Marcadores cutáneos paraneoplásicos

Paraneoplastic cutaneous markers

Rubén García-Castro^{1*}, Ana V. Martín-Corral², Manuela Yuste-Chaves¹ y Marta González-de Arriba¹

¹Servicio de Dermatología Venereología; ²Escuela de Medicina. Universidad de Salamanca, Salamanca, España

Resumen

La piel puede ser el primer indicador de un proceso maligno. Es el órgano más visible del cuerpo humano, y su exploración, tan accesible, nos permite recabar información sobre el paciente sin necesidad de técnicas agresivas. En un 1% de las neoplasias malignas internas, la piel puede proporcionar la primera pista que conduzca a su diagnóstico. Esto se debe a la existencia de marcadores cutáneos paraneoplásicos, que serán objeto de esta revisión bibliográfica. Los marcadores cutáneos paraneoplásicos son numerosos y muy diversos, pero saber identificarlos correctamente y enlazarlos con otros síntomas que presente el paciente nos permitirán asociarlos con el proceso neoplásico subyacente para solicitar las pruebas diagnósticas oportunas. Las manifestaciones cutáneas paraneoplásicas suelen evolucionar paralelamente a la neoplasia que las causa, sirviendo también de alerta ante recaídas o ante el fracaso del tratamiento. Cada año se publican nuevos casos de alteraciones cutáneas ligadas a un proceso neoplásico concreto, algunas descritas por primera vez. Debemos continuar actualizando nuestros conocimientos en este campo y mantenernos vigilantes ante nuevas entidades y relaciones.

Palabras clave: Piel. Paraneoplásico. Marcador. Diagnóstico.

Abstract

The skin can be the first organ to show signs of a malignant process. It is most visible, and its examination is easily accessible and allows us to collect information about the patient without the need for aggressive techniques. In 1% of internal malignancies, the skin may provide the first clue to diagnosis. This is due to the existence of paraneoplastic skin markers, which will be the subject of this literature review. Paraneoplastic skin markers are numerous and very diverse, but knowing how to correctly identify them and link them with other symptoms that the patient presents will allow us to associate them with the underlying neoplastic process. Consequently, we may request the appropriate diagnostic tests. Paraneoplastic cutaneous manifestations usually evolve in parallel with the causing neoplasm, also serving as an alert of relapses or treatment failure. Every year new cases of skin alterations linked to a specific neoplastic process are published, some even reported for the first time. It is our due to update our knowledge in this field and remain vigilant for both new entities and relationships.

Key words: Cutaneous. Paraneoplastic. Marker. Diagnosis.

Correspondencia:

*Rubén García-Castro

E-mail: rgarciacastro@saludcastillayleon.es

Fecha de recepción: 29-05-2020

Fecha de aceptación: 24-08-2020

DOI: 10.24875/MCUT.20000007

Disponible en internet: 14-12-2020

Med Cutan Iber Lat Am. 2020;48(2):119-129

www.MedicinaCutaneaLA.com

0210-5187/© 2020 Colegio Ibero Latinoamericano de Dermatología A.C. (CILAD). Publicado por Permanyer. Este es un artículo open access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

Los síndromes paraneoplásicos se definen como el conjunto de signos o síntomas que preceden, acompañan o siguen a un proceso maligno, en ausencia de células neoplásicas específicas del propio tumor. El término paraneoplásico proviene del griego: *para*, junto a; *neo*, nuevo; *plasis*, formación¹.

En los síndromes paraneoplásicos se refleja una interacción entre las células tumorales de la neoplasia subyacente y el huésped, pero su naturaleza en sí misma no es cancerígena, ya que en el estudio histológico no se evidencia malignidad. Se han postulado diversas hipótesis sobre su etiología: secreción de sustancias bioactivas (hormonas, péptidos, citocinas, inmunocomplejos, factores de crecimiento) por el tumor o como respuesta a él, reactividad cruzada por anticuerpos contra el tumor y otros procesos autoinmunes².

Los síndromes paraneoplásicos pueden afectar a cualquier órgano o tejido, siendo los más habituales los síndromes neurológicos, los endocrinos y los dermatológicos.

En 1865, el médico internista Armand Trousseau describió la relación entre la tromboflebitis migratoria, hipercoagulabilidad y una neoplasia oculta. Este hallazgo, que pasó a la historia con el nombre de síndrome de Trousseau o signo de malignidad de Trousseau, también advirtió al médico de su propia enfermedad. Trousseau murió en 1867, debido a un cáncer de páncreas³.

Un año después, en Austria, el dermatólogo Ferdinand von Hebra indicó que una hiperpigmentación de la piel podría deberse a un cáncer ginecológico⁴. En 1890 Pollitzer y Janovsky describieron independientemente la acantosis *nigricans* asociada con una neoplasia, normalmente abdominal⁵.

Distintos casos aislados se describieron a lo largo de las siguientes décadas, hasta que, en 1976, Hellen Ollendorff Curth enunció sus postulados (Criterios de Curth) para el diagnóstico de una dermatosis de naturaleza paraneoplásica⁶. Sin embargo, no deben cumplirse todos los criterios para poder establecer una relación entre una dermatosis y una neoplasia maligna, tan solo los dos criterios mayores (Tabla 1)^{7,8}.

Los síndromes paraneoplásicos cutáneos se presentan como cambios inflamatorios, inmunológicos, proliferativos y metabólicos de la piel por acción indirecta del tumor. Ninguno es exclusivo de una neoplasia en concreto. Son amplios y muy variados, y aunque existen síndromes cutáneos paraneoplásicos clásicos, también hay otras manifestaciones cutáneas no

Tabla 1. Criterios de Curth

Criterios de Curth
<p>Criterios mayores</p> <p>a) Comienzo simultáneo (o próximo en el tiempo) de la dermatosis y el tumor.</p> <p>b) Curso paralelo de ambas enfermedades.</p>
<p>Criterios menores</p> <p>a) La dermatosis no forma parte de un síndrome genético.</p> <p>b) Hay un tumor específico para una determinada dermatosis.</p> <p>c) La dermatosis no es común en la población (la alta prevalencia de un proceso hace que aumente su probabilidad de convivir con una neoplasia aunque no haya relación causal entre ambas).</p> <p>d) Hay una asociación significativa entre la dermatosis y la neoplasia.</p>

estrictamente paraneoplásicas que en determinados contextos pueden alertar de una neoplasia sistémica existente o futura.

Marcadores paraneoplásicos cutáneos

Procesos descamativos e hiperqueratósicos

- **Acantosis *nigricans***
- **Signo de Leser-Trelát**
- **Acroqueratosis paraneoplásica de Bazex**
- **Queratoderma palmoplantar adquirida**

La **acantosis *nigricans*** maligna se manifiesta por hiperpigmentación de los grandes pliegues cutáneos (axilas, cuello, ingles) que van adquiriendo un aspecto aterciopelado (Fig. 1A), con la aparición posterior de lesiones pediculadas y verrugosas. Pueden surgir alteraciones en la mucosa oral y los labios, las areolas mamarias y áreas de roce. La acantosis *nigricans* maligna se desarrolla más rápidamente que la benigna, siendo esta última propia de las enfermedades que cursan con resistencia a la insulina (diabetes *mellitus*, obesidad, ovario poliquístico) y de la niñez o adolescencia. La maligna se asocia comúnmente a una neoplasia gastrointestinal, con frecuencia el adenocarcinoma gástrico^{8,9}. En un 15-20% precede a su diagnóstico.

El **signo de Leser-Trelát** consiste en el desarrollo de múltiples queratosis seborreicas, que surgen de forma rápida con prurito intenso y una distribución en árbol de Navidad (Fig. 1B). Las queratosis seborreicas son muy frecuentes en edades avanzadas, pero el carácter agudo del signo de Leser-Trelát y su distribución orientan a descartar una malignidad subyacente. En algunos casos convive con la acantosis *nigricans* maligna⁹, en cuyo caso la

Figura 1. A: acantosis *nigricans*. B: signo de Leser-Trélat. C y E: queratodermia palmoplantar en síndrome de Bazex. D: distrofia ungueal en síndrome de Bazex.

probabilidad de encontrar una neoplasia subyacente aumenta¹⁰. Se asocia a neoplasias gastrointestinales (adenocarcinoma gástrico), así como cáncer de mama.

La **acroqueratosis paraneoplásica de Bazex** es un trastorno caracterizado por la aparición de lesiones psoriasiformes en las manos, pies, codos, rodillas, nariz y orejas. En fases avanzadas, los pacientes desarrollan queratodermia palmoplantar (Fig. 1C) y distrofia ungueal (Fig. 1D). Se relaciona con neoplasias de las vías aerodigestivas altas y tumores hematológicos¹¹.

La **queratodermia palmoplantar adquirida** (Fig. 1E) se observa en variados procesos cutáneos como eczema, psoriasis, climaterio. Su aparición repentina sin otros estigmas cutáneos orienta a su carácter paraneoplásico, más frecuentemente en casos de cáncer de pulmón, esófago, mama. Es un signo de mal pronóstico¹².

Procesos autoinmunes e inflamatorios

- **Dermatomiositis**
- **Esclerosis sistémica o esclerodermia**
- **Lupus eritematoso subagudo**
- **Pénfigo**
- **Penfigoide ampolloso**

Figura 2. A: pápulas de Gottron. B: lupus cutáneo subagudo. C: púrpura palpable (vasculitis). D: síndrome de Sweet. E: pioderma gangrenoso.

- **Vasculitis**
- **Síndrome de Sweet**
- **Pioderma gangrenoso**
- **Dermatosis pustolosa subcorneal o enfermedad de Sneddon-Wilkinson**
- **Paniculitis**

La **dermatomiositis** es un proceso paraneoplásico clásico (15-50% se asocia a malignidad). Cursa con o sin debilidad muscular proximal y lesiones cutáneas eritematovioláceas y descamativas en zonas fotoexpuestas de la cara, V del escote y superficies extensoras de las extremidades. Son característicos el eritema periorcular en heliotropo y las pápulas de Gottron (Fig. 2A)¹³. Se relaciona sobre todo con distintas neoplasias de mama y pulmón, y puede aparecer hasta un año antes del diagnóstico de cáncer, por tanto, se requiere seguimiento durante varios años de estos pacientes¹⁴.

La **esclerosis sistémica o esclerodermia** es un trastorno inflamatorio autoinmune crónico del tejido conectivo que incluye vasculopatías y fibrosis, y que puede verse como síndrome paraneoplásico en neoplasias de mama, pulmonares y hematológicas. Se han descrito casos en tumores suprarrenales, que segregan sustancias fibrosantes, como la serotonina y el factor de crecimiento de fibroblastos¹⁵. El primer

síntoma suele ser el fenómeno de Raynaud en el 95% de los pacientes¹⁶.

El **lupus eritematoso** (Fig. 2B) es una enfermedad autoinmune. Es raro que aparezca como síndrome paraneoplásico en su forma sistémica, pero sí se observa en su forma de **lupus cutáneo subagudo** en tumores de mama, pulmón y en algunos casos de tumores digestivos¹⁷.

En el **pénfigo paraneoplásico** se producen autoanticuerpos frente a las proteínas de los queratinocitos epidérmicos, provocando lesiones ampollosas en la piel y erosiones mucosas, siendo estas últimas de especial difícil control. Se relaciona con tumores hematológicos y sarcomas. Se diferencia del pénfigo vulgar por asociar un exantema cutáneo polimorfo, distrofia ungueal y tener afectación multiorgánica, en particular del árbol broncopulmonar, con un notable incremento de mortalidad.

El **penfigoide ampolloso** es típico de pacientes ancianos, y no está totalmente clara su relación con una neoplasia determinada, aunque se observan casos de penfigoide refractario a tratamiento en pacientes con cáncer de laringe y de vías biliares¹⁸⁻²⁰.

En torno a un 5% de las **vasculitis** son paraneoplásicas. Un 80% se relacionan con tumores hematológicos, y el 20% restante con tumores sólidos o de origen desconocido⁹. Suelen ser de tipo leucocitoclasticas (Fig. 2C) y de pequeño vaso. En ocasiones alertan de las recaídas y otras veces preceden al diagnóstico de la neoplasia hasta en 4 años^{21,22}.

Dentro de las dermatosis neutrofílicas destacamos el **síndrome de Sweet**, que se caracteriza por fiebre y la aparición brusca de placas o nódulos eritematovioláceos y edematosos, asimétricos y dolorosos, en la región facial, extremidades y parte superior del tronco (Fig. 2D). En la biopsia debe confirmarse infiltración neutrofílica. Puede atribuirse a una infección o una enfermedad inflamatoria intestinal, y en un 20% a una neoplasia (habitualmente hematológica, como la leucemia mieloide aguda)^{23,24}. El síndrome de Sweet paraneoplásico se presenta normalmente sin fiebre ni neutrofilia, e incluso sin otros signos típicos (artralgias, conjuntivitis, etc.) pero sí con anemia o trombopenia, probablemente provocadas por la enfermedad subyacente. Se ha descrito una relación entre el síndrome de Sweet de naturaleza paraneoplásica y la aparición de vesículas y ampollas²⁵.

El **pioderma gangrenoso atípico** es una dermatosis ulcerosa neutrofílica. También tiene una fuerte asociación con malignidades hematológicas, al contrario que su forma clásica, que se relaciona con enfermedad

inflamatoria intestinal y artritis reumatoide. Las lesiones ulceradas suelen localizarse en las manos, cabeza y cuello (Fig. 2E). Recientemente se ha publicado un caso de pioderma gangrenoso semanas antes de que se detectaran anomalías en el hemograma de un paciente, que desarrolló un síndrome mielodisplásico²⁶.

La **dermatosis pustulosa subcorneal** o enfermedad de Sneddon-Wilkinson cierra el grupo de las dermatosis neutrofílicas. Es un trastorno infrecuente, que cursa con erupciones pustulosas recidivantes en pliegues y se relaciona con trastornos linfoproliferativos (mieloma múltiple, gammapatía monoclonal) y ciertos tipos de tumores sólidos: timoma, carcinoma epidermoide de pulmón y tumores neuroendocrinos²⁷.

La **paniculitis** más característica es la pancreática o necrotizante. Se caracteriza por la presencia de nódulos y placas dolorosas eritematosas en los glúteos y regiones pretibiales, aunque pueden extenderse al tronco y miembros superiores. Estas lesiones se ulceran, adquiriendo un aspecto abscesiforme y drenando un material marronáceo al exterior, que es el resultado de la necrosis grasa producida por el exceso de lipasa pancreática. Obliga a descartar un carcinoma acinar de células pancreáticas²⁸.

Eritemas reactivos

- **Eritema gyratum repens**
- **Eritema necrolítico migratorio**
- **Eritema anular centrífugo**
- **Eritromelalgia**
- **Eritema palmar**
- **Urticaria**

El más notable es el **eritema gyratum repens**, que asocia una neoplasia subyacente en el 70-80% de los casos. Se caracteriza por la aparición de anillos concéntricos, serpiginosos, que se desplazan al ritmo de 1 cm por día, dando una impresión de vetas de madera sobre la piel. Aparecen en el tronco y zonas proximales de las extremidades²⁹. Se asocia sobre todo con cáncer de pulmón (40%), cáncer de esófago (8%) y cáncer de mama (6%). En los casos pulmonares, los más frecuentes, aparece entre 4 y 9 meses antes del diagnóstico de la neoplasia³⁰.

El **eritema necrolítico migratorio** consiste en la aparición de lesiones eritematosas anulares o arciformes, distribuidas por el abdomen, ingles y perineo, muslos, nalgas, zonas periorificiales y zonas distales de las extremidades. Se asocia al glucagonoma, tumor de las células α de los islotes de Langerhans. Es de tipo funcionante e hipersecreta glucagón, responsable

Figura 3. A: eritema anular centrífugo. B: facies leonina.

Figura 4. A: amiloidosis: púrpura periorbitaria. B: escleromixedema. C: facies leonina. D: paquidermoperiostosis. E: engrosamiento cutáneo facial.

del síndrome del glucagonoma que cursa con importante cortejo sistémico³¹.

Puede aparecer antes que los síntomas sistémicos, y permitir un diagnóstico temprano, antes de que el glucagonoma metastatice. Se resuelve tras la extirpación del tumor³².

El glucagonoma puede raramente surgir en el riñón o pulmón, o deberse a otras causas como la malnutrición o la malabsorción, la pancreatitis, la celiaquía, o tumores de otra estirpe³³.

El **eritema anular centrífugo** (Fig. 3A) normalmente aparece en muslos y piernas, como placas anulares eritematosas. Se considera un fenómeno cutáneo de hipersensibilidad antigénica de tipo IV, y se ha relacionado con fármacos, alergias, picaduras, trastornos endocrinos e inmunológicos, síndromes linfoproliferativos y ciertos tipos de tumores sólidos (próstata, mama, ovario)^{34,35}.

La **eritromelalgia** consiste en el enrojecimiento, sensación de quemazón y dolor urente en la zona distal de las extremidades, con carácter periódico. Puede preceder en 2 años a la neoplasia y suele aparecer en el contexto de leucostasis, típica de las leucemias con leucocitosis superior a 150.000/mm³. Se ha demostrado que un 5-6% de las eritromelalgias se corresponden a síndromes mieloproliferativos, y son más graves que las formas primarias. Pueden ser unilaterales. Una proporción menor está causada por tumores sólidos (páncreas, estómago, ovario)³⁶.

El **eritema palmar** es un síndrome vascular acral que afecta a las palmas de las manos. No se acompaña de dolor ni de prurito, y no debe confundirse con la eritrodisestesia palmo-plantar causada por algunos tratamientos quimioterápicos. Puede atribuirse al fallo en la degradación o al exceso en la producción de factores angiogénicos como factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF). Por ello, este fenómeno surge en pacientes cirróticos y en mujeres embarazadas. Como marcador paraneoplásico, se observa en linfoma de Hodgkin, tumores pulmonares y cerebrales³⁷.

La **urticaria** se caracteriza por la aparición brusca de habones circunscritos, pruriginosos y evanescentes producidos por un incremento en la permeabilidad vascular. Un 8% de los pacientes con cáncer (linfoma, pulmón, mama, próstata) la presentarán³⁸.

Procesos con induración o infiltración cutánea

- Reticulohistiocitosis multicéntrica
- Xantogranuloma necrobiótico
- Xantomas planos normolipémicos
- Amiloidosis
- Escleromixedema
- Escleredema de Buschke
- Cutis laxa
- Mucinositis reticular eritematosa
- Paquidermoperiostosis u osteopatía hipertrófica
- Granuloma anular
- Sarcoidosis

La **reticulohistiocitosis multicéntrica** se caracteriza por la aparición de pápulas o nódulos dolorosos de color normal de la piel o marronáceos localizados en la región periungueal, periorbitaria, codos, rodillas... En el estudio histológico se aprecian células gigantes multinucleadas e infiltrado histiocitario. Puede acompañarse de una artropatía destructiva simétrica. Un 25% de estos pacientes padecen un tumor hematológico o sólido (mama, cervix, ovario, estómago)³⁹.

El **xantogranuloma necrobiótico** se presenta como áreas amarillentas en la región periorbitaria, cabeza, cuello y parte superior del tronco. La histología muestra granulomas y áreas de necrobiosis. La mayoría de los casos (un 80%) se relaciona con gammapatía monoclonal benigna o crioglobulinemia, pero algunos derivarán en malignidades sanguíneas, la más común el mieloma múltiple. El trastorno cutáneo puede preceder a la aparición de proteína M en suero⁴⁰.

Los **xantomas planos normolipémicos** difusos son placas amarillentas en la parte superior del tronco, zonas de flexura y región periorbitaria (incluyendo párpados). La mitad de los casos se asocian a trastornos hematológicos: gammapatía monoclonal y mieloma múltiple. También se han descrito en algún caso de linfoma T cutáneo^{9,41}.

La **amiloidosis** se caracteriza por el depósito de una proteína fibrilar no soluble que al teñirse con rojo Congo adquiere coloración verde birrefringente bajo luz polarizada. La amiloidosis primaria sistémica afecta a la piel en un 25% de casos, adquiriendo esta una consistencia cérea. Surgen lesiones purpúricas ante mínimos traumatismos. La coloración purpúrica es más evidente en el rostro, especialmente la región periorbitaria, y el cuello (Fig. 4A). Se depositan cadenas ligeras kappa o lambda. Un 15% se asocia a mieloma múltiple, siendo la supervivencia de estos pacientes inferior al año, ya que la amiloidosis conlleva complicaciones graves como fallo renal y cardíaco. Debemos diferenciar esta entidad de la amiloidosis secundaria (AA, proteína amiloide A del suero) a una enfermedad inflamatoria crónica, aunque esta también puede asociarse a procesos linfoproliferativos como la leucemia linfática crónica o el linfoma de Hodgkin^{42,43}.

El **escleromixedema** es la variante generalizada del liquen mixedematoso, con pápulas céricas milimétricas que confluyen engrosando la piel y dificultan el movimiento (Fig. 4B). En la cara puede dar lugar a una facies leonina (Figs. 3B-4C). Las manifestaciones cutáneas preceden a la neoplasia, y la histología muestra proliferación fibroblástica, depósitos de mucina y fibrosis. Un 80% se relacionan con una gammapatía

monoclonal, pero se han descrito casos contados de mieloma múltiple, linfoma y tumores sólidos (gástricos)⁴⁴.

El **escleredema de Buschke** del adulto se manifiesta como edema indurado y no depresible simétrico y progresivo en la parte superior del cuerpo, causado por induración de la dermis y acúmulo de mucina. Se relaciona con infecciones, normalmente estreptocócicas, con diabetes mellitus (escleredema *diabeticorum*) y con gammapatía monoclonal y mieloma múltiple^{45,46}.

La **cutis laxa** es un trastorno de las fibras elásticas de la piel que da lugar a pliegues de piel hipoe lástica sobrante. Puede ser un trastorno hereditario, pero la forma adquirida surge en el curso de un linfoma o mieloma. Se inicia en la cara y progresa en sentido caudal. También existe una variante acral^{9,47}.

La **mucinosi s reticular eritematosa** se caracteriza por pápulas y placas eritematosas y pruriginosas que confluyen en un patrón reticulado en la parte superior del tórax y de la espalda. Suele aparecer en mujeres de mediana edad. Algunos autores la consideran muy similar al lupus eritematoso t úmido⁴⁸. Hay una escasa asociación a casos de cáncer de mama, colon y pulmón⁴⁹.

La **paquidermoperiostosis u osteopatía hipertrófica** produce acropaquia, afectación ósea y cutánea con un engrosamiento de la piel, pérdida de vello, hiperhidrosis, seborrea, acné y foliculitis (Fig. 4E). Puede ser hereditaria, pero un 80-90% de los casos se deben a patologías broncopulmonares o cardíacas. La presenta un 1% de los pacientes con cáncer de pulmón⁵⁰.

El **granuloma anular**, proceso frecuente y habitualmente no paraneoplásico, cursa con pápulas de color normal de la piel o eritematosas que confluyen en lesiones anulares. Puede relacionarse con linfomas de Hodgkin y algunos tumores sólidos, en especial el adenocarcinoma de pulmón. Suelen tener un comienzo más tardío (sexta década de la vida en vez de tercera-quinta), una incidencia ligeramente mayor en varones, y más tendencia a hacerse generalizado⁵¹.

La **sarcoidosis** es una enfermedad granulomatosa con implicación multisistémica y de etiología poco clara. En la piel tiene diversas manifestaciones: úlceras, pápulas, placas, nódulos (eritema nodoso), hipopigmentación, lesiones liquenoides o psoriasiformes, lupus pernicio. Un 60% de las sarcoidosis paraneoplásicas son cutáneas, y hasta un 70% se asocian a una malignidad hematológica. Existen casos descritos de sarcoidosis que precede a la malignidad en 20 años⁵².

Síndromes secretores de hormonas

- **Síndrome carcinoide**
- **Síndrome de Cushing**
- **Síndrome del glucagonoma (incluido previamente en eritema necrolítico migratorio)**
- **Hiperandrogenismo**

El **síndrome carcinoide** (Fig. 4E) se produce por la liberación de hormonas de un tumor neuroendocrino (serotonina, histamina, prostaglandinas...) y cursa con *flushing* cutáneo episódico que puede derivar en rosácea severa y en facies leonina. Un 1% asocian hiperpigmentación y lesiones pelagroides por consumo de triptófano, pudiendo aparecer también otras alteraciones (pioderma gangrenoso, eritema anular centrífugo) y síntomas no cutáneos (diarrea, tos, sibilancias y broncoespasmo)⁵³.

El **síndrome de Cushing** se produce habitualmente por exceso de aportación exógena de glucocorticoides, pero también puede corresponder a la producción ectópica de hormona adrenocorticotrópica (ACTH) por tumores hipofisarios, pulmonar de células pequeñas y tiroideos. En los casos de producción ectópica, la secreción de ACTH es mayor y más brusca y no siempre aparecen los síntomas típicos (cara de luna, cuello de búfalo, estrías) pero sí las alteraciones metabólicas⁵⁴.

El **hiperandrogenismo** se produce por la secreción de andrógenos por tumores ováricos o adrenales, o por un ovario poliquístico. Las manifestaciones cutáneas son alopecia androgénica, hirsutismo, engrosamiento cutáneo, acné, seborrea y acantosis *nigricans*⁵⁵.

Manifestaciones cutáneas generales de malignidad

- **Prurito**
- **Xerosis**
- **Ictiosis adquirida**
- **Eritrodermia o dermatitis exfoliativa generalizada**

El **prurito** es un síntoma dermatológico habitual con muchas posibles causas (xerosis, insuficiencia renal, colestasis). Un 10% se relacionan con malignidades, especialmente con linfoma de Hodgkin (algunos autores han propuesto su inclusión como síntoma B), leucemia, mieloma múltiple y policitemia vera. El 30% de los pacientes con linfoma de Hodgkin sufrirán prurito, normalmente meses o un año antes del diagnóstico⁵⁶.

La **xerosis** generalizada también puede ser indicador de una neoplasia, o atribuirse al estado de caquexia y deshidratación que esta produzca. El grado extremo es la **ictiosis adquirida**⁹.

Figura 5. A: telangiectasias. B: púrpura. C: tromboflebitis. D: síndrome de la vena cava superior.

La **eritrodermia o dermatitis exfoliativa generalizada** se produce cuando el 90% de la superficie corporal presenta eritema y descamación y habitualmente expresa un linfoma T. Como manifestación paraneoplásica se asocia a diversos tumores sólidos (mama, laringe, pulmón, tiroides, vesícula)⁵⁷.

Lesiones vasculares

- **Telangiectasias**
- **Púrpura y equimosis**
- **Isquemia cutánea**
- **Tromboflebitis migratoria maligna o síndrome de Trousseau**
- **Livedo reticularis**
- **Síndrome de la vena cava superior**

Las **telangiectasias** podrían indicar un cáncer de mama si aparecen en el pecho (Fig. 5A). Si son progresivas, pueden ser indicativas de tumores carcinoide, un adenocarcinoma hepático o un linfoma intravascular⁵⁸.

En pacientes con trombocitopenia (macroglobulinemia de Waldenström, mieloma múltiple, tumores sólidos como cáncer de mama y digestivos) se pueden producir **púrpura y equimosis** (Fig. 5B)⁵⁹.

La **isquemia cutánea** también puede considerarse un síndrome paraneoplásico acral vascular, que aparece en el linfoma, carcinoma renal, pancreático y gástrico⁶⁰.

El síndrome de Trousseau, o **tromboflebitis migratoria maligna** (Fig. 5C), es típico del cáncer pancreático. Se estima que la mitad de los pacientes que lo presentan tienen una neoplasia oculta (también se observa en tumores pulmonares, prostáticos y

gástricos). En cáncer de mama la tromboflebitis puede aparecer en el pecho o el abdomen, llamándose tromboflebitis de Mondor^{61,62}.

La **livedo reticularis** cursa con áreas de aspecto reticulado de coloración eritematoviolácea, por aumento en la visibilidad de los plexos venosos. Una de sus causas es la hiperviscosidad sanguínea, lo que puede alertar de un mieloma múltiple, linfomas T y B y leucemias. Cuando se producen obstrucciones vasculares que interrumpen el patrón, se denomina **livedo racemosa**⁶³.

El **síndrome de la vena cava superior** (Fig. 5D) se produce por compresión tumoral de la vena cava, o por la existencia de trombosis. En un 90% de ocasiones es de origen paraneoplásico. Se caracteriza por edema en esclavina, circulación colateral, cianosis facial por estasis venoso, ingurgitación yugular, disnea, ortopnea, dolor torácico... Sus dos causas más habituales son los tumores de pulmón (75%), especialmente los microcíticos, y linfomas no-Hodgkin mediastínicos (15%)⁶⁴.

Afectación de anejos cutáneos

- **Hiperhidrosis y anhidrosis**
- **Síndrome de las unas amarillas**
- **Hipertrichosis lanuginosa adquirida**

Incluyen trastornos de la sudoración, que abarcan desde la **hiperhidrosis generalizada** (síntoma B del linfoma, pero también en feocromocitoma, tumores carcinoides y cerebrales), **hiperhidrosis craneofacial** (tumores parotídeos), **hiperhidrosis segmentaria** (linfomas, mesoteliomas, tumor de Pancoast), hasta **anhidrosis** (tumores hipotalámicos y medulares)⁶⁵.

El **síndrome de las uñas amarillas** no tiene una etiología clara, pero parece implicar afectación linfática. Se ha observado acompañando a tumores de pulmón, mama, riñón, vesícula, laringe⁶⁶.

La **hipertrichosis lanuginosa adquirida** consiste en la aparición de vello facial fino y blanquecino, extendiéndose más tarde al tronco, axilas y extremidades. Se relaciona con cáncer colorrectal, pulmonar y de mama, siendo típicamente paraneoplásico. Indica mal pronóstico⁶⁷.

Resultados y discusión

En la revisión realizada se confirma el alto grado de asociación a malignidad de los síndromes paraneoplásicos clásicos: acantosis *nigricans*, acroqueratosis paraneoplásica de Bazex, dermatomiositis, pénfigo

Tabla 2. Se muestra, según la clasificación adoptada, cuáles son las neoplasias más frecuentemente asociadas a cada síndrome paraneoplásico. Debemos recordar que estas asociaciones no son exclusivas y pueden tanto preceder como acompañar o ser posteriores en el tiempo al diagnóstico de una neoplasia. Si no se indica, se trata de asociaciones poco establecidas. En caso de existir una asociación más concreta y establecida, se indica entre paréntesis

Procesos descamativos e hiperqueratósicos	
Acantosis <i>nigricans</i>	Gastrointestinal
Signo de Leser-Trelát	Gastrointestinal
Acroqueratosis paraneoplásica de Bazex	Vía aerodigestiva alta, hematológica
Queratodermia palmoplantar adquirida	Pulmonar, esofágica, mamaria
Procesos autoinmunes e inflamatorios	
Dermatomiositis	Mamaria, pulmonar
Esclerosis sistémica o esclerodermia	Mamaria, pulmonar, hematológica
Lupus eritematoso subagudo	Mamaria, pulmonar, digestiva
Pénfigo	Hematológica, sarcomas
Penfigoide ampolloso	-
Vasculitis	Hematológicas
Síndrome de Sweet	Hematológicas (leucemia mieloide aguda)
Pioderma gangrenoso	Hematológicas
Enfermedad de Sneddon-Wilkinson	Linfoproliferativos, neuroendocrinos
Paniculitis	Pancreática
Eritemas reactivos	
Eritema <i>gyratum repens</i>	Pulmonar
Eritema necrolítico migratorio	Pancreática
Eritema anular centrífugo	Linfoproliferativos
Eritromelalgia	Mieloproliferativos
Eritema palmar	Linfoproliferativos
Urticaria	-
Procesos con induración o infiltración cutánea	
Reticulohistiocitosis multicéntrica	Hematológica
Xantogranuloma necrobiótico	Hematológica (mieloma)
Xantomas planos normolipémicos	
Amiloidosis	
Escleromixedema	
Escleredema de Buschke	
Cutis laxa	
Mucinositis reticular eritematosa	-
Paquidermoperiostosis	Broncopulmonar
Granuloma anular	Linfoma Hodgkin, pulmonar
Sarcoidosis	Hematológica

(Continúa)

Tabla 2. Se muestra, según la clasificación adoptada, cuáles son las neoplasias más frecuentemente asociadas a cada síndrome paraneoplásico. Debemos recordar que estas asociaciones no son exclusivas y pueden tanto preceder como acompañar o ser posteriores en el tiempo al diagnóstico de una neoplasia. Si no se indica, se trata de asociaciones poco establecidas. En caso de existir una asociación más concreta y establecida, se indica entre paréntesis (Continuación)

Síndromes secretores de hormonas	
Síndrome carcinoide	Neuroendocrina
Síndrome de Cushing	Hipofisaria, pulmonar (células pequeñas) y tiroidea
Hiperandrogenismo	Ovárica, adrenal
Manifestaciones cutáneas generales de malignidad	
Prurito	Hematológica (linfoma Hodgkin)
Xerosis	-
Ictiosis adquirida	-
Eritrodermia o dermatitis exfoliativa generalizada	Tumores sólidos
Lesiones vasculares	
Telangiectasias	Carcinoides, adenocarcinoma hepático o linfoma intravascular
Púrpura y equimosis	Hematológica
Isquemia cutánea	Hematológica, sólidos
Tromboflebitis migratoria maligna o síndrome de Trousseau	Pancreática
<i>Livedo reticularis</i>	Hematológica
Síndrome de la vena cava superior	Pulmonar, linfomas no Hodgkin mediastínicos
Afectación de anejos cutáneos	
Hiperhidrosis y anhidrosis	Hematológica
Síndrome de las uñas amarillas	Sólidos
Hipertriosis lanuginosa adquirida	Colorrectal, pulmonar y mamaria

paraneoplásico, síndrome de Sweet, eritema *gyratum repens*, tromboflebitis migratoria e hipertriosis lanuginosa adquirida^{5,11,25,29,61,67}. Son entidades cuya presencia obliga a la búsqueda de una neoplasia subyacente, en ocasiones con fuerte asociación a tumores específicos (Tabla 2).

Sin embargo, una gran mayoría de los procesos que se describen en esta revisión pasean por el ámbito dermatológico sin que provoquen, de forma habitual, la sospecha de neoplasia subyacente. Ciertos rasgos clínicos atípicos, unidos a la persistencia del proceso a pesar de los tratamientos realizados, nos inducen a

establecer una relación con tumores asociados, que esta revisión bibliográfica refiere^{14,16,19,22,39,44,51}.

El diagnóstico de estos síndromes se complica porque con frecuencia es difícil definir una relación causal entre el tumor y el marcador cutáneo paraneoplásico, dado que la relación temporal es variable. La dermatosis puede preceder o no a la aparición del tumor o puede comenzar mucho tiempo después, a veces años^{21,36,52}. Esto se explica porque en ocasiones se requiere cierta masa tumoral o una diferenciación específica de las células tumorales para la producción de los síntomas. Es cierto que existe un paralelismo porque los síntomas remiten e incluso desaparecen tras el tratamiento de la neoplasia subyacente, ya sea quirúrgico o quimioterápico, y reaparecen con las recidivas tumorales^{32,53}.

Nuestra revisión reúne decenas de manifestaciones cutáneas, con una gran heterogeneidad. No obstante, es una característica común a todas ellas la importancia de realizar una historia clínica exhaustiva con una anamnesis detallada. Especialmente importante es la edad del paciente, ya que las versiones no malignas de estas alteraciones cutáneas surgen a edades más tempranas (a excepción del síndrome de Sweet asociado a leucemia mieloide aguda en edad pediátrica)⁵¹. Un síndrome constitucional con fatiga y pérdida de peso siempre debe ponernos sobre aviso, y con mayor razón si asocia alguna de las alteraciones descritas en este trabajo^{10,31}.

En general, salvo algunas excepciones (acantosis *nigricans*, signo de Leser-Trelát, palmas en tripa, dermatomiositis), las alteraciones cutáneas paraneoplásicas se relacionan en mayor medida con malignidades hematológicas^{11,21,23,52}. La palpación de adenopatías en la exploración física podría orientar hacia un linfoma, y una analítica con hemograma completo y bioquímica permitiría sospechar leucemias o mieloma múltiple. Otros síntomas específicos orientarán a los distintos tipos de tumores sólidos.

Desde que Curth definió los criterios paraneoplásicos hasta ahora, no se han descrito síndromes estrictamente paraneoplásicos nuevos. Pero muchos de los artículos encontrados en esta revisión continúan aportando casos de manifestaciones cutáneas que alertan de neoplasias sistémicas. Algunos confirman hechos observados en nuestros pacientes, como el síndrome de Sweet ampolloso y neoplasia²⁵. Otros refuerzan asociaciones ya bien conocidas, como el pioderma gangrenoso previo al síndrome mielodisplásico²⁶. También se publican procesos más banales, como el granuloma anular, que pueden delatar una neoplasia subyacente⁵¹. El paso del tiempo nos dirá

si estos y otros posibles marcadores cutáneos tienen una asociación significativa a procesos malignos sistémicos.

Por último, se puede concluir la importancia del estudio dermatológico de los pacientes con una posible enfermedad sistémica, porque puede aportar un síntoma guía que conduzca con mayor facilidad a un diagnóstico y tratamiento precoz. Esto queda patente, ya que la manifestación cutánea fue el primer motivo de consulta del paciente en muchos casos (exantema en glucagonoma, urticaria en cáncer de mama, eritema palmar o palmas en tripa en cáncer de pulmón, erosiones bucales por amiloidosis en mieloma, acantosis nigricans y Leser-Trelat en carcinoma de trompa de Falopio)^{10,11,32,37,38,43}.

Conclusiones

- En la revisión realizada se confirma el carácter paraneoplásico de los síndromes ya conocidos y se añaden aportaciones de entidades habitualmente no paraneoplásicas asociadas a tumores sólidos. El paso del tiempo aclarará si estas asociaciones son casuales o realmente suponen un marcador paraneoplásico.
- La asociación predominante de malignidad a marcadores cutáneos corresponde a procesos hematológicos.
- Una historia clínica exhaustiva con una anamnesis detallada y exploración física completa son claves en la sospecha de una malignidad subyacente a un proceso cutáneo.
- Es aconsejable realizar seguimiento de los pacientes con sospecha de marcador cutáneo paraneoplásico dado que la relación temporal es muy variable.
- Se debe destacar la importancia del dermatólogo en el diagnóstico de procesos sistémicos, concretamente neoplásicos, y cómo la observación de la piel puede ofrecer, de forma sencilla, el síntoma guía que nos conduzca a una neoplasia subyacente.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses. No existen fuentes de financiación a declarar.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores han obtenido el consentimiento informado de los pacientes y/o sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

Bibliografía

1. Darnell R, Posner J. Paraneoplastic Syndromes. Nueva York: Oxford University Press; 2011.
2. Maverakis E, Goodarzi H, Wehrli L, Ono Y, Shirakawa Garcia M. The Etiology of Paraneoplastic Autoimmunity. Clin Rev Allergy Immunol. 2012;42(2):135-44.
3. Metharom P, Falasca M, Berndt MC. The History of Armand Trousseau and Cancer-Associated Thrombosis. Cancers (Basel). 2019;11(2):158.
4. Dilaver T. Paraneoplastic Syndromes in Lung Cancer. Londres, Reino Unido; Intech Open, 2018.
5. Franks AG. Acanthosis Nigricans. Arch Derm Syphilol. 1941;47(1):97-101.
6. Curth H. Skin Lesions and Internal Carcinoma. Filadelfia: Saunders; 1976.
7. Thiers B, Sahn R, Callen J. Cutaneous Manifestations of Internal Malignancy. CA Cancer J Clin. 2009;59:73-98.
8. Boyce S, Harker J. Paraneoplastic Dermatoses. Dermatol Clin. 2002;20(2):523-32.
9. West L, Carlson M, Luke W, Goff H. The Sign of Leser-Trelat and Malignant Acanthosis Nigricans Associated with Fallopian Tube Carcinoma. Obstet Gynecol. 2018;132(5):1116-9.
10. McClatchey T, Haynes D, Korcheva V, Keller J. Acrokeratosis Paraneoplastica (Bazex Syndrome) Associated with Peripheral T-cell Lymphoma. JAAD Case Rep. 2018;14(5):86-8.
11. Kallini J, Sadeghani K, Khachemoune A. Paraneoplastic Palmoplantar Keratoderma Secondary to Metastatic Uterine Adenocarcinoma. Cutis. 2017;99(3):32-5.
12. Biesa Marsol I. Dermatomiositis. Reumatología Clínica. 2009;5(5):187-236.
13. Palakkuzhiyil N, Namitha R, Rakshesh S, Thomas R, Uvais N. Dermatomyositis Associated with Adenocarcinoma of the Lung: A Case Report. J Family Med Prim Care. 2019;8(2):754-6.
14. Jedlickova H, Durčanská V, Vašků V. Paraneoplastic Scleroderma: Are There Any Clues? Acta Dermatovenerol Croat. 2016;24(1):78-80.
15. Santos-Faria D, Leite Silva J, Sousa-Neves J, Ramos Rodrigues J, Afonso C, Peixoto D. Systemic Sclerosis and Myositis as a Paraneoplastic Syndrome Secondary to Multiple Myeloma. Acta Reumatol Port. 2018;43(4):316-7.
16. Marovt M, Marko P. Subacute Cutaneous Lupus Erythematosus - Paraneoplastic to Gastric Adenocarcinoma? Wien Klin Wochenschr. 2017; 129(11-12):444-5.
17. Watanabe K, Yoshifuji K, Saito T, Yamashita T, Nogami A, Sakashita C. Follicular Lymphoma Accompanied by Paraneoplastic Pemphigus and Bronchiolitis Obliterans: a Case Report. Rinsho Ketsueki. 2019; 60(1):7-11.
18. Wittemberg M, Worm M. Severe Refractory Paraneoplastic Mucous Membrane Pemphigoid Successfully Treated With Rituximab. Front Med (Lausanne). 2019;29:6-8.
19. Mirgh S, Jobanputra Y, Sharma P, Mishra V, Shah V, Sharma A. Bullous Pemphigoid as a Harbinger of Metastatic Cholangiocarcinoma - A Rarity. J Assoc Physicians India. 2017;65(5):98-100.
20. Bishnoi A, Narang T, Handa S, Vishwajeet V, Saikia U, Kapoor R. Paraneoplastic Bullous Pemphigoid Associated with Penile Squamous Cell Carcinoma. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2018;32(4):140-1.
21. Alhaj Moustafa M, Crowell E, Elmahdy S, Malkovska V, Reddy A. Paraneoplastic Frosted Branch Angiitis as First Sign of Relapsed Hodgkin Lymphoma. Clin Case Rep. 2018;6(10):1978-81.
22. Younis A. Urticarial Vasculitis as an Initial Manifestation of Colonic Carcinoma: a Case Report and Review of the Literature. Reumatismo. 2018; 70(4):259-63.
23. Naneishvili T, Bano F, Abdalla M, Sharpe D. Sweet Syndrome in Acute Myeloid Leukaemia. Br J Haematol. 2019;185(4):641.
24. Vaccaro M, Guarneri F, Guarneri C, Borgia F, Cannavò S. Sweet's Syndrome and Erythema nodosum after Klebsiella Pneumoniae Cystitis. Acta Derm Venereol. 2003;83(4):290-318.
25. Amouri M, Masmoudi A, Ammar M, Boudaya S, Khair A, Boudawara T, et al. Sweet's Syndrome: a Retrospective Study of 90 Cases from a Tertiary Care Center. Int J Dermatol. 2016;55(9):1033-9.
26. Kandula P, Shah K, Wolverton J, Le C, Wolverton S. Pyoderma Gangre-

- nosum: a Presenting Sign of Myelodysplastic Syndrome in Undiagnosed Fanconi Anemia. *Dermatol Online J.* 2019;25(1).
27. Watts P, Khachemoun A. Subcorneal Pustular Dermatitis: A Review of 30 Years of Progress. *Am J Clin Dermatol.* 2016;17(6):653-71.
28. Zhang G, Cao Z, Yang G, Wu W, Zhang T, Zhao Y. Pancreatic Panniculitis Associated with Pancreatic Carcinoma: A Case Report. *Medicine (Baltimore).* 2016;95(31):4374.
29. Rongioletti F, Fausti V, Parodi A. Erythema Gyrratum Repens Is Not an Obligate Paraneoplastic Disease: a Systematic Review of the Literature and Personal Experience. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2014;28(1):112-5.
30. Galán-Gutiérrez M, Martínez-Peinado C, Ruiz-Villaverde R. Eritema Gyrratum Repens: No Siempre Una Enfermedad Paraneoplásica. *Rev Clin Esp.* 2014;214(7):425-7.
31. John A, Schwartz R. Glucagonoma Syndrome: a Review and Update on Treatment. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2016;30(12):2016-22.
32. Mountjoy L, Kollmorgen D. Glucagonoma-Associated Rash. *N Engl J Med.* 2017;376(10):e18.
33. Foss M, Ferrer-Bruker S. Necrolytic Migratory Erythema. *StatPearls [Internet].* 2020 Aug 12.
34. Mandel V, Ferrari B, Manfredini M, Giusti F, Pellacani G. Annually Recurring Erythema Annulare Centrifugum: A Case Report. *J Med Case Rep.* 2015;9:236.
35. Mu E, Sanchez M, Mir A, Meehan S, Pomeranz M. Paraneoplastic Erythema Annulare Centrifugum Eruption (PEACE). *Dermatol Online J.* 2015;21(12):13030.
36. Miranda S, Le Besnerais M, Langlois V, Benhamou Y, Lévesque H. L'érythromélalgie: approche diagnostique et thérapeutique actuelle. *Rev Med Interne.* 2017;38(3):176-80.
37. Maekawa M. Palmar Erythema as a Sign of Cancer. *Cleve Clin J Med.* 2017;84(9):666-7.
38. Kasi P, Hieken T, Haddad T. Unilateral Arm Urticaria Presenting as a Paraneoplastic Manifestation of Metachronous Bilateral Breast Cancer. *Case Rep Oncol.* 2016;9(1):33-8.
39. Rudha Y, Starobinska E, Abdulqader Y, Attya A, Guerrero C, Parperis K. Multicentric Reticulohistiocytosis Associated with Thymic Carcinoma. *Rheumatology (Oxford).* 2017;56(10):1706.
40. Omarjee L, Janin A, Etienne G, Bellou A, Stivalet O, Jaquinand V, et al. Necrobiotic Xanthogranuloma: a Paraneoplastic Skin Lesion of Haematological Malignancies? *Eur J Dermatol.* 2017;28(3):384-6.
41. Cohen Y, Elpern D. Diffuse Normolipemic Plane Xanthoma Associated with Monoclonal Gammopathy. *Dermatol Pract Concept.* 2015;5(4):65-7.
42. McGrann S, Li S, Stys M. Cardiac Presentation of Multiple Myeloma with Amyloidosis. *S D Med.* 2016;69(7):297-300.
43. Gonzalez-Ramos J, Garrido-Gutiérrez C, González-Silva Y, Yébenes-Gregorio L, Beato-Merino M, Vdaurrezaga-Arcaya C, et al. Relapsing Bullous Amyloidosis of the Oral Mucosa and Acquired Cutis Laxa in a Patient with Multiple Myeloma: a Rare Triple Association. *Clin Exp Dermatol.* 2017;42(4):410-2.
44. Oh S, Oh S, Jun J, Park J, Lee J, Lee D, et al. Paraneoplastic Atypical Scleromyxedema with Advanced Gastric Cancer. *JAAD Case Rep.* 2017;3(5):376-8.
45. Miguel D, Schliemann S, Elsner P. Treatment of Scleroedema Adultorum Buschke: A Systematic Review. *Acta Derm Venereol.* 2018;98(3):305-9.
46. Rongioletti F, Kaiser F, Cinotti E, Metz D, Battistella M, Calzavara-Pinton P, et al. Scleredema. A multicentre Study of Characteristics, Comorbidities, Course and Therapy in 44 Patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2015;29(12):2399-404.
47. Kluger N, Molés J, Vanakker O, Pernet C, Beylot-Barry M, Bessis D. Acral Acquired Cutis Laxa Associated with IgA Multiple Myeloma, Joint Hyperlaxity and Urticarial Neutrophilic Dermatitis. *Acta Derm Venereol.* 2014;94(6):743-4.
48. Cinotti E, Merlo V, Kempf W, Carli C, Kanitakis J, Parodi A, et al. Reticular Erythematous Mucinosi: Histopathological and Immunohistochemical Features of 25 Patients Compared with 25 Cases of Lupus Erythematosus Tumidus. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2015;29(4):689-97.
49. Atci T, Ekinci A, Buyukbabani N, Baykal C. Reticular Erythematous Mucinosi on a Mastectomy Scar and Relapse after Mammary Reconstruction. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2017;31(1):13-5.
50. Tavarelli M, Sarfati J, De Gennes C, Haroche J, Buffet C, Ghandor C, et al. Hypertrophic Osteoarthropathy and Follicular Thyroid Cancer: A Rare Paraneoplastic Syndrome. *Eur Thyroid J.* 2015;4(4):266-70.
51. Mangold A, Cumsy H, Costello C, Xie D, Buras M, Nelson S, et al. Clinical and Histopathologic Features of Paraneoplastic Granuloma Annulare in Association with Solid Organ Malignancies: A Case-Control Study. *J Am Acad Dermatol.* 2018;79(5):913-20.
52. El-Khalawany M, Mosbeh A, Aboeldahab S, Ali S. Cutaneous Sarcoidosis: a New Subset in the Spectrum of Paraneoplastic Dermatoses. *Clin Exp Dermatol.* 2018;43(6):683-91.
53. Ito T, Lee L, Jensen R. Carcinoid-Syndrome: Recent Advances, Current Status and Controversies. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2018;25(1):22-35.
54. Deldycke A, Haenebalcke J, Taes Y. Paraneoplastic Cushing Syndrome, Case-Series and Review of the Literature. *Acta Clin Belg.* 2018;73(4):298-304.
55. Shanbhogue A, Shanbhogue D, Prasad S, Surabhi V, Fasih N, Menias C. Clinical Syndromes Associated with Ovarian Neoplasms: a Comprehensive Review. *Radiographics.* 2010;30(4):903-19.
56. Tarikci N, Kocatürk E, Güngör J, Topal I, Can P, Singer R. Pruritus in Systemic Diseases: A Review of Etiological Factors and New Treatment Modalities. *ScientificWorldJournal.* 2015;2015:803752.
57. Protosaltis I, Drossou A, Katsantonis I, Roussos N, Manoludaki K, Arvanitis M, et al. Breast Cancer Presenting as Paraneoplastic Erythroderma: an Extremely Rare Case. *Case Rep Med.* 2014;2014: 351065.
58. Chen L, Zhao X, Shi R, Zheng J. Intravascular Large B-cell Lymphoma Presenting with Generalized Telangiectasia. *Br J Dermatol.* 2017;177(5):223.
59. Poponea N, Suede M, Muhsin Chisti M. Idiopathic Thrombocytopenia Purpura Masking Hodgkin Disease: A Paraneoplastic Syndrome or Simply a Mere Association? *Case Rep Oncol.* 2017; 10(3):1116-20.
60. Gül Ü. Acral Manifestations of Paraneoplastic and Collagen Vascular Diseases. *Clin Dermatol.* 2017;35(1):50-4.
61. Zalatnai A, Perjési E, Galambos E. Much More than Trousseau Syndrome. The Broad Spectrum of the Pancreatic Paraneoplastic Syndromes. *Pathol Oncol Res.* 2018;24(1):1-10.
62. Wong S, Lai L, Chan P, Chao D. Mondor's Disease: Sclerosing Thrombophlebitis of Subcutaneous Veins in a Patient with Occult Carcinoma of the Breast. *Hong Kong Med J.* 2017;23(3):311-2.
63. Sajjan V, Lunge S, Swamy M, Pandit A. Livedo Reticularis: A Review of the Literature. *Indian Dermatol Online J.* 2015;6(5):315-20.
64. Zimmerman S, Davis M. Rapid Fire: Superior Vena Cava Syndrome. *Emerg Med Clin North Am.* 2018;36(3):577-84.
65. Ohshima Y, Tamada Y. Classification of Systemic and Localized Sweating Disorders. *Curr Probl Dermatol.* 2016;51:7-10.
66. Vignes S, Baran R. Yellow Nail Syndrome: a Review. *Orphanet J Rare Dis.* 2017;12(1):42.
67. Russell P, Floridis J. Hypertrichosis Lanuginosa Acquisita: a Rare Dermatological Disorder. *Lancet.* 2016;14:387(10032):2035.