

MANIFESTACIONES PARANEOPLASICAS CUTANEAS EN PACIENTES CON CARCINOMA PULMONAR

Dra. Amalia Panzarelli*
Dr. Angel Villalobos**
Dr. Francisco Velázquez**

Pazarelli A. Villalobos A. Velázquez F. **Manifestaciones paraneoplásicas cutáneas en pacientes con carcinoma pulmonar** Derm Venez 1995; 33: 159-165

RESUMEN

Un tumor maligno puede manifestarse externamente en piel y su reconocimiento puede conducir al diagnóstico de una neoplasia previamente no sospechada. Es difícil determinar la frecuencia exacta de todos los síndromes paraneoplásicos debido a: distintas definiciones, etiologías desconocidas y la falta de estudios controlados sistemáticos. Se presenta un estudio clínico descriptivo sobre las manifestaciones cutáneas paraneoplásicas en pacientes con carcinoma pulmonar; para ello se evaluaron los pacientes que ingresaron con el diagnóstico de cáncer de pulmón o a quienes se les hizo este diagnóstico durante su hospitalización en el Hospital José Ignacio Baldó en el lapso noviembre/92- junio/94 y que presentaran alguna dermatosis. La muestra estuvo compuesta por 48 pacientes de los cuales 5 presentaron manifestaciones paraneoplásicas, a saber: tromboflebitis superficial (2 casos), ictiosis adquirida, esclerodermia y prurito generalizado con un caso cada uno. Estas condiciones son discutidas con amplitud.

PALABRAS CLAVES: Carcinoma pulmonar. Síndromes Paraneoplásicos.

ABSTRACT

A malignant tumor can appear externally in the skin and its recognition can lead to diagnosis of a previously unsuspected neoplasia. It is difficult to determine the exact frequency of all paraneoplastic syndromes due to different definitions, unknown etiologies and lack of systematic controlled studies.

We present a clinical descriptive study on paraneoplastic cutaneous manifestations in patients with lung cancer. For this purpose, we evaluated all patients entered with a lung cancer diagnosis or who were diagnosed during hospitalization at the Hospital José Ignacio Baldó during the period between november/1 992 -june/1994, who showed some type of dermatological symptom. The manifestations, i.e.: superficial thrombophlebitis (2 cases), acquired ictiosis, sclerodermia and generalized pruritus, one case each. These conditions are widely discussed.

KEY WORDS: Lung cancer. Paraneoplastic Syndromes

INTRODUCCION

Los tumores ocasionan una serie de signos y síntomas debidos a procesos invasivos, obstructivos y al propio volumen tumoral, tanto a nivel del primario como en las metástasis regionales y a distancia. Además, pueden dar lugar a signos y síntomas lejos del tumor o de sus metástasis; estos son denominados colectivamente "síndromes paraneoplásicos" o "efectos a distancia" del proceso maligno ⁽¹⁾entendiéndose como tal, todos los

que no forman parte directamente de la malignidad o de las metástasis ⁽²⁾.

Es difícil determinar la frecuencia exacta de todos los síndromes paraneoplásicos debido a varias razones: distintas definiciones, etiologías desconocidas y la falta de estudios controlados sistemáticos ⁽¹⁾.

La frecuencia por la cual ciertas dermatosis están asociadas con malignidad interna sugiere que su ocurrencia no es un evento casual, pudiendo anteceder la neoplasia, otras veces puede seguir un curso paralelo o aparecer independientemente de la misma ⁽¹⁻²⁻³⁾. Estas condiciones cutáneas paraneoplásicas parecen oscilar entre 7-15%(2-5) sin embargo, pro

ceden de estudios no controlados, ignorándose la incidencia en relación con el cáncer pulmonar específicamente, como dato comparativo se reportan cifras que oscilan entre 1-4% para metástasis cutáneas a partir del cáncer (Ca) pulmonar ⁽⁶⁾.

El reconocimiento de los síndromes paraneoplásicos y en nuestro caso los cutáneos, es de vital importancia debido a que:

a) Su aparición puede ser el primer signo de un proceso maligno, lo que permitiría la detección precoz en estadio curable ⁽¹⁻²⁾.

b) Pueden simular una enfermedad metastásica y ello puede inducir la

* Dermatólogo. Hospital José Ignacio Baldó. Caracas.

** Internista. Hospital José Ignacio Baldó. Caracas

abstención terapéutica o a la inversa, complicaciones tratables del proceso maligno pueden atribuirse a un proceso paraneoplásico omitiéndose su tratamiento apropiado⁽¹⁻²⁻⁴⁾.

- c) Pueden utilizarse como marcadores tumorales en los pacientes previamente tratados con el fin de detectar recidivas precoces o en los pacientes sometidos a tratamiento de sostén con el fin de determinar el tratamiento ulterior⁽¹⁻²⁾.
- d) Algunas enfermedades cutáneas paraneoplásicas pueden ser desfigurantes e invalidantes y su tratamiento adecuado puede ser el mejor paliativo⁽¹⁻³⁾.

El cáncer de pulmón constituye un problema sanitario de primer orden, es la causa más frecuente de muerte por neoplasias en USA, sólo en 1993 produjo un estimado de 149.000 muertes, representando el 34% de los fallecimientos por todos los tipos de carcinoma en hombres y el 22% en las mujeres⁽⁷⁾.

En Venezuela, la tasa de mortalidad por cáncer pulmonar se encuentra en 6,10 por 100.000 habitantes. En nuestro Centro se ha reportado una incidencia del 10% de un total de 3.466 ingresos por esta causa durante el lapso 1980-84⁽⁹⁾ la cual pareciera mantenerse.

Se presenta entre los 40-70 años con un máximo de incidencia en la sexta y séptima década de la vida y del sexo masculino, existiendo una estrecha relación con la exposición al cigarrillo y sus productos lo cual incluye fumadores activos y los involuntarios o pasivos, también se ha incriminado a carcinógenos ambientales y ocupacionales, tales como exposiciones industriales a asbesto, níquel, cromo, arsénico, berilio, hierro, oro y éteres halogenados sin olvidar las características propias del huésped,

factor que cada día adquiere mayor importancia (7-10-11).

El adenocarcinoma (adc) ha desplazado al carcinoma de células escamosas como subtipo más frecuente para todos los sexos y razas, lo cual parece estar relacionado con diferencias en los niveles de alquitrán y nicotina en el humo del cigarrillo atribuido al uso de filtros y papel perforado y que junto a las variaciones en los carcinógenos ambientales y ocupacionales se cree que son los responsables en los cambios histológicos observados⁽⁷⁻²⁻¹³⁾. En Venezuela también el adc viene predominando como subtipo histológico en carcinoma pulmonar, situación reportada hace una década⁽⁹⁾.

Las manifestaciones paraneoplásicas que de manera más frecuente se presentan asociadas a cáncer pulmonar son⁽¹⁻²⁻³⁻⁴⁻¹⁴⁾.

- * Tromboflebitis migratoria (signo de Trousseau)
- * Acantosis nigricans maligna
 - Hipertrichosis lanuginosa adquirida
 - Signo de Lesser-Trélat
 - Hiperqueratosis palmaris
 - Ictiosis adquirida
 - Dermatomiositis
 - Paquidermoperiostitis
 - Eritema gyratum repens
 - Esclerodermia
- Acroqueratosis paraneoplásica de Bazex
- Dedos en palillo de tambor
- Rubor
- Síndrome de Cushing secundario a producción ectópica de corticotropina.

Dada la importancia del carcinoma pulmonar, considerada una de las neoplasias más insidiosa y agresiva en el campo de la oncología y la escasa bibliografía nacional y siendo el Hospital José Ignacio Baldó (HJIB) un centro de referencia de pacientes con patología pulmonar, decidimos rea-

lizar este trabajo pensando que los resultados obtenidos pudieran reflejar una aproximación del comportamiento paraneoplásico de esta patología en nuestro medio.

MATERIALES Y METODOS

Se efectuó un estudio abierto con los pacientes que ingresaron con, la impresión diagnóstica de carcinoma pulmonar o a quienes les fue diagnosticada esta neoplasia durante su hospitalización en los servicios de Medicina Interna y Cirugía de tórax del HJIB durante el lapso comprendido entre noviembre 1992 a junio 1994 y que presentarían alguna dermatosis.

A todos se les elaboró historia clínica completa haciendo hincapié en los antecedentes tabáquicos, ocupacionales, fármacos y antecedentes familiares; luego el examen físico con especial énfasis en el aspecto dermatológico. Se le practicó biopsia de piel a aquellas lesiones que así lo ameritaran conservando la muestra en formaldehído al 10% hasta ser procesada en el servicio de anatomía patológica del HJIB y se complementó el estudio con exámenes de laboratorio, Rayos X, Broncofibroscopia, TAC de tórax y Ecosonograma abdominal con la finalidad de descartar la presencia de metástasis (mt) y estudiar la magnitud del compromiso tumoral.

RESULTADOS

El procesamiento de datos se realizó calculando medidas de frecuencia relativa con presentación de cuadros y gráficos.

La muestra estuvo compuesta por 48 pacientes con diagnóstico de carcinoma pulmonar los cuales presentaron alguna lesión cutánea desde su ingreso o en el transcurso de su hospitalización. Este grupo de 48 pacientes representó el 25,66% del total de ingresos por esta causa durante el

lapso estudiado y cuyas edades estuvieron comprendidas entre 20-79 años, correspondiendo 27 (56,25%) al sexo masculino y 21 (43,74%) al femenino.

En el Cuadro 1 se presenta la distribución de pacientes con cáncer pulmonar según sexo y grupo etario.

En relación a la procedencia, la mayoría de los pacientes, 30 (62,5%) provenían de la región capital; 9 casos (18,75%) de la región central, la zona oriental 8 casos (16,%) y un caso (2,08%) del occidente del país.

De acuerdo a la ocupación, 20 pacientes (41,66%) eran obreros se

guido de 15 (30,16%) de ocupación indefinida; 4 (8,33%) comerciantes y luego el sector de profesionales, oficinistas, técnicos y agricultores con 2 pacientes (4,17%) cada uno y por último un estudiante (2,08%).

Se encontró que de un total de 48 pacientes, 37 (77%) eran fumadores con un consumo de 10 y más cigarrillos diarios por más de 15 años y los restantes 11 (23%) pacientes, negaron hábitos tabáquicos durante su vida.

En relación a los signos y síntomas broncopulmonares, se encontró que el signo más frecuente fue la tos seca (27,18%) seguido de pérdida de peso (20,39%), dolor torácico (19,42%), disnea (14,5%), hemoptisis (9,71 %), anorexia (2,91 %) y otros donde se incluyeron: fiebre, artralgias y astenia con un total de 5,83%).

En cuanto al tipo histológico de carcinoma pulmonar encontrado, la variedad epidermoide ocupó el primer lugar con un total de 22 casos (45,83%), seguido del adc con 16 casos (33,33%) carcinoma de células pequeñas o en avena 7 casos (14,58%), la variedad carcinoide o adenoma bronquial 2 casos (4,17%) y el carcinoma de células grandes con un caso (2,08%).

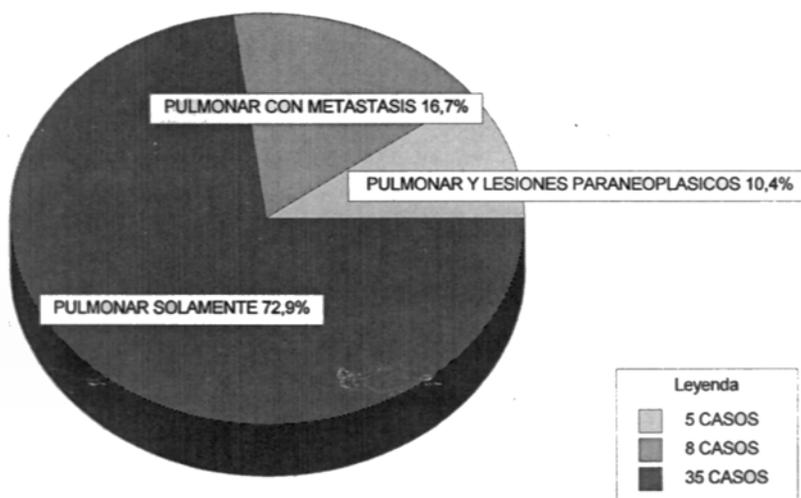
En el Gráfico 1 se presenta la distribución de pacientes con cáncer pulmonar solamente, cáncer pulmonar con mt y cáncer pulmonar con manifestaciones paraneoplásicas cutáneas.

En el Cuadro II se muestra la localización de las metástasis. En relación a los 2 casos con mt cutáneas, se presentó uno de ellos en una paciente de 47 años de edad con una lesión nódulo tumoral de consistencia dura, de 3x3 cm de diámetro, ubicada en región parieto-occipital de cuero cabelludo, demostrándose histológica-

CUADRO 1.- DISTRIBUCION DE PACIENTES CON CANCER PULMONAR, SEGUN EL SEXO Y GRUPO ETARIO

SEXO	MASCULINO	%	FEMENINO	%	TOTAL	%
GRUPO ETARIO						
20-29 AÑOS	1	2,08	0	0	1	2,08
30-39 AÑOS	2	4,17	3	6,25	5	10,42
40-49 AÑOS	7	14,58	3	6,25	10	20,83
50-59 AÑOS	5	10,42	4	8,33	9	18,75
60-69 AÑOS	7	14,58	7	14,58	14	29,16
> 70 AÑOS	5	10,42	4	8,33	9	18,75
TOTAL	27	56,25	21	43,74	48	100,00

**GRAFICO I
CANCER SEGUN EL TIPO DE LESION**



CUADRO II.- DISTRIBUCION DE PACIENTES CON CANCER PULMONAR, SEGUN LOCALIZACION DE METASTASIS

LOCALIZACION METASTASIS	N° DE CASOS	%
HIGADO	2	25
CEREBRO	2	25
MEDIASTINO	1	12,5
HUESO	1	12,5
PIEL	2	25
TOTAL	8	100



Metástasis cutánea de carcinoma epidermoide, primario pulmonar en fase avanzada. Lesión ubicada en la región laterocervical izquierda.

CUADRO III.- DISTRIBUCION DE PACIENTES CON CANCER PULMONAR, SEGUN TIPO DE LESION PARANEOPLASICA EN PIEL

LOCALIZACION METASTASIS	N° DE CASOS	%
TROMBOFLEBITIS SUPERFICIAL	2	40
ICTIOSIS ADQUIRIDA	1	20
ESCLERODERMIA	1	20
PRURITO GENERALIZADO	1	20
TOTAL	5	100

mente que se trataba de una mt de carcinoma epidermoide cuyo primario era pulmonar y el otro caso se presentó en un paciente de 68 años con lesión nódulo tumoral queratósica ubicada en región latero cervical izquierda (Fig. 1) la cual fue reportada histológicamente como mt de carcinoma epidermoide cuyo primario fue de ubicación pulmonar en fase avanzada.

En el Cuadro III se presenta la distribución de pacientes con cáncer pulmonar según el tipo de manifestación paraneoplásica cutánea encontrada, cuya ampliación se hará en la próxima sección.

La sumatoria de pacientes con carcinoma pulmonar y lesiones cutáneas asociadas a la neoplasia fue 7: dos metástasis y cinco paraneoplásicos; los 41 restantes que componían la muestra presentaron afecciones dermatológicas variadas sin ninguna relación con la neoplasia pulmonar, a saber: tiñas, xerosis, dermatitis seborréica, dermatitis por contacto, erupción por medicamentos, queratosis actínicas y seborréicas y quistes epidérmicos.

DISCUSION

Un tumor maligno puede manifestarse externamente en piel y su reconocimiento puede conducir al diagnóstico de una neoplasia previamente no sospechada. A menudo, estas manifestaciones son más bien inespecíficas y muchas de ellas pueden ser bastante sutiles⁽¹⁴⁾ algunas pueden ser marcador de varios tumores malignos internos, por ej. la hipertrichosis lanuginosa adquirida, otras son más bien específicas como es el caso del eritema necrolítico migratorio y el tumor pancreático productor de glucagon⁽¹⁵⁾ y otras pueden aparecer sin que ello se acompañe de una malignidad⁽²⁾ de manera que la literatura médica se encuentra repleta de registros, muchos anecdóticos, los cuales pueden indicar o no una asociación con un

proceso tumoral maligno⁽¹⁴⁾.

Es obvio que los signos cutáneos más específicos son las manifestaciones metastásicas provenientes del tumor interno, ellos resultan de directa extensión o por diseminación hematógena o linfática de células neoplásicas⁽¹⁶⁾, la situación se presenta más compleja en relación a las manifestaciones paraneoplásicas donde varios mecanismos fisiopatológicos han sido propuestos, como son:

a. Producción de hormonas biológicamente activas o bien polipéptidos o mediadores humorales que actúan a distancia en un órgano blanco'. La capacidad de las células cancerosas de producir y responder a sus propios factores de crecimiento ha sido extensamente estudiado, encontrándose conexión entre oncogenes y factores de crecimiento⁽¹⁷⁾. La activación de oncogenes o la pérdida de proteínas inhibitoras de oncogenes puede generar una inapropiada producción y expresión de varias citoquinas tales como factores de crecimiento que pudieran estar parcialmente envueltas en la proliferación de ciertos tumores malignos humanos como es el caso del carcinoma de mama⁽³⁾ especulándose que los factores de crecimiento puedan jugar un papel importante en la etiología de muchos síndromes paraneoplásicos cutáneos de tipo proliferativo⁽¹⁸⁾.

b. El tumor puede inducir la interacción antígeno-anticuerpo. Recientes datos sobre superantígenos bacterianos los relacionan con familiares de proteínas que provocarían una potente respuesta proliferativa de células T⁽¹⁹⁾. Los superantígenos se combinarían con moléculas clase II del complejo mayor de histocompatibilidad en forma de ligandos lo cual estimularía las células T vía el elemento

V-beta de los receptores de dichas células⁽²⁰⁾ creyéndose que existe una estrecha conexión entre algunos síndromes paraneoplásicos y superantígenos provocadores de respuestas proliferativas de células T⁽²⁻²⁰⁾

c. El tumor puede inducir depleción de sustancias específicas, condición sugerida en algunas manifestaciones como dermatitis pelagralike en pacientes con tumor carcinoide y en el eritema necrolítico migratorio por carcinoma pancreático⁽²¹⁾.

Ahora, debido a que la exacta etiología de muchos síndromes paraneoplásicos permanece oscura, el diagnóstico correcto es frecuentemente un proceso de exclusión por lo cual las consideraciones en relación al diagnóstico diferencial deben incluir lesiones metastásicas, complicaciones infecciosas, reacciones de toxicidad asociada con tratamiento quimioterápico y/o radiante, obstrucción directa o efecto infiltrativo del tumor primario⁽⁵⁾ sin olvidar factores inherentes a los procedimientos diagnósticos como es el caso de las punciones trascutáneas con aguja Trucut, pudiendo dar origen a lesiones cutáneas de aspecto nódulotumoral (Fig. 2) las cua-

es deben diferenciarse histológicamente entre tejido de granulación, como el caso presentado en la fotografía, y metástasis; esta situación no es infrecuente posterior a este tipo de procedimiento⁽²²⁾ y es el estudio histológico el método más práctico y confiable para aclarar el diagnóstico y descartar las "siembras" tumorales.

En relación a los hallazgos encontrados, la información aportada por las variables edad, sexo y hábitos tabáquicos, coincide con lo reportado en la literatura mundial⁽⁷⁻⁸⁻¹⁰⁻¹¹⁻¹²⁻¹³⁾ Nos llamó la atención el tipo histológico predominante de carcinoma pulmonar en la muestra examinada el cual fue el tipo epidermoide, como sabemos tal situación ha cambiado a favor del adc como lo señalan diferentes series consultadas⁽⁷⁻⁹⁻¹²⁻¹³⁾ pero esta es una serie pequeña enfocada hacia hallazgos cutáneos por lo cual pudiera tratarse de mera coincidencia.

Desglosando las lesiones paraneoplásicas encontradas (cuadro 3); la tromboflebitis superficial ocurrida en 2 casos de la serie examinada, es una de las asociaciones cutáneas neoplásicas mayormente conocidas. Descrita por Trosseau en 1860⁽²⁻⁵⁾; típicamente son cordones eritematosos muy sensibles a lo largo de venas

FIGURA 3



Tejido de granulación posterior a puncion-biopsia transcutánea. Deben diferenciarse histológicamente de "siembras" tumorales. Lesión ubicada en hemitorax derecho

superficiales usualmente en miembros inferiores, la forma migratoria es la más conocida como marcador de neoplasiaM y esa naturaleza migratoria parece estar relacionada con la presencia de un estado generalizado de hipercoagulación⁽¹⁴⁾. Se ha asociado a tumores de pulmón, páncreas, mama, próstata, hígado, intestino, ovarios y gástrico⁽¹⁴⁻²³⁾ en esta última localización se hizo la descripción origina⁽²⁾.

Este signo puede ser una manifestación inicial de una neoplasia oculta pero en el 50% de los casos se presenta en estadios avanzados y con mt presentes⁽²³⁾ lo cual ocurrió en nuestros casos. En ambos se localizaron en miembros inferiores (Fig. 3) eran del

instalación brusca y localizada en tronco y tercio distal de extremidades. Esta forma de aparición en un adulto sin otro antecedente puede indicar la presencia de una neoplasia oculta y debe ser diferenciada clínica y hasta histológicamente de la piel seca (xerosis)⁽¹⁴⁾. Por fibrobroncoscopia se demostró la presencia de un tumor pulmonar cuya histología correspondió a carcinoma epidermoide moderadamente diferenciado. La ictiosis adquirida ha sido descrita asociada a desordenes linfoproliferativos principalmente la enfermedad de Hodgkin pero tumores sólidos como el carcinoma pulmonar, colon, cuello uterino, mama, leiomiomas y

neoplasias ya que es usual en ellos la anorexia y la pérdida de peso, situaciones que van muy unidas al déficit nutricional.

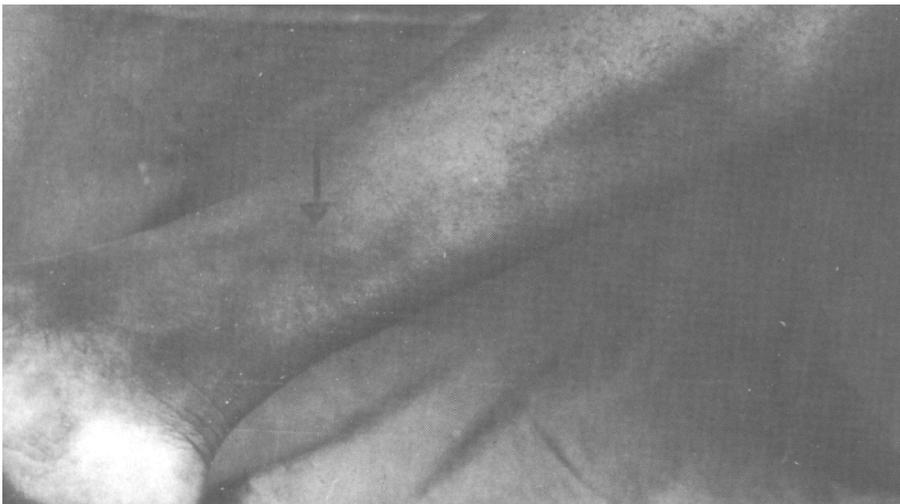
La Esclerodermia comúnmente no se asocia con una neoplasia interna. El único tumor que se ha descrito asociado con esclerodermia es el carcinoma pulmonar y es probable que esta asociación consista en un desarrollo tumoral secundario a la fibrosis pulmonar crónica ya que los pacientes reportados con esta asociación padecían esclerodermia en fase avanzada⁽¹⁴⁾.

Se presentó en un paciente de 53 años con endurecimiento cutáneo importante de tronco, brazos y muslos y marcada esclerodactilia; la clínica dermatológica aparece concomitantemente con el inicio de los síntomas respiratorios, el diagnóstico se hizo después de conocida por TAC de tórax y fibrobroncoscopia, la presencia de un carcinoma epidermoide pulmonar el cual era inoperable; la histología cutánea reveló hipertrofia y hialinización del colágeno con escaso infiltrado mononuclear dérmico, hallazgos cónsonos de esclerodermia⁽²⁴⁾.

Por último, un caso de prurito generalizado fue encontrado en un paciente de 72 años, dicha manifestación precedió el diagnóstico del tumor pulmonar varios meses, sin embargo la consulta dermatológica se realiza durante su hospitalización. La biopsia transbronquial permitió llegar al diagnóstico de un carcinoma epidermoide pulmonar bien diferenciado, la biopsia cutánea no aportó mayores datos, múltiples raspados descartaron la presencia de ácaros.

Este síntoma a menudo acompañado de escoriaciones es un marca

FIGURA 3



Trombotlebitis superticial en pierna derecha.

sexo femenino y mayores de 35 años y por fibrobroncoscopia se demostró la presencia de un tumor pulmonar cuya histología correspondió a carcinoma epidermoide para cada caso.

Un caso de ictiosis adquirida corroborada histológicamente mostrando hiperqueratosis moderada y tapones foliculares queratósicos con ausencia de granulosa; hallazgos descritos en esta patología⁽²⁴⁾ fue observada en un paciente masculino de 65 años, de

sarcoma de Kaposi tradicional⁽²⁵⁾ y asociado al síndrome de inmunodeficiencia adquirida⁽²⁶⁾. En muchos casos laictiosis ocurre concomitantemente con el desarrollo del tumor, como en este caso, pero raramente puede preceder el diagnóstico del mismo⁽⁵⁾. Otras de las causas etiológicas de esta dermatosis son las deficiencias nutricionales tales como la pelagra e hipovitaminosis A⁽⁵⁾. Particularmente creemos que estos trastornos nutricionales se conjugan en los pacientes con

dor inespecífico de malignidad interna y puede cursar en piel de apariencia normal y presentarse continuo o paroxístico, mostrando usualmente un carácter generalizado⁽¹⁴⁾. Este tipo de manifestación se ha asociado a enfermedad de Hodgkin y a linfoma cutáneo de células T⁽⁵⁾; cuando se ha encontrado asociado a neoplasias viscerales usualmente corresponden a tumores pancreáticos y gástricos, aunque pueden estar relacionados con cualquier otro tumor sólido⁽¹⁾

La aparición de prurito después del tratamiento de la enfermedad primaria puede anunciar una recurrencia del tumor⁽²⁷⁾. El compromiso renal y hepático por tumores primarios o metastásicos también puede acompañarse de prurito secundario a la acumulación de metabolitos prurígenos⁽¹⁴⁾, la cual no era la situación del paciente presentado.

Tanto la esclerodermia como el prurito generalizado son consideradas condiciones infrecuentes asociadas con malignidad internan⁽²⁾.

CONCLUSIONES

1. Las lesiones cutáneas paraneoplásicas observadas se presentaron en pacientes con carcinoma pulmonar avanzado por lo que creemos que un conocimiento adecuado de estas manifestaciones permitiría en ocasiones establecer un diagnóstico temprano o bien llevaría al diagnóstico diferencial correcto excluyendo afecciones no relacionadas con el tumor primario o con sus metástasis; permitiría excluir también infecciones o toxicidad por el tratamiento antineoplásico conduciendo a una conducta terapéutica apropiada.
2. La histología sigue siendo el procedimiento diagnóstico más acce-

sible y bueno a la hora de establecer el diagnóstico correcto.

3. Nos llamó la atención que todos los pacientes con manifestaciones cutáneas paraneoplásicas tenían carcinoma pulmonar variedad epidermoide no encontrándose en la literatura consultada una relación conocida entre este subtipo histológico pulmonar y la presentación de paraneoplásicos cutáneos.

REFERENCIAS

1. Bunn PA; Ridgway EC. Paraneoplastic syndromes. In: De Vita VT Jr, Hellman S, Rosenberg SA, eds. *Cancer: Principles and Practice of Oncology*. Philadelphia; JB Lippincott 1989: 1896-940.
2. Politi Y; Ophir J; Brenner S. Cutaneous Paraneoplastic Syndromes. *Acta Derm Venerol* 1993; 73: 161-70.
3. Poole S; Fenske NA. Cutaneous markers of interna; malignancy II. Paraneoplastic dermatosis and environmental carcinogens. *J Am Acad Dermatol* 1993; 28: 147-64.
4. Hall TC. Paraneoplastic Syndromes. *Ann Rev Med* 1978; 29: 379-406.
5. Abeloff MD. Paraneoplastic syndromes: a window on the biology of cancer. *New Engl J Med* 1987; 317: 1598-1600.
6. González Moran A; Vaquero J; Yuste M. "Nariz de Payaso": metástasis cutánea de carcinoma de pulmón. *Piel* 1990; 5: 23-26.
7. Travis WD; Travis LB; Devesa SS. Lung Cancer. *Cáncer* 1995; 75: 191-202.
8. Anuario de Epidemiología y Estadística Vital de MISAS, 1988.
9. Garcés L; Cruz ME; Ramírez M; AvilaMillán E. Carcinoma Pulmonar Primario. Diagnóstico histológico relacionado hábitos tabáquicos, sexo y edad. Trabajo Especial de Investigación. Hospital José Ignacio Baldó, Caracas, 1985.
10. Markman M. Response of Paraneoplastic Syndromes. *West J Med* 1986; 144: 580-85.
11. Auerbach O. Changes in bronchial epithelium in relation to sex, age, residence, smoking. *New Engl J Med* 1987; 256: 97.
12. Valaitis J; Warren S; Gamble D. Increasing of adenocarcinoma of the lung. *Cáncer* 1981; 47: 1042-6.
13. Vincent RG; Pickren JW; Lane WW; et al. The changing histopathology of lung cancer: a review of 1682 cases. *Cancer* 1977; 39: 1647-55.
14. McLean DJ; Haynes HA. Cutaneous manifestations on internal malignant diseases. In: Fitzpatrick TB; Eisen AZ; Wolff K, et al, eds. *Dermatology in General Medicine*. Fourth edition. Volume II. New York: McGraw-Hill, 1993: 2229-49.
15. Wilkinson DS. Necrolytic migratory erythema with pancreatic carcinoma. *Proc R Soc Med* 1971; 64: 1197-9.
16. Poole S; Fenske NA. Cutaneous markers of internal malignancy 1. Malignant involvement of the skin and the genodermatoses. *J Am Acad Dermatol* 1993; 28: 1-13.
17. Sporn MB; Roberts AB. Autocrine growth factors and cancer. *Nature* 1985; 313: 745-47.
18. Ellis DL; Kafka SP; Chow JC, et al. Melanoma growth factors, acanthosis nigricans, the sing of Leser-Trélat and multiple acrochordons. *N Eng J Med* 1987; 317: 1582-87.
19. Yagi JJ; Rath S; Janeway CA. Control of T cell responses to Staphylococcal enterotoxins by stimulator cell MHC class II polymorphism. *J Immunol* 1991; 147: 1398-1405.
20. Herman A; Koppler JW; Marrack P, et al. Superantigen mechanism of T cell stimulation and role in immune responses. *Ann Rev Immunol* 1991; 9: 745-72.
21. McLean DJ. Cutaneous Paraneoplastic Syndromes. *Arch Dermatol* 1986; 122: 795-67.
22. Dr. Enrique, Alfonso Suárez. Neomólogo. Servicio Cirugía de Tórax. Hospital José Ignacio Baldó, Caracas. (Comunicación Personal).
23. James WD. Trousseau's syndrome. *Int J Dermatol* 1984; 23: 205-6.
24. Lever WF; Schaumburg-Lever G. *Histopathology of the skin*. 7a edition. JB Lippincott, Philadelphia 1990.
25. Polisky RB; Bronson DM. Acquired ichthyosis in a patient with adenocarcinoma of the breast. *Cutis* 1986; 38: 459-60.
26. Young L; Steinman HK. Acquired ichthyosis in a patient with acquired immunodeficiency syndrome and kaposi's sarcoma. *Am Acad Dermatol* 1987; 16: 395-96.
27. Braverman IM. *Signs of Systemic Diseases*, 2d ed. Philadelphia, WB Saunders, 1981: 376.