

Manifestaciones cutáneas de las neoplasias malignas

The cutaneous manifestations of internal malignancy

Karen Z. Zapata,¹ Ana Francisca Ramírez.²

1. Residente II de Dermatología, Universidad del Valle, Cali, Colombia.
2. Dermatóloga, Dermatología Oncológica, Hospital Universitario del Valle.

Resumen

Las manifestaciones cutáneas de los tumores malignos comprenden un grupo de enfermedades que pueden ser marcadores de la presencia de neoplasias ocultas y permitir su diagnóstico temprano. Su fisiopatología aún no ha sido bien esclarecida. Existen diversos grupos, algunos claramente asociados y otros en los que sólo hay una asociación estadística.

PALABRAS CLAVE: Neoplasia, manifestaciones cutáneas, diagnóstico.

Summary

Cutaneous manifestations of malignancy represent a group of disorders that can be signs of an internal neoplasm and, therefore, an early diagnosis can be made. Its physiopathology has not been yet established though there are many diseases that have a clear association.

KEY WORDS: Neoplasms, skin manifestations, diagnosis.

Correspondencia:

Ana Francisca Ramírez
Email: anafranciscar@gmail.com

Recibido: Mayo 6 de 2009.

Aceptado: Junio 2 de 2009.

No se reportan conflictos de intereses.

Introducción

La relación existente entre el estado global de salud de un paciente y la piel es compleja y dinámica. Los efectos locales de la variación en el suplemento nutricional, la irrigación, los procesos inflamatorios, el drenaje linfático, la producción de toxinas y el daño físico, pueden producir un gran número de alteraciones en la piel y sus anexos. Cada parámetro puede ser afectado por una enfermedad sistémica o por un proceso neoplásico.

Un síndrome paraneoplásico se define como una condición que se presenta asociada con un proceso neoplásico en cualquier área del cuerpo, pero que en sí no es maligna. Hay dos criterios esenciales. El primero consiste en que la dermatosis se debe desarrollar sólo después de la presentación de la tumoración maligna, a pesar de que algunos tumores pueden tener un curso asintomático. El segundo consiste en que tanto la dermatosis como el tumor maligno siguen un curso paralelo, en el cual la desaparición completa del cáncer da como resultado la desaparición de la dermatosis y la recurrencia del cáncer ocasiona reaparición de la dermatosis. Generalmente, el

inicio y el curso de la enfermedad se correlacionan cercanamente con el tumor maligno, como describió Curth en los criterios originales de síndromes paraneoplásicos (**TABLA 1**).¹

Los síndromes paraneoplásicos ocurren en 7% a 15% de los pacientes con cáncer, aproximadamente. Se pueden presentar como el signo inicial de una neoplasia desconocida, pueden preceder el diagnóstico de tumor maligno, ocurrir tardíamente en el curso de la enfermedad o constituir el primer signo de recurrencia.^{2,3}

Los trastornos paraneoplásicos son el resultado de la respuesta directa del tejido a un producto tumoral, o una forma indirecta, debido al efecto de la neoplasia en la piel. Entre los efectos directos podemos mencionar aquéllos relacionados con las paraproteinemias, así como las alteraciones hormonales y de citocinas que traen como consecuencia hipercalcemia y depósitos de calcio. Las causas indirectas incluyen tumores que ocasionan alteraciones funcionales orgánicas o destrucción secundaria que, posteriormente, dan como resultado alteraciones cutáneas (**TABLA 2**).⁴

POSTULADOS DE CURTH

Aparición concurrente	La neoplasia se descubre en el momento del diagnóstico o inmediatamente después de la dermatosis.
Curso paralelo	El tratamiento de la neoplasia maligna da como resultado la desaparición de la dermatosis y, de recurrir la neoplasia, la dermatosis reaparece.

TABLA 1. Criterios esenciales de enfermedades paraneoplásicas.

Claramente relacionadas con cáncer	Estadísticamente asociadas con cáncer
Acantosis nigricans	Dermatomiositis
Síndrome de Basex	Enfermedad de Paget extramamaria
Eritema gyratum repens	
Hipertricosis lanuginosa	
Síndrome de hormona adrenocorticotrópica ectópica	
Síndrome del glucagonoma	
Dermatosis neutrofílicas	
Enfermedad de Paget de la mama	
Pénfigo paraneoplásico	

TABLA 2. Dermatoses paraneoplásicas más frecuentes.

Manifestaciones epidérmicas de las neoplasias malignas

Entre las manifestaciones más frecuentes en este grupo encontramos: la acantosis nigricans maligna, el signo de Leser-Trélat, las palmas callosas, la ictiosis adquirida, las queratodermias palmo-plantares y el síndrome de Basex.

Acantosis nigricans maligna

Recientemente, la acantosis nigricans ha sido dividida en ocho subtipos: benigna, asociada a obesidad, asociada a diversos síndromes, maligna, acral, unilateral, inducida por medicamentos y la mixta. Aproximadamente, se han reportado 1.000 casos en la literatura mundial de acantosis nigricans maligna.⁵ Ocurre de igual forma en los dos sexos, sin predilección de raza, y no se conoce asociación familiar. Principalmente, afecta adultos alrededor de los 40 años, aunque se han reportado casos en niños.

Se presenta como placas simétricas hiperpigmentadas

con cantidad variable de hipertrofia epidérmica. Este proceso se inicia con un aumento progresivo de la pigmentación y avanza hacia una hipertrofia con acentuación de las líneas de disección. Aunque cualquier sitio puede verse afectado, los más frecuentemente involucrados son las flexuras y la región cervical posterior. Puede asociarse a prurito generalizado, presente en 41% de los individuos afectados.⁶

Cualquier superficie mucosa puede verse comprometida, incluso la cavidad oral, la región ocular, la mucosa genital y la perianal. La mucosa oral puede ser el único sitio afectado, presentación que se ha reportado en 35% de los pacientes.⁶ Las extremidades se encuentran comprometidas en la cuarta parte de los casos.

La acantosis nigricans maligna se asocia primariamente con adenocarcinomas de la cavidad abdominal (**FIGURA 1**). Curth, en su revisión de la literatura, reportó 70% de casos correspondientes a cánceres de origen gástrico.⁷ El resto de los casos incluía cánceres de útero, hígado, intestino, ovario, riñón, mama y pulmón, en su gran mayoría, adenocarcinomas. Encontramos un gran número de neoplasias con asociación menos frecuente como las de páncreas, vesícula biliar y glándulas suprarrenales, carcinoma epidermoide y sarcomas.⁸⁻¹⁰

PAPILOMATOSIS CUTÁNEA FLORIDA. Se refiere a la aparición brusca de múltiples papilomas de aspecto banal, localizados en zonas de roce, como el cuello, las axilas y las regiones alrededor de los orificios, que pueden indicar la presencia de un cáncer visceral (digestivo o pulmonar). Fue descrita por Pollitzer en 1891. Esta dermatosis, generalmente, está acompañada de acantosis nigricans y es más frecuente en hombres. Se postula que es secundaria a la producción de factores de crecimiento epidérmico por el tumor y no tiene relación con el virus del papiloma humano.^{8,9}

PALMAS CALLOSAS. El término “palmas callosas” fue usado por primera vez por un paciente de Breathnach y Wells.¹¹ Más tarde, fue reportado por Clarke¹² para describir una condición similar en un paciente con acantosis nigricans maligna y fue popularizado por Breathnach y Wells¹¹ en su descripción de cinco pacientes con la condición. Otros sinónimos que podemos encontrar en la literatura para este término son: acantosis palmaris, acantosis nigricans de las palmas, hiperqueratosis palmar, queratodermia palmar y paquidermatoglia.^{8,9}

Este hallazgo es raro, con menos de cien casos reportados en la literatura, y usualmente se presenta asociado con acantosis nigricans maligna. Afecta de forma más predominante a los hombres.

Clínicamente, las palmas callosas se presentan como una hipertrofia de las palmas y, frecuentemente, de la región plantar, con papillas que le dan un aspecto rugoso. Hay exageración de las líneas palmares; sin embargo, los



FIGURA 1. Acanthosis nigricans en paciente con carcinoma gástrico.

dermatoglifos pueden distorsionarse debido a la extensa hiperqueratosis. Esta alteración se diferencia de otras queratodermias, las cuales presentan hiperqueratosis más difusa sin presencia significativa de papilas.

Las palmas callosas se encuentran asociadas con una neoplasia en 90% de los casos.⁵ Principalmente, se encuentran asociadas a carcinomas pulmonares y gástricos; en cada uno ocurre en la cuarta parte de los casos. Si el paciente no presenta acantosis nigricans maligna asociada, el carcinoma pulmonar representa el 50% de los casos. Otros tumores asociados son del sistema genitourinario (cuello uterino, riñón, ovario, útero y próstata), de la mama y, en casos menos frecuentes, linfomas y tumores cerebrales, entre otros.

Signo de Leser-Trélat

El signo de Leser-Trélat es el aumento súbito en tamaño y número de las queratosis seborreicas que coincide con un tumor maligno interno.¹³ Su nombre se debe a Edmund Leser y Ulysse Trélat, dos cirujanos europeos quienes, de forma independiente, fueron los primeros en asociar en 1890 estas lesiones cutáneas a neoplasias internas.

Este signo es raro, con sólo 75 casos descritos en la literatura hasta 1994.¹⁴ Afecta, principalmente, individuos mayores, con una edad promedio de 61 años. No existe predominio de sexo ni de raza. Actualmente, existe una discusión importante sobre la validez de este signo. Tanto las queratosis seborreicas como los procesos neoplásicos son frecuentes en las personas de edad avanzada. Además, la definición de aparición súbita de queratosis seborreicas se interpreta de forma variable en la literatura. Finalmente, las queratosis seborreicas eruptivas múltiples pueden asociarse a otras enfermedades no neoplásicas, que incluyen VIH, trasplantes, acromegalía

y eritrodermia. A pesar de estas observaciones, algunos autores argumentan que puede ser útil como marcador de cáncer y que, en caso de presentarse, debe descartarse la presencia de neoplasias asociadas.

Se presenta como queratosis seborreicas múltiples, eruptivas, de predominio en el tronco y las extremidades. La erupción se ha descrito como en patrón de árbol de navidad. El prurito puede ser una característica prominente en 26% a 51% de los casos.^{13,15}

Aproximadamente, la mitad de los casos se asocian a adenocarcinomas, de los cuales, 32% son de origen gastrointestinal.¹⁵ Los trastornos linfoproliferativos constituyen el siguiente grupo más frecuente, los que se reportan en 21% de los casos.¹⁵

La etiología exacta de la acantosis nigricans maligna, del signo de Leser-Trélat y de las palmas callosas es desconocida, pero puede resultar de la liberación de productos tumorales que actúan sobre los receptores del factor de crecimiento epidérmico, los cuales se encuentran principalmente en la capa basal de los queratinocitos de la epidermis.

Los tumores pueden secretar factor transformador de crecimiento alfa, una proteína estructuralmente similar al factor de crecimiento epidérmico, que se une al receptor del factor de crecimiento epidérmico y estimula el crecimiento del queratinocito.¹⁶ El factor de crecimiento alfa también ha sido implicado, al igual que la hormona de crecimiento, como potencialmente responsable de las características clínicas de las palmas callosas y la acantosis nigricans en un paciente con mastocitosis sistémica.¹⁷

Queratodermia palmo-plantar

La queratodermia palmo-plantar es el engrosamiento de la piel en las palmas y en las plantas como resultado

de una alteración en la queratinización. Comprende un grupo de alteraciones que pueden ser hereditarias o adquiridas. Frecuentemente, se clasifican con base en sus hallazgos histopatológicos (como presencia de epidermólisis) y el tipo de compromiso (focal, difuso o punteado). Además, las queratodermias palmo-plantares pueden estar asociadas con otras alteraciones ectodérmicas, como cambios en el pelo, las uñas y los dientes.

Un gran número de neoplasias se ha asociado a diferentes tipos de queratodermias. Las palmas callosas se consideran como una queratodermia palmo-plantar adquirida y casi siempre se encuentra asociada a cáncer, usualmente de estómago o pulmón.

El prototipo de las queratodermias palmo-plantares hereditarias asociadas a cáncer, es el síndrome de Howel-Evans. En 1958, Howel-Evans y sus colegas¹⁸ fueron los primeros en reportar un aumento de la incidencia del carcinoma de esófago de células escamosas en dos familias en Inglaterra con un tipo autosómico dominante hereditario de queratodermia palmo-plantar, al que denominaron tylosis. Clínicamente, estos pacientes presentaban una hiperqueratosis focal, frecuentemente asociada con lesiones foliculares, como queratosis pilar o hiperqueratosis oral.

Otros investigadores han descrito aumento de la incidencia de carcinomas escamocelulares en los síndromes de queratodermias palmo-plantares difusas, como el síndrome de queratitis-ictiosis-sordera, el síndrome de Huriez y la "tilosis" hereditaria.

La mayoría de las queratodermias palmo-plantares son autosómicas dominantes. En el síndrome de Howel-Evans se ha relacionando la "tilosis" y el cáncer esofágico con el *locus 17q24*. Actualmente, el mecanismo de acción de este gen es desconocido; se ha establecido la hipótesis de que puede funcionar como un supresor tumoral.

Stevens y colaboradores¹⁹ reportaron una familia de cuatro generaciones con queratodermia palmo-plantar autosómica dominante de forma punteada, asociada con un incremento de neoplasias internas (23% de incidencia comparado con 2% en los individuos no afectados). Entre los casos de neoplasia, reportaron enfermedad de Hodgkin y cáncer de colon, de páncreas, de mama y de riñón.

Síndrome de Basex

La acroqueratosis paraneoplásica, o síndrome de Basex, es un proceso paraneoplásico en el que hay lesiones cutáneas psoriasiformes en las orejas, la nariz, las mejillas y en las partes distales de las extremidades, asociadas con cáncer, principalmente de origen gástrico o de las vías aéreas superiores.^{20,21} El síndrome de Basex puede emplearse para describir dos entidades diferentes: el síndrome paraneoplásico y una genodermatosis caracte-

rizada por atrofia dérmica folicular, hipotrichosis congénita y neoplasias múltiples de células basales.

Ocurre con predominio en hombres de edad media y se han reportado alrededor de 140 casos en la literatura.²² No se conoce predisposición genética, aunque en algunos casos se ha encontrado asociación con HLA-A2 y HLA-B8, lo cual sugiere una susceptibilidad genética.

Las lesiones cutáneas se presentan como placas eritemato-violáceas descamativas de aspecto psoriasiforme en la nariz, las hélices de las orejas y la parte distal de las extremidades. En los casos de enfermedad más avanzada, puede observarse compromiso de las rodillas y los codos. Las partes distales de las extremidades están involucrados frecuentemente, incluida la región plantar, la palmar y el dorso de las manos y los pies. Se observan placas hiperqueratósicas en las áreas de presión de las palmas y en las plantas. En los individuos de raza negra, las lesiones se pueden observar como máculas hiperpigmentadas. Las uñas pueden presentar distrofia con áreas de onicólisis vertical y horizontal.

Basex y Griffiths²⁰ describieron tres estadios de hallazgos clínicos relacionados con la neoplasia maligna. En el primer estadio, generalmente, el tumor es indetectable, aunque puede presentar metástasis. Aparecen placas descamativas en las orejas, la nariz y los dedos. La paroniquia y la distrofia ungular pueden estar presentes. En el segundo estadio, el cáncer presenta síntomas y los hallazgos cutáneos se extienden localmente, adquiriendo una coloración más violácea. Si el tumor permanece sin tratamiento, la erupción se continúa extendiendo y puede llegar a comprometer sitios nuevos en el tronco y las extremidades, lo cual constituye el último estadio.

Todos los casos reportados de síndrome de Bazex se han asociado a un proceso neoplásico.²³ Los hallazgos cutáneos preceden el diagnóstico de cáncer en un promedio de 11 meses, en dos tercios de los casos, aproximadamente. En una revisión, casi 80% de los tumores provenían del sistema digestivo superior y las vías aéreas superiores, y 64% eran escamocelulares. Vale la pena anotar que casi 50% de las neoplasias reportadas tenían metástasis a los ganglios cervicales.²⁴ Menos frecuentemente, se encuentran asociados el carcinoma de los conductos de mama, el colangiocarcinoma, el adenocarcinoma de colon y la enfermedad de Hodgkin. También, se ha descrito asociado a otros síndromes paraneoplásicos, como en la ictiosis adquirida.

La etiología se desconoce, pero se ha propuesto que puede estar involucrado un mecanismo inmunológico, en el que los anticuerpos dirigidos contra el tumor presentan reacción cruzada con antígenos en la epidermis o la membrana basal. Además, el tumor puede secretar factores de crecimiento, como el factor de crecimiento transformador alfa, que desencadena crecimiento y dife-

renciación epidérmica. Se ha sugerido la hipovitaminosis A como un mecanismo. También, puede existir una susceptibilidad genética debido a que, en varios casos, se ha encontrado una asociación con HLA-A3 y HLA-B8.

Ictiosis adquirida

La palabra ictiosis se origina del griego *ichthys* (ἰχθύς), se usa para describir escamas romboidales y puede ser adquirida o congénita. Las ictiosis adquiridas se presentan en adultos y se han asociado a un gran número de medicamentos y enfermedades sistémicas, que incluyen endocrinopatías, deficiencias nutricionales, infecciones y cáncer.

La asociación de ictiosis y cáncer fue descrita por primera vez por Ronchese²⁵, en un paciente con diagnóstico de enfermedad de Hodgkin, quien posteriormente presentó ictiosis. Desde este primer reporte, se ha encontrado un gran número de casos de ictiosis adquirida y cáncer. La incidencia de la enfermedad es desconocida. No hay reportes de predilección de raza o sexo.

La ictiosis se presenta como escamas pequeñas de coloración blanquecina a marrón, que se observan principalmente en la superficie extensora de las extremidades y el tronco.

La neoplasia que se asocia con mayor frecuencia con ictiosis es la enfermedad de Hodgkin. Se estima que puede ocurrir en 70% de los casos. También, se ha asociado a otros trastornos linfoproliferativos, como micosis fungoide, reticulolinfosarcoma y mieloma múltiple. Se ha asociado a otras neoplasias no linfoproliferativas, como el disgerminoma de ovario, el leiomiosarcoma, el carcinoma de células de transición del riñón y el carcinoma hepatocelular. Los cambios ictiosiformes se pueden observar varias semanas o meses después del diagnóstico de cáncer. Se puede presentar asociada con otros síndromes paraneoplásicos, como dermatomiositis, eritema giratum repens y el síndrome de Bazex.²⁶⁻²⁸

Manifestaciones en la dermis y en el tejido subcutáneo

Depósito paraneoplásico de calcio en la dermis y el tejido subcutáneo

La hipercalcemia es un signo de neoplasia muy conocido, usualmente relacionado con el carcinoma de células escamosas de esófago, el mieloma múltiple, el cáncer de mama, el linfoma y las metástasis osteolíticas.

Un subgrupo de pacientes con hipercalcemia paraneoplásica puede desarrollar calcificación metastásica que, usualmente, ocurre en el pulmón o el riñón. Raramente, la calcificación paraneoplásica se puede presentar como depósitos de calcio en la dermis y el tejido subcutáneo

o como calcifilia. Los procesos malignos asociados a hipercalcemia y calcificación presentan una patogenia variable, pero incluyen la producción tumoral de hormona paratiroides, el péptido relacionado con la hormona paratiroides, la vitamina D y varias citocinas, así como la regulación positiva del receptor activador del ligando del factor nuclear kB (receptor activator of nuclear factor kappa B ligand, RANKL) o la regulación negativa del antagonista de RANKL, conocido como la osteoprotegerina (OPG).²⁹

Infiltración paraneoplásica de neutrófilos en la dermis y el tejido subcutáneo

Dermatosis neutrofílica febril aguda (síndrome de Sweet)

Fue descrita en 1964 por Sweet.³⁰ Es un proceso inflamatorio reactivo que puede ser desencadenado por varios estímulos que incluyen la enfermedad intestinal inflamatoria, la artritis reumatoidea, la sarcoidosis, las reacciones secundarias a medicamentos y el cáncer. Se ha identificado una asociación paraneoplásica en 54% de los pacientes.³¹ Las enfermedades malignas hematológicas o premalignas (paraproteinemia) constituyen los procesos neoplásicos más frecuentes asociados al síndrome de Sweet (**FIGURA 2**). Las neoplasias malignas de órganos sólidos se identifican en menos de 10% de los casos.

Clásicamente, se observa edema, pápulas y placas pseudovesiculares eritematosas, que preferencialmente comprometen las extremidades, pero que pueden estar presentes en cualquier tejido mucocutáneo. Otros signos que podemos observar incluyen artritis, compromiso ocular y lesiones orales. Las variaciones clínicas del síndrome de Sweet incluyen la forma ampollar, la forma atípica y la variante subcutánea. Las variantes atípicas incluyen lesiones que se presentan en localizaciones atípicas y lesiones que tienden a desarrollar úlceras necróticas o demuestran una superposición clínica e histopatológica importante con el pioderma gangrenoso.

Comúnmente se presenta asociada con leucemia mielocítica aguda, síndromes mielodisplásicos, mieloma múltiple y linfomas. Otras asociaciones menos frecuentes se han observado en el caso de tumores sólidos, como cáncer procedente del sistema genitourinario, carcinoma embrionario de testículo y adenocarcinoma de mama, de próstata y de recto.

Pioderma gangrenoso

Desde la descripción de pioderma gangrenoso por Brunsting, Goeckerman y O'Leary en 1930,³² se han reportado numerosas enfermedades (inflamatorias y



FIGURA 2. Síndrome de Sweet localizado en el pene de un paciente con leucemia mieloide aguda. Se descartó infiltración leucémica.

neoplásicas) en asociación con esta dermatosis con neutrófilia. La paraproteinemia IgA es uno de los trastornos hematológicos más asociados a pioderma gangrenoso.

Típicamente, se inicia como una pústula violácea, de consistencia blanda, que rápidamente progresa hacia una úlcera supurativa, necrótica y dolorosa. El diagnóstico de pioderma gangrenoso es de exclusión y muchos trastornos pueden producir ulceraciones cutáneas similares. Se requieren investigaciones clínicas y de laboratorio apropiadas para descartar otras enfermedades. En los pacientes que presentan formas atípicas, aumenta la posibilidad de asociación con cáncer; por ejemplo, ampollas hemorrágicas y compromiso superficial y rápido de las extremidades superiores con cicatriz residual.

La neoplasia más frecuentemente asociada es de origen hematológico, como leucemia mieloide aguda, y en segundo lugar está el mieloma múltiple. La paraproteinemia Ig A se encuentra frecuentemente asociada, y aunque no constituye un proceso maligno *per se*, presenta un riesgo elevado de transformación maligna.

Eritema elevatum diutinum

Se define como una vasculitis crónica mediada por neutrófilos, la cual puede considerarse como parte de la familia de las dermatosis con neutrófilia. Fue descrita inicialmente por Hutchinson en 1888 y, posteriormente, por Bury, en 1889. El término eritema elevatum diutinum fue usado inicialmente por Radcliff-Crocker y Williams³³, quienes lo separaron en dos grupos: el tipo Bury, que tiende a ocurrir de forma más frecuente en mujeres jóvenes con enfermedad reumatológica de base, y el tipo Hutchinson, que se presenta en hombres de edad avanzada. Es una enfermedad rara, cuya incidencia se desconoce. Se presenta con predominio en hombres, entre la cuarta y la sexta décadas de la vida.

Los pacientes presentan pápulas, nódulos y placas múl-

tiples, persistentes, simétricas y de coloración eritemato-violácea, en la superficie extensora de las manos, codos, muñecas, tobillos, rodillas, tendón de Aquiles, dedos, pies, glúteos, cara, orejas, piernas y genitales. Sin embargo, usualmente el tronco está respetado en la mayoría de los casos. A medida que avanza la enfermedad, las lesiones pueden adquirir un color de xantomma.

Generalmente, se presenta asociado a linfoma de células B, leucemia linfocítica crónica, síndrome mielodisplásico y mieloma múltiple. La gammapatía monoclonal IgA representa la alteración más frecuentemente asociada.

Trastornos paraneoplásicos de la dermis y del tejido subcutáneo asociados a fibroblastos

Una gran variedad de enfermedades producen alteraciones de los fibroblastos (fibropatías), que traen como resultado hiperplasia del fibroblasto (fibrosis), excesivo depósito de colágeno (esclerosis), producción de mucina (mucinosis) o la combinación de estas alteraciones.

Escleromixedema

El liquen mixedematoso fue descrito por Montgomery y Underwood en 1953 y en el siguiente año, Gottron describió el escleromixedema.^{29,34} Constituye la forma generalizada de la mucinosis papular y, generalmente, se presenta en la cara, los brazos y las manos. El compromiso sistémico es frecuente y en la mayoría de los pacientes está asociado a gammapatía monoclonal de cadena ligera IgG.

Los pacientes pueden presentar pápulas liquenoides discretas o placas induradas confluyentes. Compromete la cara, el tronco y las extremidades, lo que puede de-

sencadenar desfiguración facial y disminución de la flexibilidad de las articulaciones comprometidas. Puede presentarse debilidad muscular, contracción de los flexores, enfermedad pulmonar restrictiva, compromiso del aparato respiratorio superior y del esófago, hipertensión pulmonar y alteraciones neurológicas en el curso de la enfermedad.

Se presenta asociada a gammaglobulina monoclonal (IgG k) en la mayoría de los casos. Entre las neoplasias asociadas podemos encontrar la macroglobulinemia de Waldenström, la leucemia, la enfermedad de Hodgkin y los linfomas.

Escleredema

Es un trastorno con esclerosis poco frecuente que Bushke^{29,35} describió originalmente en 1902. Se reconocen tres variantes clínicas: escleredema postinfectioso juvenil, escleredema del adulto asociado a diabetes mellitus y escleredema asociado a paraproteinemia. Se presenta un incremento de los depósitos de colágeno con un leve aumento de la mucina dérmica en las tres variantes. Su etiopatogenia no se encuentra esclarecida.

Los pacientes se presentan con edema indurado, firme, en la región del cuello, los hombros y la región de la columna dorsal. Se ha reportado compromiso del esófago, la médula ósea, los nervios, el hígado y las glándulas salivares. Los síntomas extracutáneos son poco usuales.

Se asocia principalmente a gammaglobulinas monoclonales, las cuales presentan riesgo moderado de transformación maligna.

Infiltrados paraneoplásicos de histiocitos en la dermis y el tejido subcutáneo

Reticulohistiocitosis multicéntrica (dermatoartritis lipoide)

Los reticulohistiocitomas pueden presentarse como lesiones solitarias o múltiples, como una condición sistémica (reticulohistiocitosis multicéntrica) o asociados a artritis destructiva y fiebre periódica. El curso natural de la enfermedad es la regresión espontánea después de años de actividad lítica en las articulaciones. Las mujeres se afectan tres veces más que los hombres y la edad promedio de inicio es a los 43 años.^{29,36}

Característicamente, se desarrollan pápulas y nódulos de color marrón rojizo-amarillento en la mucosa oral y en la cara. La artritis destructiva de las pequeñas articulaciones es frecuente pero, también, pueden comprometerse las articulaciones grandes de las extremidades y el esqueleto axial. Los órganos como el pulmón y el corazón, el sistema gastrointestinal, los tejidos blandos

profundos, los músculos o el hueso, pueden desarrollar infiltrados reticulohistocitarios.

Se observa una asociación paraneoplásica en 25% de los casos, que incluye leucemia y tumores sólidos (mama, cuello uterino, colon, pulmón, páncreas, estómago y piel).

Xantogranuloma necrobiótico

Kossard y Winkelmann³⁷ lo describieron como un infiltrado de histiocitos, que se presenta como pápulas induradas rojo-amarillentas, nódulos y placas que tienden a ulcerarse. La piel es el primer órgano comprometido, aunque pueden verse involucrados otros órganos. La región periorbitaria está afectada predominantemente.

En la mayoría de los pacientes se identifica una proteína monoclonal. Algunos desarrollan discrasias de células plasmáticas, linfomas o mielomas.

Xantoma plano normolipémico

Se caracteriza por presentar placas amarillentas de tamaño variable que presentan una predilección específica según el tipo de enfermedad asociada. Por ejemplo, el caso de disbetaipoproteinemía se relaciona con presentación palmar, y los xantomas planos difusos normolipémicos se asocian a gammaglobulinas monoclonales, mieloma, leucemia o linfoma. Cuando los xantomas difusos se presentan en las gammaglobulinas monoclonales, usualmente la proteína M es la inmunoglobulina G.

Los xantomas se producen como resultado de un complejo entre la paraproteína y la lipoproteína. Se observan lesiones maculares o placas de color amarillo a anaranjado, que se presentan en los párpados, el cuello y el tronco.

Todo paciente que presente estudios complementarios negativos, debe observarse para descartar la aparición a largo plazo de paraproteinemias que pueden evolucionar a mieloma múltiple. Otras neoplasias malignas asociadas son la leucemia y el linfoma.

Xantogranuloma

Estas lesiones son proliferaciones asintomáticas de histiocitos que se presentan como lesiones solitarias o múltiples, de color eritematoso o amarillento. Generalmente, su inicio es temprano y frecuentemente se les denomina "xantogranuloma juvenil". Las lesiones que se presentan en personas jóvenes tienden a desaparecer espontáneamente, mientras que en los adultos persisten.

Son lesiones papulares o nodulares en forma de domo, de color eritematoso a marrón, que se presentan con predominio en la piel de la cabeza y el cuello, las mucosas y la región ocular. Pueden presentarse lesiones viscerales en raras ocasiones. Los órganos más afectados son el cerebro, el hígado, el pulmón y el bazo. Las alteraciones

de lípidos no son más frecuentes en los pacientes con xantogranuloma.

La presencia de xantogranulomas en asociación con neurofibromatosis tipo I, aumenta el riesgo de desarrollar leucemia mielomonocítica juvenil de 20 a 30 veces. Sin embargo, la ausencia de neurofibromatosis no elimina el riesgo de leucemia.

Proliferaciones paraneoplásicas dérmicas y paniculares

Síndrome POEMS

En 1980, Bardwick y colaboradores³⁸ acuñaron el acrónimo POEMS (*polyneuropathy, organomegaly, endocrinopathy, monoclonal gammopathy, and skin changes*) para describir un síndrome multisistémico, paraneoplásico con características clínicas específicas. El acrónimo POEMS se refiere a polineuropatía simétrica progresiva sensorimotora, organomegalia (aumento de hígado, bazo y ganglios linfáticos), endocrinopatía (suprarrenal, gonadal, pancréatica, paratiroides, pituitaria, tiroidea), edema (ascitis, edema de miembros inferiores), gammaglobulina monoclonal (osteoesclerosis más frecuente que osteólisis e IgA más que IgG o IgM) y cambios cutáneos. Síndrome de Crow-Fukase, enfermedad de Takatsuki, síndrome de Shimpó y síndrome PEP, son otras denominaciones que recibe esta enfermedad.

Las manifestaciones cutáneas son múltiples. La hiperpigmentación difusa es el hallazgo cutáneo más sensible (presente en 71% a 93% de los pacientes), seguido por engrosamiento cutáneo tipo esclerodermia (56% a 94%) e hipertricosis (50% a 87%). El angiomata cutáneo que se presenta de una forma rápida y progresiva, es menos frecuente (26% a 32%).^{39,40}

Muchos reportes de síndrome POEMS se han asociado a hiperplasia linfoide angiofolicular (enfermedad de Castleman), aunque la distinción entre estas dos entidades frecuentemente es difícil y arbitraria. La enfermedad de Castleman se asocia más frecuentemente a gammaglobulina monoclonal y presenta alteraciones histológicas linfáticas características, a diferencia del síndrome de POEMS, que debe cumplir con las características antes mencionadas. Todavía algunos definen POEMS como una variante de mieloma osteoesclerótico acompañado de una polineuropatía desmielinizante.⁴¹⁻⁴³

Urticaria paraneoplásica o síndrome de Schnitzler

Es un trastorno poco frecuente, caracterizado por urticaria, fiebre recurrente, dolor óseo, artralgias, mialgias y paraproteinemia. La paraproteína está compuesta de IgM, que se piensa que forma complejos inmunes y activa

la cascada del complemento. Un pequeño porcentaje de los pacientes con este síndrome desarrollan alteraciones linfoproliferativas (linfoma linfoplasmocítico y macroglobulinemia de Waldenström).

Vasculitis paraneoplásica y alteraciones de oclusión de vasos

Crioglobulinemias

Las crioglobulinemias representan un grupo de trastornos caracterizados por la presencia de inmunoglobulina dentro del suero, que se precipita a temperaturas frías. Las crioglobulinemias en las que la crioproteína es una proteína monoclonal (tipo I y tipo II), deben considerarse enfermedades paraneoplásicas. La crioglobulina monoclonal se precipita dentro de la luz vascular y frecuentemente produce oclusión vascular e isquemia cutánea.²⁹ En estas enfermedades se observa mayor compromiso de las áreas distales (orejas, nariz, manos y pies), pero también, se puede presentar en las regiones proximales. La cianosis distal y los parches purpúricos son típicos de la crioglobulinemia tipo 1. Las crioglobulinemias mixtas (tipo II y III) se relacionan más con formación de complejos inmunes y activación del complemento, lo que resulta en púrpura palpable y vasculitis leucocitoclástica, histológicamente.

Pueden encontrarse relacionadas con linfoma, mieloma múltiple, leucemia linfoblástica y macroglobulinemia de Waldenström. La crioglobulinemia tipo III no se relaciona con neoplasias (TABLA 3).²⁹

Cambios ungulares	Cáncer asociado
Dedos en palillo de tambor	Cárcinoma broncogénico primario, mesotelioma, carcinoma gastrointestinal, metástasis pulmonares
Síndrome de uñas amarillas	Cáncer de mama, endometrio, vesícula, laringe y pulmón. Melanoma metastásico, sarcoma metastásico, enfermedad de Hodgkin, tumores carcinoides
Líneas de Mee	Enfermedad de Hodgkin, tumores carcinoides
Melanoniquia	Cáncer de mama, melanoma metastásico, síndrome de Peutz Jeghers
Paroniquia	Cárcinoma broncogénico, cáncer metastásico

TABLA 3. Alteraciones vasculares asociadas a neoplasia maligna. Modificado de: Hinds G, Thomas V. Dermatol Clin. 2008;26:59-68.

Enfermedades del colágeno

Dermatomiositis

La dermatomiositis, con miosis o sin ella, se ha reconocido como un síndrome paraneoplásico potencial, relacionado con cáncer en 15% a 34% de los casos.⁴⁴ Se presenta como una erupción descamativa eritematosa o violácea, que compromete las áreas expuestas a la luz de la cara, la V del cuello, los párpados superiores (eritema en heliotropo o signo de Gottron), con edema periorbitario o sin él, las superficies extensoras de los miembros superiores, así como lesiones papulares en las áreas interfalangicas de los dedos (pápulas de Gottron).

Se pueden presentar telangiectasias periungulares, con infartos de los pliegues ungulares o sin ellos. Además, el paciente puede manifestar astenia y debilidad proximal, y presentar elevación de las enzimas musculares. El cáncer de mama y del aparato genitourinario son los más frecuentes en mujeres. Los tumores de colon, recto, faringe, laringe y pulmón, son los más asociados en hombres.⁴⁵

Enfermedades ampollares

Pénfigo paraneoplásico

Es una rara entidad descrita por primera vez por Anhalt y colaboradores⁴⁴, asociada a trastornos linfoproliferativos, de células B casi exclusivamente. Los linfomas no Hodgkin son los más frecuentes, seguidos por leucemia linfocítica crónica, timomas y macroglobulinemia de Waldenström. Según Camisa y Helm⁴⁴, se requiere de la presencia de tres criterios mayores, como son erupción cutánea polimorfa, neoplasia interna concurrente y hallazgos específicos de inmunoprecipitación sérica, o, la presencia de dos criterios mayores y dos menores, entre los que se evidencie acantólisis en, al menos, un espécimen de biopsia, inmunofluorescencia directa positiva con depósitos intracelulares y en la membrana basal o inmunofluorescencia indirecta positiva en epitelio vesical de rata.

En la mayoría de los casos, el diagnóstico de cáncer ya se ha establecido al momento de la presentación del síndrome paraneoplásico, pero puede preceder el diagnóstico de tumores sólidos, como timomas y la enfermedad de Castleman. Todos los grupos de edad pueden afectarse, pero es más frecuente en los hombres de 45 a 70 años. Muchos de los pacientes se presentan con erosiones hemorrágicas intratables y dolorosas, que involucran la mucosa oral y los labios. La conjuntiva puede afectarse en dos terceras partes de los pacientes, así como el área perianal y genital, lo que dificulta la diferenciación del síndrome de Stevens-Johnson o la necrólisis epidérmica tóxica.

Las lesiones cutáneas pueden presentarse como eritema difuso, similar a erupción liquenoide plano en el tronco y las extremidades, similar a eritema multiforme, similar a enfermedad injerto contra huésped, lesiones ampollares sugestivas de penfigoide ampolloso o liquen plano penfigoide.⁴⁶

Cambios del pelo y las uñas asociados a neoplasia maligna

Los trastornos paraneoplásicos del pelo y las uñas constituyen un grupo de alteraciones temporales, no asociadas a trastornos genéticos ni de síndromes. Se han descrito cambios del pelo asociados a cáncer, pero la mayoría de los cambios en las uñas no son específicos. Se han propuesto diferentes teorías para explicar la asociación existente entre el cáncer y los cambios paraneoplásicos, pero no se ha identificado la causa (**TABLA 4**).⁴⁷

Hipertricosis lanuginosa adquirida

Es una condición paraneoplásica poco frecuente, caracterizada por el desarrollo de lanugo en la cara. Estos pelos delgados, no pigmentados, se desarrollan de forma predominante en la cara, la nariz y las orejas, pero pueden extenderse hacia el tronco, las axilas y las extremidades. Se han descrito menos de 60 casos en la literatura.^{47,48} El diagnóstico diferencial debe incluir hirsutismo e hipertricosis asociadas a medicamentos o enfermedades sistémicas. Se asocia frecuentemente con carcinoma de pulmón y colorrectal. También se ha descrito asociada a linfoma, leucemia y carcinoma de mama, riñón, páncreas, útero, ovario, vejiga y vesícula biliar. Puede aparecer, aproximadamente, dos años antes del diagnóstico de la neoplasia, y hasta cinco años después.

Alopecia areata

La alopecia areata usualmente es una enfermedad benigna que se presenta como áreas de alopecia bien definidas en

Alteración del pelo	Cáncer asociado
Hipertricosis lanuginosa adquirida	Pulmón, colon, recto, mama, páncreas, útero, ovario, vejiga y vesícula
Alopecia areata	Neoplasias malignas del sistema inmune: enfermedad de Hodgkin
Alopecia cicatricial	Mieloma múltiple, disrasia de células plasmáticas, plasmocitoma

TABLA 4. Alteraciones del pelo asociadas a cáncer.

Modificado de: Hinds G, Thomas V. Dermatol Clin. 2008;26:59-68.

cualquier área pilosa del cuerpo. Aunque la patogenia se encuentra poco esclarecida, las investigaciones inmuno-lógicas han demostrado disminución de la actividad de los linfocitos CD4+ y de los linfocitos reguladores.⁴⁹

Esta enfermedad se encuentra comúnmente asociada a fenómenos autoinmunes, que incluyen tiroiditis, vitíligo y lupus eritematoso sistémico. Además, se ha observado en pacientes con neoplasias del sistema inmune, particularmente, enfermedad de Hodgkin. El curso de la enfermedad sigue la evolución del proceso neoplásico. La alopecia areata que se presenta en pacientes con neoplasias hematológicas, puede ser un signo de recurrencia, por lo que debe valorarse completamente con biopsia y estudio de hematología, si está indicado.

Alopecia cicatrizal

La alopecia cicatrizal se ha reportado en pacientes con mieloma múltiple, amiloidosis asociada a mieloma múltiple y discrasias de células plasmáticas. Es el resultado del daño inflamatorio irreversible de las células progenitoras del folículo, lo que impide la reparación y regeneración del folículo. Clínicamente, se manifiesta como áreas brillantes, atróficas en el cuero cabelludo, sin evidencia del orificio folicular. Esta pérdida permanente de pelo

puede ser discreta o difusa, y puede comprometer hasta el área de la barba.

Esta enfermedad debe distinguirse de la alopecia neoplásica, una forma de alopecia cicatrizal que resulta de la invasión de la piel por un tumor metastásico, que ocasiona obliteración de los folículos pilosos.⁵⁰

Alteraciones ungulares paraneoplásicas

No hay signos ungulares patognomónicos de neoplasia interna. Sin embargo, varios factores estresantes, sistémicos y locales, pueden dar como resultado cambios en la uña que ayudan en el diagnóstico de la enfermedad de base (**TABLA 5**).

Dedos en palillo de tambor

Esta alteración se observa como un aumento de la curvatura de la placa ungual, secundaria al aumento de los tejidos blandos en el extremo del dedo. El ángulo entre el pliegue proximal y la placa ungual puede ser mayor de 180°. El aumento del tejido conjuntivo y el edema subungular son los responsables del engrosamiento del

Etiología	Alteración vascular	Cáncer asociado
Vasodilatación	Enrojecimiento	Tumor carcinoide Carcinoma medular de tiroides Mastocitosis sistémica Feocromocitoma Carcinoma de células renales Tumores pancreáticos Tumor de Pancoast Neurinoma del mediastino superior Mieloma (síndrome POEMS)
Vasodilatacion	Telangiectasias	Carcinoma de mama, carcinoma broncogénico, tumor carcinoide, adenocarcinoma del conducto hepático
Inflamación vascular	Vasculitis	Con mayor frecuencia, neoplasias hematológicas
Oclusión	Trousseau	Asociado a diferentes tumores malignos: páncreas, pulmón, próstata, estómago y colon
Oclusión	Enfermedad de Mondor	Carcinoma de mama
Oclusión	Trombosis venosa profunda	Neoplasias en estadios avanzados
Oclusión	Púrpuras	En la mayoría de los casos, neoplasias hematopoyéticas Púrpura trombocitopénica idiopática asociada a linfomas principalmente Púrpura trombocitopénica trombótica asociada a tumores gástricos y de mama, principalmente
Oclusión	Isquemia cutánea	Carcinoma de páncreas, estómago, intestino delgado, ovario, riñón, linfoma, leucemia. En el caso de crioglobulinemias, se asocia a mieloma múltiple y linfomas.

TABLA 5. Alteraciones ungulares asociadas a tumores malignos
Modificado de: El Tal A, Tannous Z. Dermatol Clin. 2008;26:45-57.

lecho ungular y, como consecuencia, de la proliferación perióstica.

Frecuentemente, se observa en casos de carcinoma broncogénico primario y mesotelioma. También, se ha asociado a tumores gastrointestinales y tumores pulmonares metastásicos.

Síndrome de uñas amarillas

Constituye un trastorno raro caracterizado por crecimiento lento, coloración amarillenta y engrosamiento de la placa ungular. En la mayoría de los casos compromete las veinte uñas, con exageración de la curvatura transversal y longitudinal de la placa ungular, y ausencia de cutículas y uñas. Existen casos congénitos y adquiridos, y estos últimos pueden estar relacionados con enfermedades sistémicas. Se han reportado varios casos asociados a carcinomas de mama, endometrio, vesícula, laringe y pulmón, melanoma metastásico, sarcoma metastásico, enfermedad de Hodgkin y micosis fungoide.

Alteraciones de la placa ungular

Los procesos que interfieren con la actividad de la matriz ungular dan como resultado anormalidades de la placa ungular. Entre estos cambios se encuentran las líneas de Mee y la melanoniquia.

Las líneas de Mee son bandas de leuconiquia transversal, únicas o múltiples, que usualmente son paralelas al contorno de la lúnula. Se han asociado a enfermedad de Hodgkin y tumores carcinoides. El desarrollo del pigmento melanina en la placa ungular se conoce como melanoniquia. Esta condición puede ser normal en individuos de raza negra, pero en algunos casos se ha relacionado con la presencia de tumores. La melanoniquia estriada se ha observado en casos de melanoma metastásico y cáncer de mama.²

Conclusiones

La identificación temprana de la neoplasia maligna y el manejo de las enfermedades sistémicas, constituye la base de la intervención precisa que puede contribuir a mejorar la morbilidad de la enfermedad. La mayoría de las manifestaciones cutáneas de los tumores malignos son inespecíficas; sin embargo, su identificación y valoración adecuadas pueden contribuir a la detección temprana del cáncer.

Agradecimientos

A Álvaro Acosta por las figuras.

Referencias

- Curth HO. Skin lesions and internal carcinoma. En: Andrade R, Gumpert SL, Popkin GL, Rees D, editors. *Cancer of the skin: biology-diagnosis-management*. Philadelphia: Saunders; 1976. p.1308-41. Incompleto
- Schwartz RA. Cutaneous markers of internal malignancy. En: Schwartz RA, editor. *Skin cancer recognition and management*. New York: Springer Verlag; 1988. p.194-225.
- Hall TC. Paraneoplastic syndromes: mechanism. *Semin Oncol*. 1997;24:269-76.
- Finn OJ. Molecular origins of cancer immunology. *N Engl J Med*. 2008;358:2704-15.
- Sedano HO, Gorlin RJ. Acanthosis nigricans. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. 1987;63:462-7.
- Brown J, Winkelmann RK. Acanthosis nigricans: a study of 90 cases. *Medicine*. 1968;47:33-51.
- Curth HO. Cancer associated with acanthosis nigricans. *Arch Surg*. 1943;47:517-52.
- Braverman IM. Skin manifestations of internal malignancy. *Clin Geriatr Med*. 2002;1:1-19.
- Pipkin CA, Lio PA. Cutaneous manifestations of internal malignancies: An overview. *Dermatol Clin*. 2008;26:1-15.
- Moore RL, Devere TS. Epidermal manifestations of internal malignancy. *Dermatol Clin*. 2008;26:17-29.
- Breathnach SM, Wells GC. Acanthosis palmaris: tripe palms. A distinctive pattern of palmar keratoderma frequently associated with internal malignancy. *Clin Exp Dermatol*. 1980;5:181-9.
- Clarke J. Malignant acanthosis nigricans. *Clin Exp Dermatol*. 1977;2:167-70.
- Dantzig PI. Sign of Leser-Trélat. *Arch Dermatol*. 1973;108:700-1.
- Yaniv R, Servadio Y, Feinstein A, Trau H. The sign of Leser-Trélat associated with transitional cell carcinoma of the urinary bladder - a case report and short review. *Clin Exp Dermatol*. 1994;19:142-5.
- Ellis DL, Yates RA. Sign of Leser-Trélat. *Clin Dermatol*. 1993;11:1-19.
- Ellis DL, Kafka SP, Chow JC, Nanney LB, Inman WH, McCadden ME, et al. Melanoma growth factors, acanthosis nigricans, the sign of Leser-Trélat and multiple acrochordons. A possible role for alpha growth factor in cutaneous paraneoplastic syndromes. *N Engl J Med*. 1987;317:1582-7.
- Chosidow O, Becherel PA, Piette JC, Arock M, Debré P, Frances C. Tripe palms associated with systemic mastocytosis: The role of transforming growth factor -alpha and efficacy of interferon-alpha. *Br J Dermatol*. 1998;138:698-703.
- Howell-Evans W, McConnell RB, Clarke CA, Sheppard PM. Carcinoma of the esophagus with keratosis palmaris et plantaris (tylosis): a study of two families. *Q J Med*. 1958;27:413-29.
- Stevens HP, Kelskill DP, Leigh IM, Ostlere LS, Macdermot KD, Rustin MH. Punctate palmoplantar keratoderma and

- malignancy in a four generation family. Br J Dermatol. 1996;134:720-6.
20. Basex A, Griffiths A. Acrokeratosis paraneoplastica- a new cutaneous marker of malignancy. Br J Dermatol. 1980;103:301-6.
 21. Gougerot H, Rupp C. Dermatose érythémato-squameuse avec hyperkératose palmo-plantaire, parestasies digitales et cancer de la langue latent. Contribution à l'étude des dermatoses monitrices de cancer. Paris Med. 1922;43:234-7.
 22. Karabulut AA, Ayse A, Sahin S, Sahin M, Eksioglu M, Üstün H. Paraneoplastic acrokeratosis of Bazex (Bazex's syndrome): report of a female case associated with cholangiocarcinoma and review of the published work. J Dermatol. 2006;33:850-4.
 23. Bologna JL, Brewer YP, Cooper DL. Bazex syndrome (acrokeratosis paraneoplastica). An analytic review. Medicine (Baltimore). 1991;70:269-80.
 24. Sarkar B, Knecht R, Sarkar C, Weidauer H. Bazex syndrome (acrokeratosis paraneoplastica). Eur Arch Otorhinolaryngol. 1998;255:205-10.
 25. Ronchese, F. Ichthyosiform atrophy of the skin in Hodgkin's disease. Arch Dermatol Syphilol. 1943;47:778-81.
 26. Sneddon IB. Adquired ichthyosis in Hodgkin's disease. Br Med J. 1955;26:763.
 27. Majekodumni AE, Femi-Pearse D. Ichthyosis: early manifestation of intestinal leiomyosarcoma. Br Med J. 1974;3:724.
 28. Santos-Juanes J, Palomo C, Galache C, Costas C, Curto JR, Sánchez del Río J, *et al*. Linfoma anaplásico de células grandes asociadas a ictiosis adquirida. Med Cutan Iber Lat Am. 2003;31:187-91.
 29. Weenig RH, Mehrany K. Dermal and pannicular manifestations of internal malignancy. Dermatol Clin. 2008;26:31-43.
 30. Sweet RD. An acute febrile neutrophilic dermatosis. Br J Dermatol. 1964;76:349-56.
 31. Fett DL, Gibson LE, Su WP. Sweet's syndrome: systemic signs and symptoms and associated disorders. Mayo Clin Proc. 1995;70:234-40.
 32. Brunsting LA, Goeckerman WH, O' Leary PA. Pyoderma (ecthyma) gangrenosum: clinical and experimental observation in five cases occurring in adults. Arch Dermatol. 1930;20:655-80.
 33. Gibson LE, El-Azhary R. Erythema elevatum diutinum. Clin Dermatol. 2000;18:295.
 34. Gottron HA. Skleromyxodem (eine eigenartige euscheinungsform von myxothesaurodermie). Arch Klin Exp Dermatol. 1954;199:71-9.
 35. Bushke A. Ueber Scleroedem. Berlin Klinische Wochenschrift. 1902;39:955-6.
 36. Barrow MV, Holubar K. Multicentric reticulohistiocytosis. A review of 33 patients. Medicine (Baltimore). 1969;48:287-305.
 37. Kossard S, Winkelmann RK. Necrobiotic xanthogranuloma. Arch Dermatol. 1992;128:94-100.
 38. Bardwick PA, Zvaifler NJ, Gill GN, Newman D, Greenway DL, Resnick DL. Plasma cell dyscrasia with polyneuropathy, organomegaly, endocrinopathy, M protein and skin changes: the POEMS syndrome. Report on two cases and a review of the literature. Medicine (Baltimore). 1980;59:311-22.
 39. Soubrier MJ, Jean-Jacques D, Sauvezie BJM. POEMS syndrome: a study of 25 cases and review of the literature. Am J Med. 1994;97:543-53.
 40. Zea-Mendoza A, Alonso-Ruiz A, García-Vadillo A, *et al*. POEMS syndrome with neuroarthropathy and nodular regenerative hyperplasia of the liver. Arthritis Rheum. 1984; 27:1053-7.
 41. El Tal AK, Tannous Z. Cutaneous vascular disorders associated with internal malignancy. Dermatol Clin. 2008;26:45-57.
 42. Tang L, His M, Rye S, Minauchi Y. Syndrome of polyneuropathy, skin hyperpigmentation, edema and hepatosplenomegaly. Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry. 1983; 46: 1108-14.
 43. El Tal AK, Tannous Z. Cutaneous vascular disorders associated with internal malignancy. Dermatol Clin. 2008;26:45-57.
 44. Thomas I, Schwartz R. Cutaneous paraneoplastic syndromes: uncommon presentations. Clin Dermatol. 2005;23:593-600.
 45. Tan E, Tan S, RCPath D, Ng SK. Cutaneous mucinosis in dermatomyositis associated with a malignant tumor. J Am Acad Dermatol. 2003;48:S41-2.
 46. Ahmed AR, Avram MM, Duncan LM. A 79 year old woman with gastric lymphoma and erosive and cutaneous lesions. N Engl J Med. 2003;349:382-91.
 47. Hinds G, Thomas V. Malignancy and cancer treatment-related hair and nail changes. Dermatol Clin. 2008;26:59-68.
 48. Vulink AJ, Bokkel DT, Huimink D. Acquired hypertrichosis lanuginosa: a rare cutaneous paraneoplastic syndrome. J Clin Oncol. 2007;25:1625-6.
 49. Mlczoich L, Attarbaschi A, Dworzak M, Gadner H, Mann G. Alopecia areata and multifocal bone involvement in a young adult with Hodgkin's disease. Leuk Lymphoma. 2005;46: 623-7.
 50. Crotty K, McCarthy W, Quinn M, McCarthy S. Alopecia neoplastica caused by desmoplastic melanoma. Aust J Dermatol. 2003; 44: 295-8.