación metastásica, pero existen mecanismos indirectos que inducen la aparición de signos y síntomas cutáneos no relacionados con el tumor primitivo. Algunos de ellos cursan de forma aislada, pero otros forman parte de síndromes paraneoplásicos complejos. Ambos son indicativos de la presencia de una neoplasia subyacente<sup>1-7</sup>.

Se continúa con la revisión de los signos y síntomas cutáneos que pueden conducir al diagnóstico de una malignidad subyacente, formen parte o no de los síndromes paraneoplásicos. Se enumeran una gran variedad de procesos, algunos de ellos definidos genuinamente como «paraneoplásicos clásicos» (se señalan con un asterisco [\*]), pero otros corresponden a un grupo amplio de dermatosis frecuentes observadas en el ámbito cotidiano, habitualmente no indicativas de malignidad, pero que en determinadas situaciones y con ciertas peculiaridades nos pueden alertar de la presencia de una neoplasia y requieren un alto grado de «sospecha clínica». Del clínico depende realizar pruebas complementarias para su estudio o mantener un seguimiento, sobre todo en aquellos en que la asociación a malignidad no tiene una frecuencia significativa o en algunas genodermatosis que en su evolución tienen mayor riesgo de desarrollar determinadas neoplasias. Se señalan con 2 asteriscos (\*\*) los procesos ocasionalmente asociados a una neoplasia interna y con 3 (\*\*\*) los excepcionalmente asociados a neoplasias internas.

Se optó por agrupar los signos y síntomas según su morfología clínica, enumerándolos de una forma aleatoria (tabla 1). En esta 2.ª parte se exponen las distintas entidades que se enumeran comenzando por el grupo de lesiones erosivas y ampollares.

### Lesiones erosivas y ampollares

La presencia de erosiones y ampollas en la piel y en las mucosas orientan a cuadros como el liquen plano, el eritema

**Tabla 2** Dermatitis con lesiones erosivas y ampollares y posible asociación a neoplasia interna

Pénfigo paraneoplásico\*  
 Otras enfermedades erosivo-ampollosas:  
 Penfigoide ampoloso\*\*\*  
 Penfigoide cicatricial\*\*\*  
 Dermatitis herpetiforme\*\*\*  
 Dermatitis ampollosa IgA lineal\*\*\*  
 Epidermólisis ampollosa adquirida\*\*\*  
 Pénfigo foliáceo\*\*\*  
 Eritema exudativo multiforme\*\*\*

\*Procesos genuinamente paraneoplásicos; \*\*\*procesos excepcionalmente asociados a neoplasia interna.

exudativo multiforme y las enfermedades ampollares autoinmunes. A veces se imbrican todo este tipo de lesiones en un mismo proceso, como ocurre en el pénfigo paraneoplásico<sup>8,9</sup>, en que la malignidad subyacente puede diagnosticarse tanto en niños<sup>10</sup> como en adultos (tabla 2).

### Pénfigo paraneoplásico (\*)

El pénfigo paraneoplásico posee unos rasgos peculiares que lo pueden diferenciar del pénfigo vulgar: la estomatitis es intensa, dolorosa y persistente, se afectan otras mucosas, puede acompañarse de una erupción cutánea polimorfa, vesiculosa y liquenoide que a veces remeda un eritema exudativo multiforme, una necrólisis epidérmica tóxica, una eritrodermia o un liquen plano. Las lesiones acrales con afectación palmoplantar y la paroniquia son frecuentes y poco evidentes en el pénfigo vulgar (figs. 1 y 2).

La biopsia cutánea muestra una dermatitis de interfase, vacuolización de la capa basal, queratinocitos necróticos,



**Figura 1** Pénfigo paraneoplásico (lesiones erosivas en la mucosa oral).



**Figura 2** Pénfigo paraneoplásico (lesiones liquenoides en las manos y distrofia ungueal).

hendiduras suprabasales y acantólisis. El componente inflamatorio liquenoide puede ser mayor que en el pénfigo convencional. La inmunofluorescencia directa detecta depósitos de IgG y C3 en los espacios intercelulares de la epidermis y en la unión dermoepidérmica, pero también un rasgo peculiar es que puede ser negativa<sup>11</sup>. En sangre periférica se identifican anticuerpos antiplaquina circulantes.

En dos tercios de los casos se diagnostica la neoplasia antes del comienzo del pénfigo, asociándose más frecuentemente a linfoma no Hodgkin, a leucemia linfocítica crónica y a enfermedad de Castleman, esta última más frecuente en niños. Con menor incidencia se asocian timoma, macroglobulinemia de Waldenström, adenocarcinoma de pulmón, linfoma folicular, sarcoma retroperitoneal y ocasionalmente carcinoma hepatocelular<sup>12</sup>.

En el tercio restante la neoplasia surge después del pénfigo, por lo que se aconseja investigarla en pacientes con lesiones mucosas persistentes refractarias al tratamiento. El fallo respiratorio por bronquiolitis obliterante es un evento común y terminal en estos pacientes, que pueden fallecer entre un mes y 2 años después del diagnóstico<sup>13,14</sup>.

Otras enfermedades ampollares autoinmunes que se enumeran a continuación son fuente de debate, en cuanto que suponen una alerta paraneoplásica, ya que puede tratarse de un evento casual puesto que su observación es poco significativa:

1. El pénfigoide ampolloso (\*\*\*) surge en edades avanzadas y la incidencia de neoplasias en estos pacientes no excede de la esperada en este grupo de edad, aunque se describen algunos casos más resistentes al tratamiento habitual acompañados de cáncer.
2. Se admite el carácter paraneoplásico en algunos casos de pénfigoide cicatricial (\*\*\*), concretamente en la variante con anticuerpos antiépiligrina positivos.
3. En la dermatitis herpetiforme (\*\*\*), frecuentemente asociada a enteropatía por intolerancia al gluten, es conocido el posible desarrollo de linfoma intestinal en aquellos pacientes que tienen enfermedad celiaca.

**Tabla 3** Dermatitis con pápulas y nódulos inflamatorios con posible asociación a neoplasias

Xantogranuloma necrobiótico**
Reticulohistiocitosis multicéntrica**
Síndrome de Sweet**
Pioderma gangrenoso**
Sarcoidosis cutánea***
Eritema nodoso***
Paniculitis necrotizante o necrosis grasa subcutánea**

\*\*Procesos ocasionalmente asociados a neoplasia interna;  
\*\*\*procesos excepcionalmente asociados a neoplasia interna.

4. La dermatitis ampollosa IgA lineal (\*\*\*) se ha descrito asociada a procesos linfoproliferativos y a carcinoma renal<sup>15-17</sup>.
5. La epidermólisis ampollosa adquirida (\*\*\*), caracterizada por anticuerpos anticólageno tipo VII, puede ser expresión de tumores linforreticulares u otros<sup>18</sup>.
6. De forma anecdótica se ha descrito un caso de pénfigo foliáceo (\*\*\*) asociado a linfoma no Hodgkin que respondió a tratamiento con rituximab<sup>19</sup>.
7. Al eritema exudativo multiforme (\*\*\*) también podría atribuírsele un carácter paraneoplásico cuando es persistente y atípico en asociación con carcinoma renal, adenocarcinoma gástrico y colangiocarcinoma extrahepático<sup>20</sup>.

## Dermatitis con pápulas y nódulos inflamatorios

En este apartado se comentan dermatosis en las que predomina la presencia de pápulas, placas y nódulos a veces acompañados de inflamación. Algunas de ellas, como el xantogranuloma necrobiótico, la reticulohistiocitosis multicéntrica o el síndrome de Sweet tienen un carácter paraneoplásico acentuado. Otras, como el eritema nodoso o las lesiones de sarcoidosis, poseen menor relevancia en este campo<sup>21,22</sup> (tabla 3).

### Xantogranuloma necrobiótico (\*\*)

Se caracteriza por placas múltiples amarillentas y nódulos subcutáneos distribuidos en la región periorbitaria, la cabeza, el cuello, las flexuras de las extremidades y el tronco. La ulceración y la cicatrización son frecuentes. En el 80% de los casos se asocia a gammapatía monoclonal benigna. Las asociaciones malignas incluyen procesos linfoproliferativos, mieloma, leucemia linfocítica crónica y linfoma de Hodgkin y no Hodgkin<sup>3,23</sup>.

### Reticulohistiocitosis multicéntrica (\*\*)

Se inicia con pápulas de pocos milímetros a 2 cm de diámetro, de coloración normal o sonrosadas, marronáceas, localizadas en el dorso de los dedos alrededor del pliegue ungual simulando un collar. La erupción puede extenderse a la región periorbitaria, los codos, las rodillas, los pies, los hombros, etc. Histológicamente se aprecia un infiltrado histiocitario con células gigantes multinucleadas

con citoplasma eosinófilo y aspecto vidrioso. Se acompaña de artropatía destructiva simétrica de manos y rodillas. El 20-25% de los pacientes afectados asocian malignidad hematológica, de mama, de estómago, de ovario y de cuello uterino<sup>3,23-26</sup>.

### Síndrome de Sweet o dermatosis neutrofílica aguda febril (\*\*)

Es un proceso de aparición aguda que se inicia con una erupción cutánea de distribución asimétrica localizada en la cara, las extremidades y la parte superior del tronco. Consta de múltiples pápulas, placas induradas y nódulos inflamatorios dolorosos de tonalidad eritematosa o purpúrica, habitualmente acompañados de fiebre, neutrofilia y repercusión sistémica.

En la biopsia cutánea se observa un denso infiltrado neutrofílico localizado en la dermis papilar con un grado variable de edema sin vasculitis.

En un 10-40% de casos se le considera asociado a malignidad, a la que precede o es concomitante con ella. Fundamentalmente se trata de una leucemia mieloide aguda y otros procesos hematológicos. En menor proporción se evidencian tumores sólidos (carcinoma genitourinario, de mama, de pulmón y gastrointestinal). También puede cursar sin procesos malignos (idiopático, infecciones, medicamentos, etc.), pero hay una serie de rasgos que inducen a buscar una neoplasia subyacente: se trata de pacientes tanto de edad avanzada como niños que no tienen leucocitosis ni neutrofilia, pero sí anemia y trombopenia concomitantes; generalmente no presentan fiebre y las lesiones son dolorosas y localizadas en la cabeza, el cuello y las extremidades superiores, que a menudo desarrollan vesiculación, pústulas, ampollas hemorrágicas o ulceración y suelen afectarse las mucosas (figs. 3 y 4)<sup>3,27-31</sup>.

Se sugiere que el *pioderma gangrenoso* y el síndrome de Sweet pueden formar parte del mismo espectro. De hecho el *pioderma gangrenoso atípico* (\*\*), encuadrable en las dermatosis neutrofílicas ulceradas, se asocia a malignidades hematológicas similares a las del síndrome de Sweet con mayor frecuencia que el *pioderma gangrenoso clásico*. Se caracteriza por lesiones superficiales ampollosas que evolucionan a la formación de úlceras, localizadas en la cabeza y en el cuello fundamentalmente, aunque no se excluyen otras localizaciones (fig. 5)<sup>2,3,21,29</sup>.

### Sarcoidosis cutánea (\*\*\*)

Se manifiesta de forma muy variada con pápulas, placas, nódulos, lupus pernio, induración de cicatrices, ulceración, alopecia, hipopigmentación, lesiones liquenoides, psoriasiformes y más raramente con distrofia ungueal o con aspecto de ictiosis. Su asociación a malignidad se atribuye al desequilibrio inmunitario. Los trastornos hematológicos son los más frecuentes, pero también se describen una gran variedad de tumores sólidos asociados<sup>22</sup>.

Con menor frecuencia, otras lesiones inflamatorias como las del *eritema nodoso* (\*\*\*), ponen de manifiesto la presencia de un linfoma de Hodgkin. Son lesiones atípicas, ya que persisten entre uno y 5 meses y no responden a los tratamientos habituales<sup>32</sup>.



Figuras 3 y 4 Síndrome de Sweet (lesiones hemorrágicas en las manos).

### Paniculitis necrotizante o necrosis grasa subcutánea (\*\*)

Esta entidad acompaña a procesos pancreáticos incluyendo carcinomas, por lo que también se denomina *paniculitis pancreática*. Se produce por la excesiva producción de lipasa pancreática que induce la necrosis grasa. Clínicamente se caracteriza por la presencia de placas dolorosas eritematosas localizadas en los glúteos y las regiones pretibiales, aunque pueden extenderse al tronco y a las extremidades superiores. Estas lesiones se ulceran, adquieren un aspecto abscesiforme y drenan al exterior un material marrónáceo que traduce la licuefacción de la grasa subcutánea. En ocasiones surgen otros síntomas como fiebre, artralgias y eosinofilia. Su presencia obliga a descartar un carcinoma acinar de células pancreáticas<sup>33</sup>.

### Xerosis, ictiosis, dermatitis exfoliativa (eritrodermia)

La sequedad cutánea es un signo frecuente, a veces constitucional o forma parte de una dermatitis atópica. En algunas ocasiones pone de manifiesto una malignidad subyacente (tabla 4).



**Figura 5** Pioderma gangrenoso superficial.

La xerosis o sequedad cutánea habitualmente se establece en personas de edad avanzada, en las extremidades inferiores en la zona pretibial y puede conducir en su grado extremo a un «eczema craquelé o eczema esteatósico» (\*\*). Pacientes con procesos endocrinos y malnutrición se afectan con facilidad.

En el contexto maligno se describe asociada a linfomas, adenocarcinoma gástrico, glucagonoma o adenocarcinoma de páncreas<sup>34</sup>. En pacientes en que el eczema craquelé es más evidente en el tronco y las raíces de los miembros, con un aspecto más inflamatorio y resistente al tratamiento tópico esteroideo, es conveniente explorar adenopatías, hepatoesplenomegalia, realizar una analítica, radiografía de tórax y ecografía abdominal para el despistaje neoplásico<sup>35,36</sup>.

Un grado más del eczema craquelé conduce a la «Ictiosis adquirida» (\*\*), que se presenta con pequeñas escamas romboidales blancas o marrónáceas localizadas en las superficies extensoras de las extremidades y en el tronco. Las palmas, las plantas y las flexuras permanecen respetadas (fig. 6). El linfoma de Hodgkin es la causa fundamental en el contexto de malignidad, pero también se asocian otros procesos linfoproliferativos (micosis fungoide, reticulolinfosarcoma, mieloma múltiple) y no linfoproliferativos (disgerminoma de

**Tabla 4** Procesos que cursan sequedad cutánea y posible asociación a neoplasias sistémicas

Eczema craquelé o eczema esteatósico***
Ictiosis adquirida**
Dermatitis exfoliativa generalizada/eritrodermia**

\*\*Procesos ocasionalmente asociados a neoplasia interna; \*\*\*procesos excepcionalmente asociados a neoplasia interna.



**Figura 6** Ictiosis adquirida.

ovario, leiomiomas, carcinoma de células transicionales del riñón, carcinoma hepatocelular, de mama, sarcoma de Kaposi). Una peculiaridad de la ictiosis adquirida es que suele seguir al diagnóstico del tumor en varias semanas o meses. Su patogenia se atribuye a una síntesis reducida de lípidos o a una respuesta inmune anómala<sup>3,37-39</sup>.

Por último, muchos pacientes desarrollan o comienzan con una «dermatitis exfoliativa generalizada» (\*\*) de aspecto eritrodérmico y con intensa descamación. Es frecuente la presencia de alopecia, distrofia ungueal, adenopatías generalizadas, hipotermia, hipoalbuminemia e insuficiencia cardíaca. La mayoría corresponden a la invasión directa de un linfoma cutáneo de células T. Más raramente se asocia a otros linfomas, leucemias y tumores sólidos<sup>32,40</sup>.

### Prurito y prurigo (\*\*)

El prurito es un síntoma muy frecuente en Dermatología atribuible a múltiples procesos. Cuando la secuencia de entidades benignas se descarta, es obligado investigar una neoplasia como causa de prurito generalizado. Puede ser un signo inespecífico de malignidad, su patogenia es compleja y se implica la producción de mediadores como la histamina y la serotonina por parte de ciertos tumores y la disregulación de las células T<sup>2,23</sup>.

El linfoma de Hodgkin es el más frecuentemente asociado a prurito generalizado, ya que este síntoma subjetivo surge en más del 25% de los pacientes y es refractario a los tratamientos habituales<sup>32</sup>. También puede ser expresión de cáncer de mama, de síndrome carcinoide, de linfoma cutáneo de células T, de carcinomas gastrointestinales y hepatocelulares<sup>41</sup>.

El prurito generalizado intenso es un síntoma que puede acabar evidenciándose con lesiones de rascado y pápulas excoriadas en zonas accesibles (lesiones de prurigo): tercio superior de la espalda, extremidades superiores e inferiores<sup>23,42</sup>.

Muy raramente el prurito localizado es síntoma de una malignidad subyacente. Un ejemplo es el prurito nasal asociado a tumor cerebral y supone un mal pronóstico<sup>2</sup>.

**Tabla 5** Alteraciones de la distribución del pelo con posible asociación a neoplasias sistémicas

Hirsutismo<sup>\*\*\*</sup>  
Hipertrichosis lanuginosa adquirida<sup>\*</sup>

<sup>\*</sup>Procesos genuinamente paraneoplásicos; <sup>\*\*\*</sup>procesos excepcionalmente asociados a neoplasia interna.

## Hirsutismo e hipertrichosis

La hipertrichosis es el crecimiento de pelo en una cantidad y grosor excesivo en cualquier parte del cuerpo, y el hirsutismo es el excesivo crecimiento de pelo y vello en la mujer con características y distribución masculina (tabla 5).

El hirsutismo (<sup>\*\*</sup>) puede ser un proceso idiopático, de causa suprarrenal o hipofisaria. Cuando el inicio es abrupto a veces sugiere un tumor productor de andrógenos, habitualmente ovárico, y se acompaña de alteraciones hormonales y otros signos de virilización<sup>7</sup>.

Un proceso típicamente paraneoplásico y poco frecuente es la hipertrichosis lanuginosa adquirida (<sup>\*</sup>), que se desarrolla de forma brusca con pelo fino, no pigmentado, tipo lanugo, inicialmente localizado en la cara (fig. 7), se extiende al tronco, axilas y extremidades respetando las palmas, las plantas y los genitales. En las mujeres no se acompaña de otros signos de virilización. Su carácter paraneoplásico es muy acentuado. Es más frecuente en mujeres que en varones. Pueden tener además glositis dolorosa, queilitis angular e hipertrofia papilar de la lengua.

En los varones se asocia a cáncer de pulmón seguido en frecuencia por el colorrectal. En las mujeres es más



**Figura 7** Hipertrichosis lanuginosa facial (cortesía del Dr. J. Sánchez Estella).

**Tabla 6** Procesos que cursan con alteraciones de la sudoración y posible asociación a neoplasias internas

Hiperhidrosis generalizada<sup>\*\*\*</sup>  
Síndrome de Frey<sup>\*\*\*</sup>  
Hiperhidrosis segmentaria (síndrome del Arlequín)<sup>\*\*\*</sup>  
Anhidrosis<sup>\*\*\*</sup>

<sup>\*\*\*</sup>Procesos excepcionalmente asociados a neoplasia interna.

frecuente el colorrectal, después el de pulmón y el de mama. Pero se han descrito otras asociaciones tumorales: en ovario, útero, vejiga, páncreas, riñón, linfomas y leucemias. Puede preceder o seguir al diagnóstico del tumor, pero habitualmente es un signo de mal pronóstico<sup>23,29,43,44</sup>.

## Hiperhidrosis y anhidrosis (<sup>\*\*\*</sup>)

La hiperhidrosis es un proceso de origen multifactorial y, aunque raramente, a veces subyace patología tumoral (tabla 6).

1. La hiperhidrosis generalizada se observa en el feocromocitoma, tumor carcinoide, linfoma de Hodgkin (sudoración nocturna) y tumores de la corteza cerebral.
2. La hiperhidrosis localizada craneofacial se produce en situaciones de estrés mínimo. Cuando es unilateral, afectando a una sola mejilla, desencadenada por la ingesta y acompañada de salivación se corresponde con el síndrome de Frey, producido por el daño de las fibras parasimpáticas del nervio auriculotemporal. Es la sudoración gustativa y surge en procesos parotídeos, a veces neoplásicos<sup>45,46</sup>.
3. La hiperhidrosis segmentaria se produce por neoplasias intratorácicas que alteran el tronco del simpático (linfomas, mesoteliomas, tumor de Pancoast, carcinoma de pulmón contralateral y neurinoma mediastínico superior<sup>47</sup>). Se trata del síndrome del Arlequín, caracterizado por *flushing* y sudoración unilateral inducido por el calor y el ejercicio. También hay casos idiopáticos.
4. La anhidrosis surge en tumores neurológicos que afectan al sistema nervioso central a nivel hipotalámico o de la médula espinal, o puede yuxtaponerse a la hiperhidrosis segmentaria.

## Tumores cutáneos

Ciertos tumores benignos y algunos malignos aisladamente no son indicativos de malignidad, pero con frecuencia forman parte de síndromes complejos, algunos de ellos genodermatosis, que en su curso evolutivo tienen mayor incidencia de neoplasias<sup>6</sup>. De su conocimiento depende el diagnóstico y, por tanto, el tratamiento precoz que permite prolongar la supervivencia de estos pacientes (tabla 7).

1. Las queratosis seborreicas son muy frecuentes en personas de edad avanzada, pero cuando surgen de forma brusca o sufren un aumento repentino en número y tamaño con prurito intenso se trata del signo de Leser-Trélat (<sup>\*\*</sup>). Su carácter paraneoplásico permanece en eterno debate, puesto que ambos procesos son

**Tabla 7** Tumores cutáneos con posible asociación a neoplasias internas

Queratosis seborreicas (signo de Leser-Trélat)**
Dermatitis eruptiva papulosa negra**
Papilomatosis florida cutánea*
Tumores sebáceos (síndrome de Muir Torre)**
Tricolemomas, lipomas, angiomas (síndrome de Cowden)**
Quistes epidérmicos (Síndrome de Gardner)**
Fibrofolículos y tricodiscomas (Síndrome de Birt-Hogg-Dubé)**
Leiomiomas (síndrome hereditario leiomiomatosis/cáncer renal)**
Nevus atípicos (síndrome familiar de nevus atípicos múltiples, cáncer pancreático y melanoma)**
Neuromas múltiples (síndrome de los neuromas mucosos múltiples)**
Neurofibromas (neurofibromatosis tipo I)**
Angiofibromas (esclerosis tuberosa)**
Carcinomas basocelulares (síndrome de Gorlin o síndrome de los nevus basocelulares múltiples)**

\*Procesos genuinamente paraneoplásicos; \*\*procesos ocasionalmente asociados a neoplasia interna.

relativamente comunes en este grupo de edad. Este signo se emparenta con la acantosis nigricans maligna, a la que a veces acompaña<sup>48</sup>. Las lesiones pueden adquirir una distribución en árbol de Navidad y localizarse con mayor frecuencia en la espalda. El prurito es un dato importante. Los tumores a los que se asocia son adenocarcinomas gastrointestinales y procesos linfoproliferativos, con menor frecuencia a carcinoma de pulmón, de vejiga, renal, de ovario y de mama<sup>3,23,31,49</sup>.

- Un proceso similar al anterior, descrito en la raza negra, lo constituye la dermatitis eruptiva papulosa negra (\*\*) que en alguna ocasión se ha visto asociada a malignidad<sup>50</sup>.
- La presencia de lesiones verrugosas múltiples distribuidas por el tronco, la cara y las extremidades, simulando verrugas víricas de crecimiento explosivo que confluyen y ocasionan a veces un aspecto grotesco al paciente, con deformidad de manos y pies, constituyen la papilomatosis florida cutánea (.). Es un proceso paraneoplásico que para algunos autores es una variante clínica de la acantosis nigricans maligna<sup>37</sup>. Se describe asociada a carcinoma gástrico, de mama, de pulmón y de ovario<sup>51-54</sup>.
- Los tumores múltiples de glándulas sebáceas (adenomas y carcinomas sebáceos) pueden formar parte del síndrome de Muir Torre (\*\*), se localizan en el tronco, son familiares y se asocian a carcinomas viscerales del tracto gastrointestinal. Por el contrario, cuando son solitarios y localizados en la cabeza y en el cuello no suelen implicar malignidad<sup>29</sup>.
- La coincidencia de tricolemomas, lipomas y angiomas sugiere el síndrome de Cowden (\*\*) (síndrome de hamartomas múltiples), proceso hereditario en que es posible el desarrollo de cáncer de mama, de tiroides, de endometrio, de pulmón y de colon<sup>29</sup>.

**Figura 8** Leiomiomas segmentarios en el hombro izquierdo.

- La asociación de quistes epidérmicos múltiples y grandes, fibromas, leiomiomas, tricoepiteliomas y neurofibromas forma parte del síndrome de Gardner (\*\*), proceso autosómico dominante que puede asociarse a cáncer de colon<sup>29</sup>.
- Fibrofolículos y tricodiscomas se observan en el síndrome de Birt-Hogg-Dubé (\*\*). Es un trastorno autosómico dominante en el que puede desarrollarse carcinoma de pulmón y renal<sup>29</sup>.
- Los leiomiomas múltiples distribuidos en banda o segmentarios (fig. 8) pueden asociarse a tumores renales y formar parte del síndrome hereditario leiomiomatosis/cáncer renal (\*\*)<sup>29</sup>.
- Poco conocido es el síndrome familiar de nevus atípicos múltiples y cáncer pancreático y melanoma (\*\*). Son familias con riesgo elevado de melanoma y cáncer pancreático<sup>29</sup>.
- En el síndrome de los neuromas mucosos múltiples (\*\*), o síndrome de neoplasias endocrinas múltiples, se aprecian neuromas múltiples en los labios, en la lengua, en la mucosa labial y en las encías. Es un proceso hereditario autosómico dominante en el que se desarrollan con mayor frecuencia carcinoma medular de tiroides y feocromocitoma<sup>29</sup>.
- La neurofibromatosis tipo I (enfermedad de Von Recklinghausen) (\*\*) es un síndrome neurocutáneo autosómico dominante que incluye moteado axilar e inguinal, manchas café con leche, neurofibromas y ocasionalmente neuromas plexiformes (fig. 9). Puede complicarse con degeneración maligna de los neuromas plexiformes. En su evolución pueden surgir neoplasias malignas como el tumor de Wilms, el rhabdomyosarcoma, el retinoblastoma, el melanoma, el leiomyosarcoma intestinal, el meduloblastoma y la leucemia. Cuando se desarrollan feocromocitomas son benignos en el 90% de los casos. Se describe también una incidencia precoz familiar de cáncer de mama y otras malignidades ginecológicas<sup>2,29</sup>.
- La esclerosis tuberosa (\*\*) es un trastorno genético autosómico dominante que condiciona la formación de hamartomas en la piel, el cerebro, el riñón y el corazón.



**Figura 9** Neurofibromatosis tipo I (neurofibroma plexiforme).

Las lesiones cutáneas son características: angiofibromas faciales (fig. 10), fibromas periungueales (tumores de Koenen) (fig. 11), placas chagrin y máculas hipopigmentadas lanceoladas. Los tumores malignos que tienen mayor incidencia en estos pacientes son en primer lugar los astrocitomas cerebrales, seguidos de los carcinomas renales de células claras<sup>2</sup>.

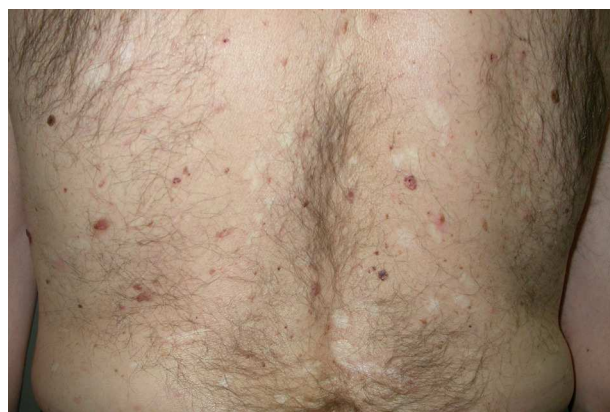
13. El síndrome de Gorlin o síndrome de los nevus basocelulares múltiples (\*\*) es un proceso autosómico dominante que implica la presencia de carcinomas basocelulares múltiples, quistes mandibulares, *pits* palmoplantares y anomalías óseas, entre otros (figs. 12 y 13). Estos pacientes también pueden desarrollar otras malignidades como meduloblastomas, oligodendrogliomas, fibrosarcoma de ovario, linfoma de Hodgkin y no Hodgkin<sup>2</sup>.



**Figura 10** Esclerosis tuberosa (angiofibromas faciales).



**Figura 11** Esclerosis tuberosa (tumor periungueal de Koenen).



**Figura 12** Síndrome de Gorlin (carcinomas basocelulares múltiples).

### Alteraciones bucales

En la boca se pueden observar múltiples manifestaciones en relación con varios de los signos paraneoplásicos que ya

**Tabla 8** Alteraciones bucales observadas en neoplasias internas

Macroglosia**
Glositis en hipertrichosis lanuginosa y ENM*
Lesiones erosivas del pénfigo PN*
Proliferaciones verrugosas y papilomatosis en la lengua y en los labios de ANM*
Leucoplasia***

\*Procesos genuinamente paraneoplásicos; \*\*procesos ocasionalmente asociados a neoplasia interna; \*\*\*procesos excepcionalmente asociados a neoplasia interna. ANM: acantosis nigricans maligna; ENM: eritema necrolítico migratorio; PN: pénfigo paraneoplásico.





Figura 13 Síndrome de Gorlin (*pits* palmares).



Figura 14 Síndrome de las uñas amarillas.

se han citado (tabla 8): la macroglosia (\*\*) con amiloidosis sistémica y mieloma; las glositis (\*) propias del eritema necrolítico migratorio y de la hipertrichosis lanuginosa; las lesiones erosivas del pénfigo paraneoplásico (\*); las proliferaciones verrugosas y papilomatosis en la lengua y en los labios (\*) en la acantosis nigricans maligna y papilomatosis florida cutánea<sup>51</sup>; y ulceraciones orales (\*\*) en el síndrome de Sweet<sup>55</sup>. La leucoplasia oral en la disqueratosis congénita<sup>56</sup> y en la paquioniquia congénita<sup>57</sup> se comentará en el apartado de «Alteraciones ungueales», que es el signo predominante en ambos procesos.

## Alteraciones ungueales

De forma aislada las alteraciones ungueales no suelen tener relevancia en las malignidades sistémicas, pero con frecuencia la distrofia de las uñas forma parte de otras entidades, algunas de ellas ya citadas con anterioridad (parte 1), como son la acroqueratosis paraneoplásica de Bazex (estriaciones horizontales o verticales, onicólisis y desestructuración total de la uña), la paquidermoperiostosis u osteopatía hipertrófica (acropaquia), el pénfigo paraneoplásico (paroniquia y distrofia ungueal tipo liquen), la esclerosis tuberosa (tumores de Koenen periungueales) y probablemente otros procesos en que la afectación ungueal surge de forma tardía (síndrome carcinoide, eritema *gyratum repens*, dermatitis exfoliativa generalizada, etc.).

Tabla 9 Alteraciones ungueales en neoplasias internas

Síndrome de las uñas amarillas** Disqueratosis congénita** Paquioniquia congénita**
---

\*\*Procesos ocasionalmente asociados a neoplasia interna.

Sin embargo, en algunos síndromes la distrofia ungueal constituye el signo fundamental. Se destacan los más relevantes en la tabla 9.

## Síndrome de las uñas amarillas (\*\*)

Es una rara entidad de etiología desconocida, aunque se sabe que la hipoplasia del sistema linfático desempeña un papel importante. En ocasiones es de carácter familiar. Se caracteriza por uñas de coloración amarillo-verdosa, muy curvadas, engrosadas con ausencia de cutícula y a veces con onicólisis (fig. 14). No es infrecuente que se detenga su crecimiento. Estas alteraciones ungueales pueden asociarse a un trastorno sistémico o cursar de forma aislada, pero conviene descartar procesos respiratorios, linfedema primario, enfermedades autoinmunes como la artritis reumatoide y tumores malignos como el cáncer de mama, linfomas, etc.<sup>58,59</sup>.

## Disqueratosis congénita (\*\*)

Es una enfermedad multisistémica recesiva ligada al cromosoma X. Desde el punto de vista cutáneo se caracteriza por la tríada de anomalías ungueales, hiperpigmentación reticulada y leucoplasia en cualquier mucosa, pero más frecuentemente en la oral.

Las alteraciones ungueales son precoces. Las uñas inicialmente son frágiles e irregulares, permanecen pequeñas y terminan siendo vestigios ungueales. Se afectan en principio las de las manos y con posterioridad las de los pies.

Estos pacientes tienen un alto riesgo de desarrollar anemia aplásica, síndrome mielodisplásico, leucemia y tumores sólidos. La leucoplasia facilita la mayor incidencia de carcinomas epidermoides en la boca, en el recto, en el cuello uterino, en la vagina, en el esófago y en la piel<sup>56</sup>.

## Paquioniquia congénita (\*\*)

Se trata de un grupo de displasias ectodérmicas de herencia autosómica dominante. Existen dos tipos fundamentales, la paquioniquia congénita (PC) tipo 1 corresponde al síndrome de Jadassohn-Lewandowsky y se acompaña de queratodermia palmoplantar, queratosis folicular de las rodillas y los codos y leucoqueratosis bucal que requiere estrecho seguimiento ante la posibilidad de desarrollo de carcinomas epidermoides. La PC tipo 2 (síndrome de Jakson-Lawler) cursa con esteatocitomas múltiples y quistes de pelo veloso, además de otras múltiples alteraciones.

Ambas se caracterizan por importante engrosamiento de las uñas secundario a una hiperqueratosis subungueal en la porción distal. Las uñas son de coloración amarillo-grisáceo con curvatura transversal marcada. La distrofia ungueal se desarrolla durante la infancia<sup>57</sup>.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## Bibliografía

- Brenner S, Tamir E, Maharshak N, Shapira J. Cutaneous manifestations of internal malignancies. *Clin Dermatol*. 2001;19:290-7.
- Kleyn CE, Lai-Cheong JE, Bell HK. Cutaneous manifestations of internal malignancy: diagnosis and management. *Am J Clin Dermatol*. 2006;7:71-84.
- Chung VQ, Sci M, Moschella SL, Zembowicz A, Liu V. Clinical and pathologic findings of paraneoplastic dermatoses. *J Am Acad Dermatol*. 2006;54:745-62.
- Unamuno P. Síndromes paraneoplásicos de expresión cutánea. En: Farreras-Rozman, editor. *Medicina Interna*. 16.ª ed. Madrid: Elsevier España, S.A.; 2008. p. 1366-9, Cap. 167.
- Buggiani G, Krysenka A, Grazzini M, Vašků V, Hercogová J, Lotti T. Paraneoplastic vasculitis and paraneoplastic vascular syndromes. *Dermatol Ther*. 2010;23:597-605.
- Abreu Velez AM, Howard MS. Diagnosis and treatment of cutaneous paraneoplastic disorders. *Dermatol Ther*. 2010;23:662-75.
- Jabbour SA. Skin manifestations of hormone-secreting tumors. *Dermatol Ther*. 2010;23:643-50.
- Nguyen VT, Ndoye A, Bassler KD, Shultz LD, Shields MC, Ruben BS, et al. Classification, Clinical Manifestations, and Immunopathological Mechanisms of the Epithelial Variant of Paraneoplastic Autoimmune Multiorgan Syndrome. A Reappraisal of Paraneoplastic Pemphigus. *Arch Dermatol*. 2001;137:193-206.
- Sehgal VN, Srivastav G. Paraneoplastic pemphigus/paraneoplastic autoimmune multiorgan syndrome. *Int J Dermatol*. 2009;48:162-9.
- Mimouni D, Anhalt GJ, Lazarova Z, Aho S, Kazerounian S, Kouba DJ, et al. Paraneoplastic pemphigus in children and adolescents. *Br J Dermatol*. 2002;147:725-32.
- Cummins DL, Mimouni D, Tzu J, Owens N, Anhalt GJ, Meyerle JH. Lichenoid paraneoplastic pemphigus in the absence of detectable antibodies. *J Am Acad Dermatol*. 2007;56:153-9.
- Yokokura H, Demitsu T, Kakurai M, Umemoto N, Azuma R, Yamada T, et al. Paraneoplastic pemphigus mimicking erosive mucosal lichen planus associated with primary hepatocellular carcinoma. *J Dermatol*. 2006;33:842-5.
- Zhu X, Zhang B. Paraneoplastic pemphigus. *J Dermatol*. 2007;34:503-11.
- Cervini AB, Tosi V, Kim SH, Bocian M, Chantada G, Nousari C, et al. Paraneoplastic pemphigus or paraneoplastic autoimmune multiorgan syndrome. Report of 2 cases in children and a review of the literature. *Actas Dermosifiliogr*. 2010;101:879-86.
- Van Der Waal RIF, Van de Scheur MR, Pas HH, Jonkman MF, Van Groenigen CJ, Nieboer C, et al. Linear IgA bullous dermatosis in a patient with renal cell carcinoma. *Br J Dermatol*. 2001;144:870-3.
- Benoit Corven C, Khalaf A, Courville L, Sibert L, Gobet F, Joly P. Renal chromophobe cell carcinoma and paraneoplastic linear IgA bullous dermatosis. *J Urol*. 2003;169:270-1.
- Gantzer A, Bouaziz JD, Valeyrie-Allanore L, Ingen-Housz-Oro S, Ortonne N, Bagot M. Acute linear IgA bullous dermatosis with circulating IgA monoclonal antibody associated with Hodgkin's disease. *Ann Dermatol Venereol*. 2010;137:819-20.
- Etienne A, Ruffieux P, Didierjean L, Saurat JH. Epydermolyse bulleuse acquise et cancer du col utérin metastatique. *Ann Dermatol Venereol*. 1998;125:321-3.
- Prodanovic EM, Korman NJ. A case of non-Hodgkin's lymphoma-associated pemphigus foliaceus and use of rituximab for treatment. *J Dermatol Treat*. 2008;19:1-3.
- Tzovaras V, Liberopoulos EN, Zioga A, Pavlidis N, Elisaf M. Persistent erythema multiforme in a patient with extrahepatic cholangiocarcinoma. *Oncology*. 2007;73:127-9.
- Alexandrescu DT, Riordan NH, Ichim TE, Kauffman CL, Kabigting F, Dutton CT, et al. On the missing link between inflammation and cancer. *Dermatol Online J*. 2011;17:10.
- Alexandrescu DT, Kauffman CL, Ichim TE, Riordan NH, Kabigting F, Dasanu CA. Cutaneous sarcoidosis and malignancy: An association between sarcoidosis with skin manifestations and systemic neoplasia. *Dermatol Online J*. 2011;17:2.
- Pipkin CA, Lio PA. Cutaneous manifestations of internal malignancies: an overview. *Dermatol Clin*. 2008;26:1-15.
- Kishikawa T, Miyashita T, Fujiwara E, Shimomura O, Yasuhi I, Niino D, et al. Multicentric reticulohistiocytosis associated with ovarian cancer. *Mod Rheumatol*. 2007;17:422-5.
- Nicol C, Quereux G, Renaut JJ, Renac F, Dreno B. Paraneoplastic multicentric reticulohistiocytosis. *Ann Dermatol Venereol*. 2011;138:405-8.
- Bayer-Garner IB, Smoller BR. The spectrum of cutaneous disease in multiple myeloma. *J Am Acad Dermatol*. 2003;48:497-507.
- Hospach T, von den Driesch P, Dannecker GE. Acute febrile neutrophilic dermatosis (Sweet's syndrome) in childhood and adolescence: two new patients and review of the literature on associated diseases. *Eur J Pediatr*. 2009;168:1-9.
- Yuste M, González-Morán A, Narváiz J, Cermeño F, Velasco R. Síndrome de Sweet asociado a adenocarcinoma gástrico. *Actas Dermosifiliogr*. 1989;80:205-8.
- Thiers BH, Sahn RE, Callen JP. Cutaneous manifestations of internal malignancy. *CA Cancer J Clin*. 2009;59:73-98.
- Colaco SM, Miller T, Ruben BS, Fogarty PF, Fox LP. IgM-lambda paraproteinemia with associated cutaneous lymphoplasmacytic infiltrate in a patient who meets diagnostic criteria for POEMS syndrome. *J Am Acad Dermatol*. 2008;58:671-5.
- Talsania N, Harwood CA, Piras D, Cerio R. Paraneoplastic Acanthosis Nigricans: The importance of exhaustive and repeated malignancy screening. *Dermatol Online J*. 2010;15:16-8.
- Rubenstein M, Duvic M. Cutaneous manifestations of Hodgkin's disease. *Int J Dermatol*. 2006;45:251-6.
- Lakhani A, Maas L. Necrotizing panniculitis: a skin condition associated with acinar cell carcinoma of the pancreas. *South Med J*. 2008;101:554-5.
- Kraigher O, Brenner S. Eczema craquelé with purpura: a sign of internal malignancy or malabsorption syndrome? *Cutis*. 2009;83:75-6.
- Sparsa A, Boulinguez S, Liozon E, Roux C, Peyrot I, Doffoel-Hantz V, et al. Predictive clinical features of eczema

- craquelé associated with internal malignancy. *Dermatology*. 2007;215:28–35.
36. Pierard GE, Quatresooz P. What do you mean by eczema craquelé? *Dermatology*. 2007;215:3–4.
  37. Moore RL, Devere TS. Epidermal manifestations of internal malignancy. *Dermatol Clin*. 2008;26:17–29.
  38. Ennibi K, Rabhi M, Al Bouzidi A, Bahrouch L, Boudlal M, Zinebi A, et al. Acquired ichthyosis revealing an Hodgkin's disease. *Rev Med Interne*. 2008;29:418–20.
  39. Berrady R, Baybay H, Khammar Z, Lahlou M, Lamchachti L, Gallouj S, et al. Acquired ichthyosis and haematological malignancies: five cases. *Ann Dermatol Venereol*. 2012;139:9–14.
  40. Andriamanantena D, Boye T, Gervaise A, Vieu C, Splingard B, Dot JM, et al. An unusual paraneoplastic manifestation in lung cancer: eosinophilic erythroderma. *Rev Pneumol Clin*. 2009;65:32–5.
  41. Yosipovitch G. Chronic pruritus: a paraneoplastic sign. *Dermatol Ther*. 2010;23:590–6.
  42. Dalle S, Merle P, Gouillat C, Thomas L. Hepatocellular carcinoma revealed by prurigo. *Ann Dermatol Venereol*. 2006;133:243–5.
  43. Sánchez-Estella J, Yuste M, Santos JC, Alonso MT. Hipertrichosis lanuginosa adquirida paraneoplásica. *Actas Dermosifilogr*. 2005;96:459–61.
  44. Vulink AJ, ten Bokkel Huinink D. Acquired hypertrichosis lanuginosa: a rare cutaneous paraneoplastic syndrome. *J Clin Oncol*. 2007;20:1625–6.
  45. Díez-Caballero N, Blanco G, Fournier D, Hernando F, Jarabo JR, López E. Alternativas actuales en el tratamiento de la hiperhidrosis. *Dermatología-Información y avances*. 2006 (mayo): 4–11.
  46. Callejas MA, Grimalt R. Hiperhidrosis. *Visión actual*. *Clin Dermatol*. 2009;9:8–19.
  47. Yuste M, Santos JC, Sánchez-Estella J, Alonso MT. Edema facial en Síndrome de Vena Cava superior: descripción de dos casos. *Med Cutan Iber Lat Am*. 2004;32:254–8.
  48. Kebria MM, Belinson J, Kim R, Mekhail TM. Malignant acanthosis nigricans, tripe palms and the sign of Leser-Trélat, a hint to the diagnosis of early stage ovarian cancer: A case report and review of the literature. *Gynecol Oncol*. 2006;101:353–5.
  49. Bursztejn AC, Doumat-Batch F, Granel-Brocard F, Perrin A, Cuny JF, Barbaud A, et al. Sézary syndrome and Leser-Trélat sign: a chance association? *Ann Dermatol Venereol*. 2008;135:287–90.
  50. Schwartzberg JB, Ricotti Jr CA, Ballard CJ, Nouri K. Eruptive dermatosis papulosa nigra as a possible sign of internal malignancy. *Int J Dermatol*. 2007;46:186–7.
  51. Janniger EJ, Schwartz RA. Florid cutaneous papillomatosis. *J Surg Oncol*. 2010;102:709–12.
  52. Singhi MK, Gupta LK, Bansal M, Jain V, Kachhawa D. Florid cutaneous papillomatosis with adenocarcinoma of stomach in a 35 year old male. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2005;71:195–6.
  53. Csete B, Moezzi M, Lengyel ZS, Hodosi B, Zombai E, Battyani Z. Florid Cutaneous papillomatosis leading to social exclusion. *Br J Dermatol*. 2005;153:664–99.
  54. Zustovich F, Lombardi G, Cartei G. Paraneoplastic diffuse cutaneous papillomatosis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2009;23:220–1.
  55. Woo VL, Abdelsayed R. Oral manifestations of internal malignancy and paraneoplastic syndromes. *Dent Clin North Am*. 2008;52:203–30.
  56. Walne AJ, Dokal I. Advances in the understanding of dyskeratosis congenita. *Br J Haematol*. 2009;145:164–72.
  57. Vucićević-Boras V, Kotrulja L, Cekić-Arambasin A, Pirkić A, Vucić M. Pachyonychia congenita. Case report. *Minerva Stomatol*. 2005;54:691–4.
  58. Ginarte M, Monteagudo B, Toribio J. Yellow nail syndrome and lung lymphoma. *Clin Exp Dermatol*. 2004;29:432–3.
  59. Morell L, Bassas-Vila J, Ferrándiz C. El síndrome de las uñas amarillas. *Piel*. 2010;25:504–6.