



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

---

---



**FACULTAD DE ODONTOLOGÍA**

DERMATOSIS PARANEOPLÁSICA EN PACIENTES  
CON TIMOMA.

**T E S I N A**

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

**C I R U J A N A   D E N T I S T A**

P R E S E N T A:

SANDRA GABRIELA AGUILAR DE LA LUZ

TUTOR: Mtro. JUAN CARLOS CUEVAS GONZÁLEZ

ASESOR: Mtro. FRANCISCO GERMÁN VILLANUEVA SÁNCHEZ

MÉXICO, D.F.

2014



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

## DERMATOSIS PARANEOPLÁSICA EN PACIENTES CON TIMOMA

*DIOS: gracias Señor, por haberme dado una familia en donde reina el amor y la solidaridad.*

*A TÍ, MAMÁ: Gracias porque has sido padre y madre, por depositar en mí el apoyo, las esperanzas, la paciencia y sobre todo el amor incondicional, te quiero con toda el alma y mi corazón, eres y serás siempre la mejor mamá del universo, te amo.*

*A MI PADRE LUIS MATEO †: En donde quiera que te encuentres, has sido para mí un ángel protector y te llevo en mi corazón.*

*LUIS ARTURO, gracias hermano por el apoyo incondicional que siempre me has brindado, gracias por ser además de hermano, mi mejor amigo y como un padre en mi vida, por la persistencia que has demostrado para que llegara a este logro tan importante.*

*A MI ABUELITA TOMY: Gracias por el apoyo y la paciencia que siempre me has demostrado, porque has sido para mí como una segunda madre. Te quiero.*

*TÍA PATRICIA OSORIO †: El padecimiento que lamentablemente te aparto de tu familia, despertó en mí la iniciativa de investigar más sobre esa enfermedad y lograr este gran pasó en mi carrera profesional, siempre te llevaré en mi corazón.*

*A MI AMADA UNIVERSIDAD: Gracias, por haberme abierto las puertas, para que yo me formara como profesionalista, comprometiéndome a enaltecer esta máxima casa de estudios, ejerciendo mi profesión con orgullo, ética y dignidad.*

*Son tantas las personas que intervinieron para que concluyese esta carrera y tan ingrata la memoria, pero estáis todos en mi eterno agradecimiento.*

## ÍNDICE

<b>INTRODUCCIÓN.....</b>	<b>5</b>
<b>CAPÍTULO I</b>	
<b>ANTECEDENTES HISTÓRICOS</b>	
1.1 Neoplasias.....	6
1.2 Timo.....	6
1.3 Dermatitis.....	7
<b>CAPÍTULO II</b>	
<b>TIMOMA</b>	
2.1. Mediastino Anterosuperior.....	8
2.2. Generalidades Anatómicas del Timo.....	11
2.3. Neoplasia.....	18
2.4. Timoma.....	19
2.5. Etiología del timoma.....	22
2.6. Clasificación del timoma.....	25
2.7. Diagnóstico del timoma.....	26
2.8. Tratamiento del timoma.....	28
<b>CAPÍTULO III</b>	
<b>DERMATOSIS</b>	
3.1. Generalidades de la piel.....	29
3.2. Dermatitis.....	36
3.3. Signos de diagnóstico dermatológico.....	36
3.4. Tipos de dermatitis.....	37
<b>CAPÍTULO IV</b>	
<b>DERMATOSIS PARANEOPLÁSICA</b>	
4.1. Definición de la dermatitis paraneoplásica.....	48
4.2. Diagnóstico de la dermatitis paraneoplásica.....	49
4.3. Clasificación de las dermatitis paraneoplásica.....	50
4.4. Tipos de dermatitis paraneoplásica.....	50

**CAPÍTULO V**

**DERMATOSIS PARANEOPLÁSICA EN PACIENTES CON  
TIMOMA**

<b>5.1. Pénfigo paraneoplásico.....</b>	<b>60</b>
<b>5.2. Dermatomiositis.....</b>	<b>64</b>
<b>5.3. Liquen plano.....</b>	<b>71</b>
<b>5.4. Lupus eritematoso sistémico.....</b>	<b>75</b>
<b>CONCLUSIONES.....</b>	<b>80</b>
<b>REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....</b>	<b>82</b>

### **INTRODUCCIÓN.**

El cuerpo humano está constituido por diversos órganos que son los responsables del normal funcionamiento del mismo, es importante conocer cada uno de ellos, así como el papel que desempeñan para poder identificar lo normal de lo patológico, para lograrlo se deben realizar valoraciones periódicas a través estudios clínicos y radiográficos, aún más si existe el riesgo de padecer enfermedades sistémicas o la aparición de algún tipo de cáncer o tumor asociado a factores hereditarios.

En la presente trabajo revisaremos uno de estos órganos, el timo, es el órgano linfático que durante el desarrollo normal de los individuos tiende a disminuir de tamaño, desempeña un papel importante en el sistema inmunológico, ya que en él se desarrollan células indispensables para el sistema de defensa denominados linfocitos T, estas células ayudan a combatir agentes externos que dañan al organismo, sin embargo suelen presentarse alteraciones tímicas que modifican la estructura y el funcionamiento del timo.

Las principales alteraciones que existen son hiperplasias tímicas, lipomas, carcinomas tímicos así como la presencia de tumores benignos y malignos denominados timomas, estos últimos ocasionan un sobrecrecimiento del órgano afectando la integridad de los órganos vecinos.

Los timomas son neoplasias poco frecuentes que afectan en su mayor parte a las mujeres entre la cuarta y quinta década de la vida, lo que actualmente reporta una alto índice de mortalidad.

Las principales características son las dermatosis paraneoplásicas que debemos identificar en este tipo de pacientes que acuden a la consulta odontológica y así canalizarlos oportunamente.

## **CAPÍTULO I**

### **ANTECEDENTES HISTÓRICOS.**

#### **1.1. NEOPLASIAS.**

El cáncer es una enfermedad antigua, se encontraron tumores óseos en restos prehistóricos así como en algunos escritos antiguos de la India, Egipto, Babilonia y Grecia.<sup>1</sup>

Hipócrates logra identificar la diferencia entre tumores benignos y malignos así mismo introdujo el término carcino del cual se deriva el término actual de carcinoma, en general Hipócrates fue el que descubrió el cáncer de mama.<sup>1</sup>

Claudius Galeno (129-199 ac, médico griego que asistió al emperador romano Marco Aurelio) sugirió que el cáncer podía ser la resultante de la acumulación de la "bilis negra" (teoría humoral: producida por el estómago y el bazo).<sup>2</sup>

#### **1.2. TIMO.**

\*Galeno (siglo II d. de C.) definió un papel del timo en la purificación del sistema nervioso, posteriormente, Vesalio (siglo XV) teorizó que el timo servía de amortiguador, para proteger los importantes vasos del mediastino que se encuentran detrás del esternón.<sup>2</sup>

\*En 1777, Guillermo Hewson fue el primero en identificar correctamente la glándula del timo como una glándula que modifica la linfa.<sup>2</sup>

\* En 1846, ocurrió un desarrollo crucial en su entendimiento cuando Hassall y Vanarsdale utilizaron mejoras en el microscopio compuesto para estudiar el timo más a fondo y describieron las diferencias del timo con otros órganos

linfoides, específicamente la característica histológica conocida como corpúsculos de Hassall.<sup>2</sup>

\*En 1961 el inmunólogo australiano Jacques Miller, demostró la importancia del timo en el sistema inmune mediante la timectomía quirúrgica del timo en ratones de tres días de edad, lo que ayudó a determinar la deficiencia en la población de linfocitos con lo cual aportó la primera noción de cuál es su función llamando las células T a aquellas donde el timo era el órgano de su origen.<sup>3</sup>

Frank Macfarlane Burnet (1899-1985) autor de la teoría de la selección clonal, propuso que el timo es donde se eliminan los linfocitos no útiles o peligrosos antes de pasar a la circulación sanguínea.<sup>3</sup>

\*En 1989 Felker publicó el primer nomograma del timo fetal que describía el diámetro anteroposterior de esa glándula en un corte axial del tórax, esta fue la primera vez que se describió el patrón ecográfico del timo.<sup>3</sup>

### **1.3. DERMATOSIS.**

En 1868 Hebra fue el primero en determinar que la pigmentación de la piel suele ser indicativo para la presencia de cáncer visceral.<sup>4</sup>



## CAPÍTULO II

### TIMOMA.

#### 2.1 MEDIASTINO ANTEROSUPERIOR.

El mediastino anterosuperior (Fig.1) está constituido por los tejidos y órganos que se sitúan frente al pericardio y los grandes vasos, donde habitualmente se encuentran localizados tumores de diversas idiosincrasias, el mediastino se describe como un compartimiento que anatómicamente se divide en antero superior o anterior, medio o visceral y posterior o paravertebral, destacando que este sistema estandarizado nos brinda la posibilidad de lograr clasificar los tumores, así como las enfermedades de acuerdo a su sitio de origen y ubicación.<sup>5,6.</sup>

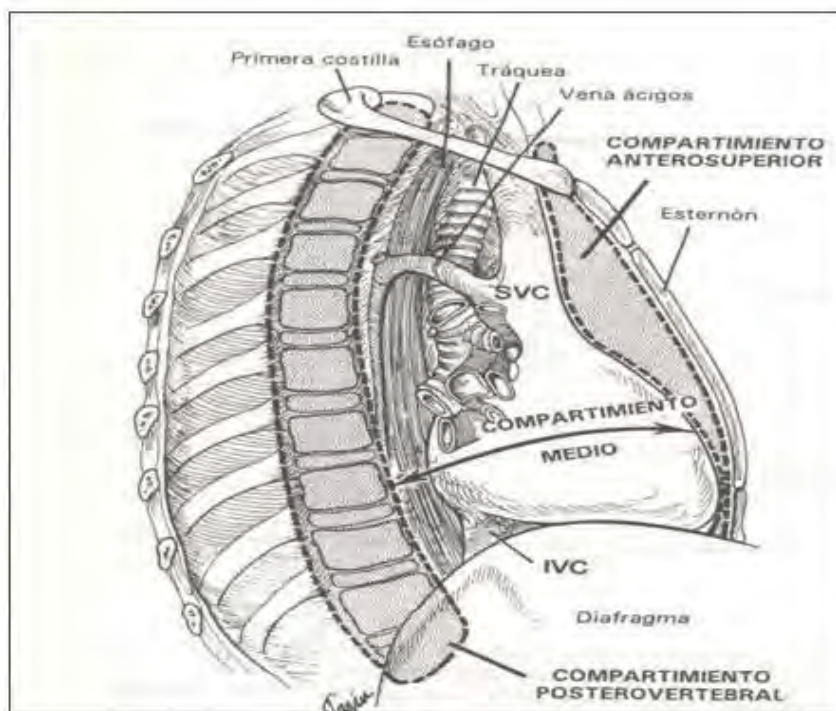


Fig. 1: Mediastino anterosuperior.<sup>6</sup>

## DERMATOSIS PARANEOPLÁSICA EN PACIENTES CON TIMOMA

Las manifestaciones clínicas que conllevan al diagnóstico de un tumor que esté causando irritación, compresión o invasión a tejidos y órganos vecinos, pueden llegar a ser inespecíficas, sin embargo existen factores que ayudan a determinar si existe la sospecha de la presencia de algún tumor benigno o maligno.<sup>5,6</sup>

Haciendo mención que dichos factores son:

1: Asintomáticos.

2: Presencia de síntomas respiratorios.

3: Síndrome de la vena cava superior: se refiere a la dificultad de drenaje de las venas de cabeza, cuello y extremidades superiores.

4: Síndrome de Horner: éste se produce por la interrupción de la vía simpática a cualquier nivel de su trayecto entre el hipotálamo y la órbita.

5: Síndrome febril: caracterizado por la elevación de la temperatura corporal, síntomas y signos circulatorios, nervioso y en algunos casos, delirio, convulsiones y herpes labial.

6: Manifestaciones inespecíficas: disfagia, odinofagia, disfonía, estridor traqueal, arritmias cardíacas, insuficiencia cardíaca, pérdida de peso, hiporexia, malestar general.

7: Manifestaciones endocrinas y humorales.

Destacando que en el mediastino anterior o anterosuperior suele haber la presencia de tumores de tejido linfoide en un 24%, de los cuales 17% de los tumores de células germinales que son tumores gonadales se desarrollan en etapa embrionaria, 10% de tumores del timo y 10% de tumores de tiroides descendientes del cuello.<sup>5,6</sup>

## DERMATOSIS PARANEOPLÁSICA EN PACIENTES CON TIMOMA

En el mediastino medio se presentan con mayor frecuencia los tumores de tejido graso, nodos linfáticos y quistes de vías aéreas, en el mediastino posterior únicamente tumores neurogénicos malignos y benignos.<sup>5,6</sup>

El timo es el órgano más importante de esta zona debido a que la mayor parte de las neoplasias mediastínicas son de origen tímico, los tumores tímicos ocupan el mediastino anterosuperior (Fig.2), que se localiza inmediatamente posterior al esternón y a la superficie anterior del pericardio y los grandes vasos.<sup>5,6</sup>

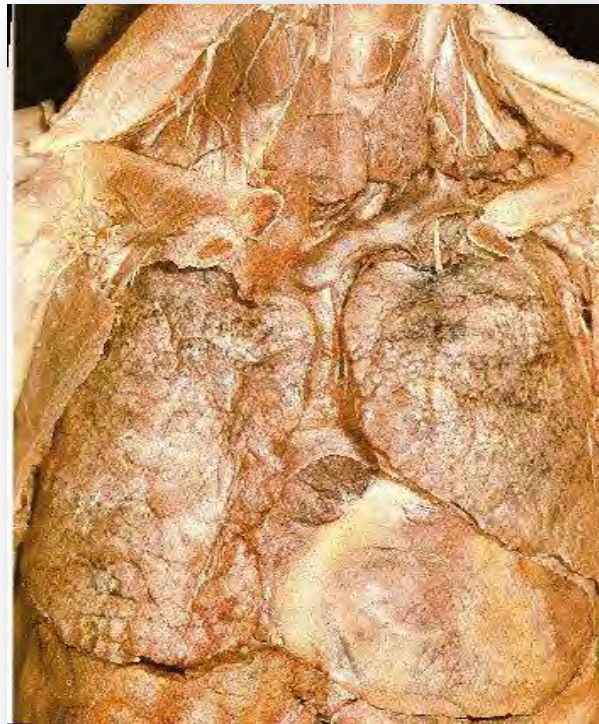


Fig. 2: Mediastino Anterosuperior .<sup>7</sup>

## 2.2. GENERALIDADES ANATÓMICAS DEL TIMO.

El timo es un órgano linfático localizado en la parte más anterior del mediastino superior (Fig.3), delimitado por la parte ventral del pericardio fibroso situándose por detrás del manubrio del esternón, está ubicado en la parte inferior del cuello que suele prolongarse hasta la glándula tiroides por delante de la vena cava superior y la aorta. La irrigación del timo deriva de las ramas intercostales anteriores y mediastinica anterior de la arteria torácica interna así mismo la inervación del timo está determinada por el nervio vago(X) y los nervios frénicos.<sup>8, 9, 10.</sup>

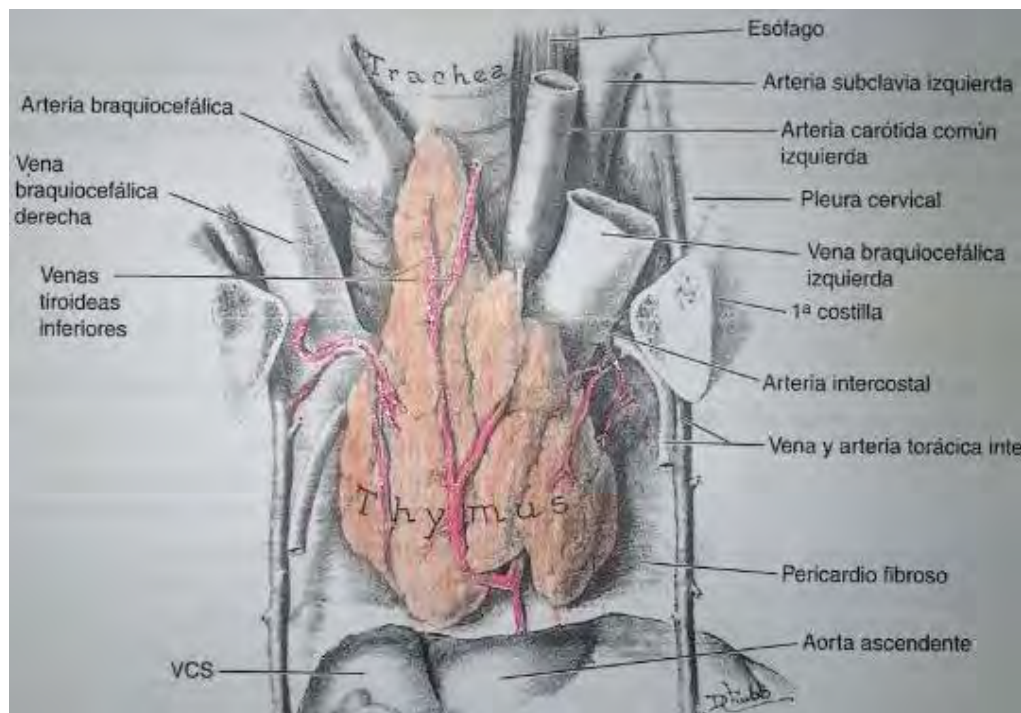


Fig. 3: Disección del mediastino superior.<sup>8</sup>

El timo se encuentra relacionado con la talla y el peso corporal resaltando que durante la infancia suele extenderse cranealmente hacia la región del cuello por detrás de la fascia cervical que promedia un peso aproximado de 15 gramos al momento del nacimiento alcanzando un peso de 30gr a 40gr.<sup>1, 10.</sup>



Fig. 4:El timo en relacion con los pulmones ,el corazon y los grandes vasos. <sup>11</sup>

El máximo desarrollo del timo se presenta hasta la pubertad dado que sufre una involución gradual del tejido glandular linfático y es sustituido progresivamente por tejido adiposo dispuesto en estructuras lobuladas que suelen tener considerables variaciones en el tamaño y llega a pesar únicamente 10 gr durante la edad adulta, sin embargo el timo también puede involucionar en niños como una respuesta ante una enfermedad grave o infección por VIH. <sup>1, 10.</sup>

Desde el punto de vista embrionario el timo es de origen endodérmico ya que deriva del tercer arco faríngeo (Fig.5), a veces con una intervención inconstante del cuarto arco faríngeo, ahí las células endodérmicas epiteliales proliferan y se diferencian en las células reticulares del estroma tímico. <sup>8, 10.</sup>

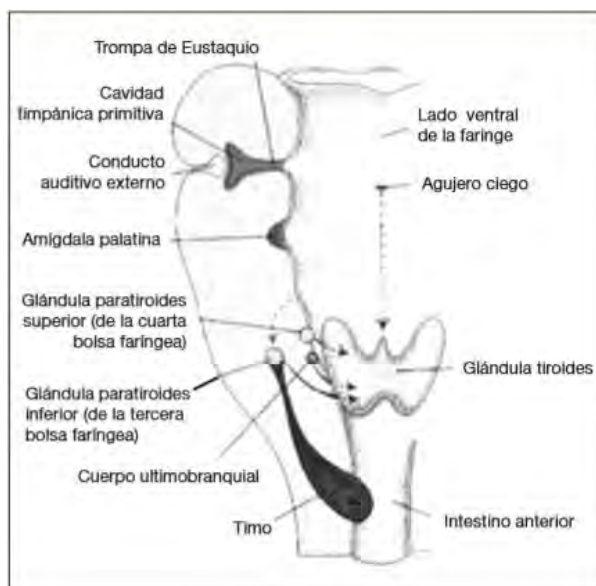


Fig. 5: Sexta semana de gestación la tercera bolsa faríngea: glándula paratiroides inferior y primordio tímico.<sup>11</sup>

El timo está constituido por un lóbulo derecho y un izquierdo, una cápsula fibrosa que se extiende dentro del parénquima para formar un tabique de tejido conectivo fibroso conformado por el sistema trabecular que delimitará cada lóbulo del timo a su vez rodeado por una cápsula delgada de tejido conjuntivo laxo que se subdivide en lobulillos tímicos.<sup>1, 8, 12, 13.</sup>

Cada lobulillo Tímico de forma poliédrica está integrado por una corteza y una médula (Fig.6) formado por mallas de células reticulares epiteliales, en la corteza se encuentran linfocitos provenientes de la médula ósea denominados timocitos, algunas células epiteliales y mesenquimatosas, en la médula las células epiteliales se unen para formar la red de almacenaje para los timocitos, los "Corpúsculos de Hassall" son estructuras medulares queratinizadas de manera focal con agregados concéntricos de células epiteliales características del timo que se localizan en las células más profundas.<sup>1, 13, 14.</sup>



## DERMATOSIS PARANEOPLÁSICA EN PACIENTES CON TIMOMA

Cabe hacer mención que en el desarrollo embrionario los *precursores de los linfocitos T emigran al timo y maduran guiados por células epiteliales aislándose en el interior del timo.* <sup>1, 13, 14.</sup>

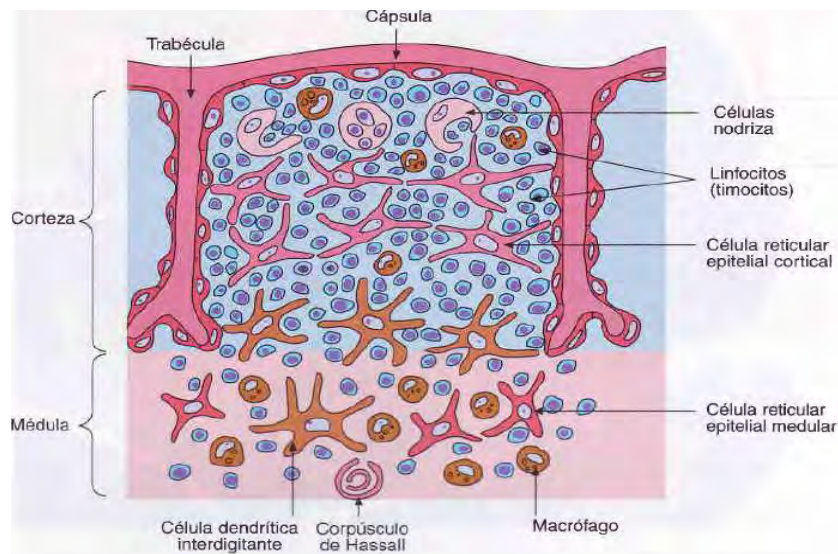


Fig. 6: Representación esquemática de los componentes celulares corteza y médula.

En el timo están presentes macrófagos, linfocitos T y la formación de hormonas que determinan la regulación inmunológica (timosina, timopoyetina, timulina) las cuales promueven el crecimiento de los linfocitos. <sup>14, 16.</sup>

Es importante señalar, que los linfocitos B se pre-procesan en el hígado durante la etapa intermedia de la vida fetal y en la médula ósea tras el nacimiento, a diferencia de los linfocitos T que como ya se ha señalado, secretan anticuerpos que son proteínas grandes capaces de mezclarse con la sustancia antigénica, tienen una diversidad de anticuerpos que migran al tejido linfático de todo el cuerpo en donde se alojan lejos y a la vez cerca de

los linfocitos, estos mismos se originan en la médula ósea los cuales migran al timo y de ahí suelen dividirse rápidamente para obtener la capacidad de reacción frente a antígenos específicos, un linfocito tímico tras desarrollar un antígeno específico abandona el timo y se disemina a través de la sangre para alojarse en el tejido linfático, el timo se asegura de que los linfocitos T no reaccionen frente a proteínas y otros antígenos del cuerpo, los cuales deben liberarse para combinarse a los autoantígenos.<sup>13, 14.</sup>

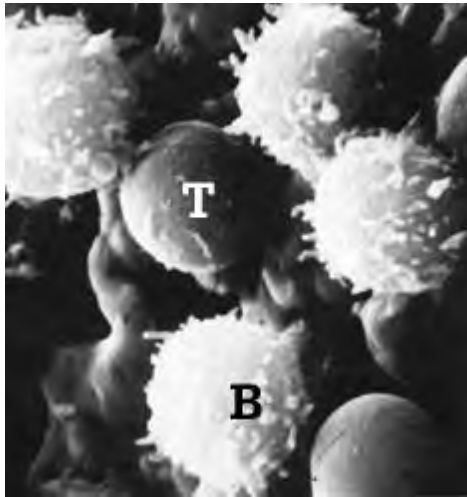


Fig. 7: Foto de Linfocitos T y B obtenida mediante microscopía electrónica de barrido.<sup>17</sup>

Las únicas células liberadas reaccionan frente a antígenos externos como bacterias, toxinas o incluso a un órgano trasplantado teniendo lugar poco antes del nacimiento y algunos meses después, más allá de este periodo la extirpación del timo reduce pero no elimina el sistema inmunológico de los linfocitos T, sin embargo la extirpación puede impedir el desarrollo de la inmunidad celular responsable del primer rechazo de órganos trasplantados como el corazón y los riñones.<sup>14</sup>



El timo desempeña un papel importante en el desarrollo del sistema inmunológico ya que regula la producción de linfocitos, inmunidad se puede definir como la capacidad que tiene el organismo o para resistir el daño de microorganismos y agentes químicos nocivos, ésta puede ser innata (resistencia no específica) o adquirida (específica).<sup>12, 14.</sup>

Existen dos tipos de inmunidad en el organismo, el que produce anticuerpos que son globulinas en el plasma sanguíneo al cual se le denomina **inmunidad humoral linfocito B** (medula ósea), y el segundo se denomina **inmunidad celular linfocito T** (*timo*).<sup>14</sup>

Dentro de las anomalías en el desarrollo del timo varía desde la ausencia completa que está determinada por la agenesia o hipoplasia grave, displasia tímica en la cual hay una disminución del tamaño pero la forma es normal, es caracterizada por la ausencia de timocitos, pocos corpúsculos de Hassall, solo existen componentes epiteliales o hiperplasia tímica dichas anomalías están relacionadas con deficiencias inmunitarias y trastornos hematológicos.<sup>1</sup>

La hipoplasia del timo está presente en el síndrome de Di George, está caracterizado por defectos importantes en la inmunidad celular y cambios en el desarrollo de la paratiroides asociada al hipoparatiroidismo, la hiperplasia tímica implica la presencia de folículos de linfocitos B en el timo, sin relación con el tamaño, suelen presentarse en alteraciones inflamatorias e inmunitarias crónicas sin embargo son más frecuentes en pacientes que tienen miastenia grave, enfermedad de Addison, lupus eritematoso sistémico, esclerodermia, artritis reumatoide y acromegalia que normalmente se presenta morfológicamente más grande para la edad del paciente, sin embargo suele tener diversos tamaños por lo que es de suma importancia determinar si es una verdadera hiperplasia tímica o alguna alteración tal como el timoma.<sup>1, 13.</sup>

## DERMATOSIS PARANEOPLÁSICA EN PACIENTES CON TIMOMA

Las alteraciones neoplásicas del timo comprimen y distorsionan el tejido normal que suelen llegar a la formación de quistes, un tumor con degeneración quística puede mimetizar un quiste tímico pero dependiendo de la asociación a los tejidos blandos contribuye a su diferenciación, los quistes del timo son lesiones aisladas poco frecuentes aproximadamente de 4cm de diámetro redondos, están cubiertos de epitelio estratificado, las características del contenido líquido del quiste suelen ser de origen seroso o mucinoso que puede llegar a ser hemorrágico que dependerá de la función del contenido del quiste. Ante la presencia de una lesión quística en el timo en un paciente que presenta sintomatología debe ser considerado minuciosamente la presencia de una neoplasia en particular un linfoma o un timoma.<sup>1, 13.</sup>

Tabla 1.<sup>6</sup>

<b>Anterosuperior.</b>	<b>Visceral o medio.</b>	<b>Paravertebral o posterior.</b>
Timoma o quistes tímicos.	Linfoma.	Tumores neurogénicos.
Tumor de células germinales.	Quistes pericárdicos, entérico, mesotelial, neurogénicos o del conducto torácico.	Fibrosarcoma.
Linfoma.	Granulomas.	Feocromicitoma.
Linfangioma.	Hamartoma.	Linfoma.
Lipoma.	Paraganglioma.	
Fibroma.	Feocromicitoma.	
Adenoma paratiroideo.		
Tiroides ectópico o con proyección intratorácica.		

El quiste tímico congénito se desarrolla como un quiste unilocular a partir de un conducto timofaríngeo persistente. Los quistes tímicos inflamatorios son multiloculares, diversos tumores, incluidos los timomas, los de células germinales y los linfomas, se asocian con una degeneración quística del propio timo.<sup>1, 13</sup>

En el timo se presentan distintos tipos de neoplasias tales como tumores de células germinales del timo originadas a partir de las capas de células germinales primitivas, ectodermo, endodermo, linfoma tímico, enfermedad de Hodgkin metastásica que afecta al timo por infiltración, lipoma en el timo que es un tumor tímico benigno encapsulado compuesto por tejido adiposo maduro e islotes de tejido tímico intercalados dentro del tumor. Los tumores epiteliales tímicos se han clasificado en tres grupos: 1) timoma benigno, 2) timoma maligno de tipo I (timoma invasivo), y 3) timoma maligno de tipo II (carcinoma tímico).<sup>1, 13, 18.</sup>

### **2.3. NEOPLASIA.**

Es un crecimiento anormal no coordinado de los tejidos a la proliferación celular de un tejido normal estos suelen ser de carácter benigno o maligno que dependerá del proceder biológico, propiedades morfológicas, comportamiento clínico y el sitio de origen, las neoplasias benignas están caracterizadas por tener una estructura bien delimitada que se encuentra en el mismo lugar sin llegar a diseminarse a otros sitios, en cambio los tumores malignos suelen infiltrar otras estructuras, tienden a metatizar, sin embargo, ambos presentan un parénquima que son un grupo de células neoplásicas proliferantes y un estroma constituido por tejido conjuntivo y vasos sanguíneos.<sup>1, 13.</sup>

Es importante mencionar que la base de la clasificación para las neoplasias dependerá del sufijo en el que éste termine, en el caso de los tumores benignos se denominan el sufijo “oma” a la célula de origen y los tumores malignos se le denominan el sufijo “sarcoma” a su célula de origen sin embargo suelen haber tumores benignos que ponen en riesgo la vida porque están ubicados en sitios de alto riesgo, así mismo hay tumores malignos que no metatizan ni producen cambios radicales e incluso la muerte.<sup>1,13.</sup>

En los tumores benignos, las características histológicas y citológicas son similares al tejido de origen, contienen epitelio de revestimiento similar al normal y pueden o no estar encapsulados por tejido conjuntivo, en cambio los tumores malignos presentan determinantes características histológicas y citológicas tales como anaplasia o atipia celular que dependerá del grado de agresividad presentando un aumento de tamaño y forma de las células (pleomorfismo), núcleos celulares hipercromáticos, mitosis atípicas, un factor de crecimiento desorganizado del número de células así como la impasividad que presentan a distintos órganos normalmente en vasos sanguíneos y linfáticos.<sup>1, 13.</sup>

### **2.4. TIMOMA.**

El timoma (Fig.8) es una neoplasia poco común que se deriva de las células epiteliales del timo normalmente se presenta en el mediastino anterosuperior, sin embargo, puede manifestarse en otros sitios como el cuello, el mediastino medio y posterior hasta el hilio pulmonar, macroscópicamente son masas lobuladas de color gris amarillento o blancas que llegan a medir de 15-20cm con zonas de necrosis quística, hemorrágicas y calcificaciones, se presentan en la cuarta y quinta década de la vida entre 45 y 55 años de edad, afecta con una mayor predilección al género femenino.<sup>13, 19, 20.</sup>

## DERMATOSIS PARANEOPLÁSICA EN PACIENTES CON TIMOMA

El timoma se ubica entre 1.5% y 2% de los tumores y neoplasias malignas del mediastino superior, con una incidencia de 1 a 5 casos por millón de habitantes, son tumores de escasa malignidad, con más tendencia a la recidiva local que a la metástasis.<sup>13, 19, 20.</sup>

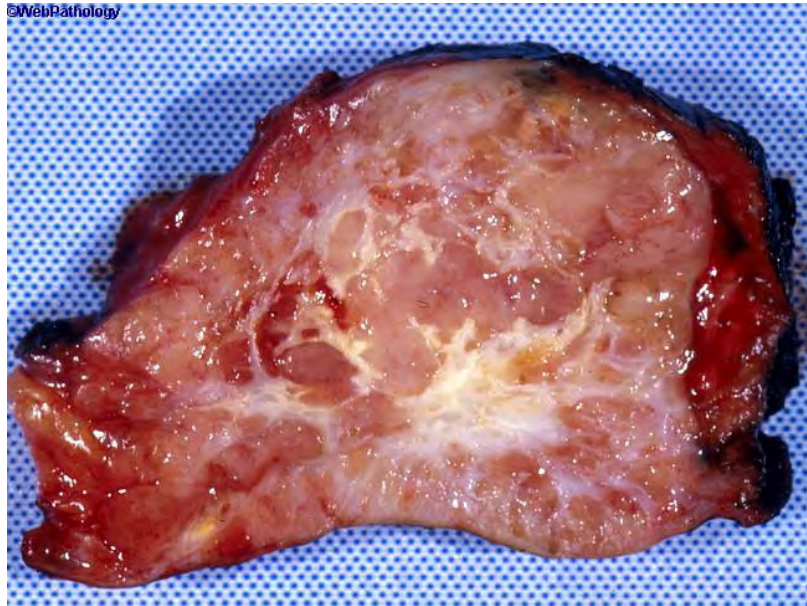


Fig. 8: Timoma.<sup>21</sup>

Un tumor epitelial tímico exhibe claramente una alteración en la morfología y tamaño durante el proceso de división celular así como características histológicas que ya no son específicas del timo, a dicho tumor se le conoce como carcinoma tímico, los carcinomas tímicos son típicamente invasores con un riesgo más alto de recaída y muerte. El timoma maligno tipo I, es la manifestación clínica más común de cáncer en el timo con una gran diferenciación al timoma benigno, se encuentra encapsulado sin embargo penetra la superficie pleural y pericárdica la cual causa metástasis a los ganglios linfáticos, pulmones y los huesos.<sup>1, 13.</sup>

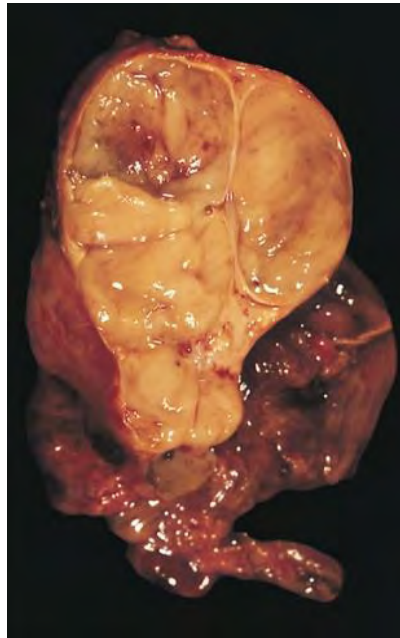


Fig. 9: Carcinoma tímico.<sup>22</sup>

El timoma maligno tipo II es un tumor poco frecuente invasivo denominado carcinoma tímico, en donde el grado de malignidad bien diferenciado incluye el carcinoma de células escamosas, el carcinoma mucoepidermoide y el carcinoma basaloide.

El carcinoma tímico (Fig.9), es un tumor epitelial tímico que presenta un alto grado de anaplasia y atipia celular, existe un aumento de la actividad proliferativa sin embargo no está asociada con el sistema inmunológico de la actividad de las células T.<sup>1, 13.</sup>

El diagnóstico, así como el tratamiento del timoma, han dado lugar a diversas clasificaciones como el sistema de clasificación histológica de la organización mundial de la salud, que refleja el grado de invasividad y la función inmunológica de los tumores epiteliales del timo, además relaciona los subtipos histológicos con el comportamiento clínico y el pronóstico de los timomas así como el parecido que pueden llegar a tener las células

neoplásicas a las células epiteliales normales del timo ante factores como la edad, el sexo y la presencia de otras enfermedades como miastenia grave, la presencia de hiperplasia linfoide dentro del tumor y el tamaño del tumor.<sup>23</sup>

Los timomas no invasivos están constituidos por células epiteliales de tipo medular que tienen una forma alargada y fusiforme, se observa un escaso infiltrado de timocitos. Los tumores invasivos puede ser citológicamente invasivos sin embargo localmente no tienden a producir metástasis, las células epiteliales son de tipo cortical, de forma redondeada con un infiltrado de timocitos elevado, las células neoplásicas presentan atipia celular que determinan un comportamiento más agresivo las cuales penetran a través de las membranas de las estructuras circundantes.<sup>13</sup>

### **2.5. ETIOLOGIA DEL TIMOMA.**

Se desconoce su etiología determinada, sin embargo, suelen existir factores de riesgo como las infecciones de Epstein-Barr (Fig.10), que es una enfermedad asociada a herpes virus, neoplasias endocrinas las cuales predisponen al desarrollo de tumores en las glándulas linfáticas.<sup>20</sup>

El 30% de los pacientes con neoplasias del timo suelen ser asintomáticos, y el 70% presentan un cuadro clínico de sintomatología local como tos, disnea, dolor torácico, hemoptisis, disfagia, que suele presentarse por la compresión sobre los órganos circundantes.<sup>20, 25.</sup>

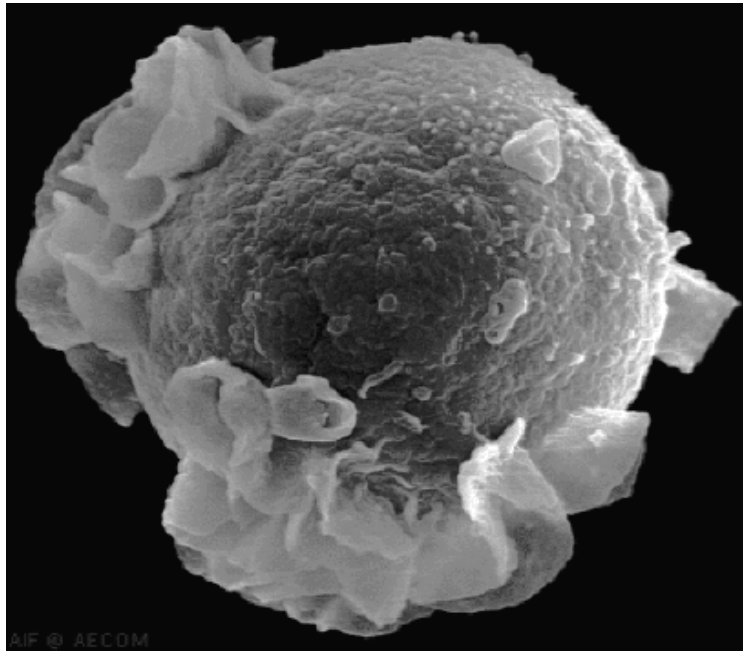


Fig.10: Epstein-Barr Virus.<sup>24</sup>

La mayoría de los pacientes que padecen timoma, están asociados a enfermedades como el síndrome de la vena cava superior (Fig.11), que se presenta como una expresión clínica de la obstrucción por el efecto compresivo de masas tumorales, ya sea de origen pulmonar, tímica o de linfadenopatía mediastínica, parálisis de nervio frénico, los cuales proporcionan inervación sensitiva y motora al diafragma.<sup>20, 25.</sup>

Hipogammaglobulemia (5% de los pacientes con timoma) asociada al síndrome de Good's es una alteración del sistema inmunitario relacionado a la baja concentración de inmunoglobulinas en la sangre la cual es un factor causal de la inmunodeficiencia, aplasia de células rojas (10% de los pacientes con timoma), que es un tipo de anemia severa por la ausencia de eritroblastos en la médula ósea que desarrolla anticuerpos contra la eritropoyetina, hormona de síntesis que aumenta la cantidad de glóbulos



## DERMATOSIS PARANEOPLÁSICA EN PACIENTES CON TIMOMA

rojos para facilitar el intercambio de oxígeno en la sangre y miastenia grave o enfermedad de Goldman en el 50% de los casos con timoma, es una enfermedad autoinmune que se caracteriza por la debilidad extrema de los músculos faciales y perioculares.<sup>25, 10</sup>.

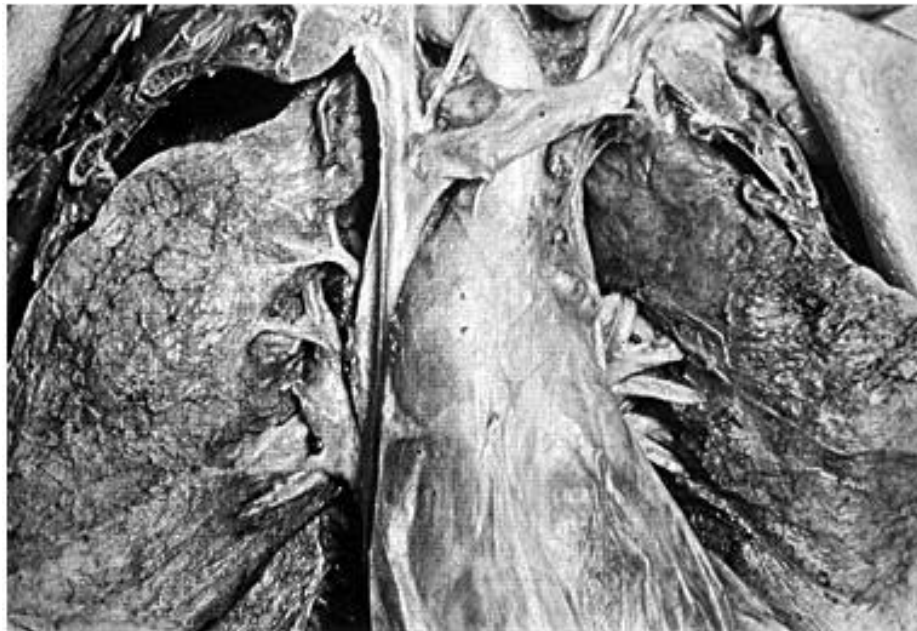


Fig.11: Vena cava superior.<sup>26</sup>

## 2.6. CLASIFICACIÓN DEL TIMOMA.

La clasificación de la Organización Mundial de la Salud para los tumores epiteliales del timo se introdujo por primera vez en el año de 1999 el cual utiliza una combinación de números y letras para designar la morfología de las células epiteliales neoplásicas, la organotipicidad y población de linfocitos<sup>18, 27</sup>. De acuerdo a la morfología se clasificó como:

Tipo A: Ovalada o usillo

Tipo B: Ovalada o poligonal

Tipo AB: Fusiforme/poligonal

Tipo C: Características citológicas con un alto grado de malignidad, carcinomas tímicos que han metatizando a otros órganos.<sup>20, 27</sup>.



Fig.12: Carcinoma tímico.<sup>28</sup>

## DERMATOSIS PARANEOPLÁSICA EN PACIENTES CON TIMOMA

La clasificación patológica de los tumores de timo Masaoka está basada en el grado de invasión y la relación con el pronóstico.

### Sistema de estadificación de masaoka.

<b>Estadio</b>	<b>Extensión</b>
<b>I</b>	Tumor macroscópicamente encapsulado, sin invasión capsular microscópica.
<b>II</b>	Invasión macroscópica del tejido adiposo circundante o pleura mediastinal Invasión microscópica de la cápsula.
<b>III</b>	Invasión macroscópica de los órganos vecinos.
<b>IV a</b>	Metástasis pleurales o pericárdicas.
<b>IV b</b>	Metástasis linfáticas o hematógenas.

Tabla 2.<sup>19, 27.</sup>

### 2.7. DIAGNÓSTICO DEL TIMOMA.

Un timoma así como un carcinoma tímico (FIG.12) suelen tener un diagnóstico inusual e imprevisto que se obtiene mediante una exploración radiográfica que suele estar asociada o no a alguna otra enfermedad sin embargo las radiografías de un paciente con timoma pueden ser normales.<sup>5, 19, 20, 29.</sup>

## DERMATOSIS PARANEOPLÁSICA EN PACIENTES CON TIMOMA

Las proyecciones radiográficas posteroanterior y lateral de tórax pueden confirmar la localización de una masa radiopaca en el mediastino anterior, la tomografía computada de tórax con contraste (Fig.13) es el estudio de imagen exacto para determinar el timoma, ya que puede definir invasión, calcificación y presencia de metástasis intratorácicas, la resección quirúrgica puede ser diagnóstica y terapéutica sin embargo cuando no se planea retirar el tumor, será necesario realizar una biopsia. <sup>5, 19, 20, 29.</sup>



Fig.13: TAC. Timoma.<sup>30</sup>

Para lograr un diagnóstico morfológico de las neoplasias epiteliales del timo, se han elaborado diferentes clasificaciones ya que es un poco complejo, porque presenta una gran variabilidad histológica así como heterogeneidad intratumoral basadas en la morfología, proporción de las células tumorales, histogénesis e inmunofenotipo. <sup>19, 20.</sup>

## 2.8. TRATAMIENTO DEL TIMOMA.

En los tumores derivados de las células epiteliales del timo ya sean benignos como malignos, el procedimiento quirúrgico constituye un proceso fundamental para determinar el estadio que presenta el paciente, la clasificación histológica y así mismo el primer paso del tratamiento, la resección quirúrgica de los tumores tímicos (FIG.14) puede resultar de gran utilidad para eliminar las recurrencias que suelen ser comunes, sin embargo entre el 10% y 30% de los pacientes que tienen tumores tímicos después de presentan recidiva tumoral.<sup>19, 31, 32.</sup>

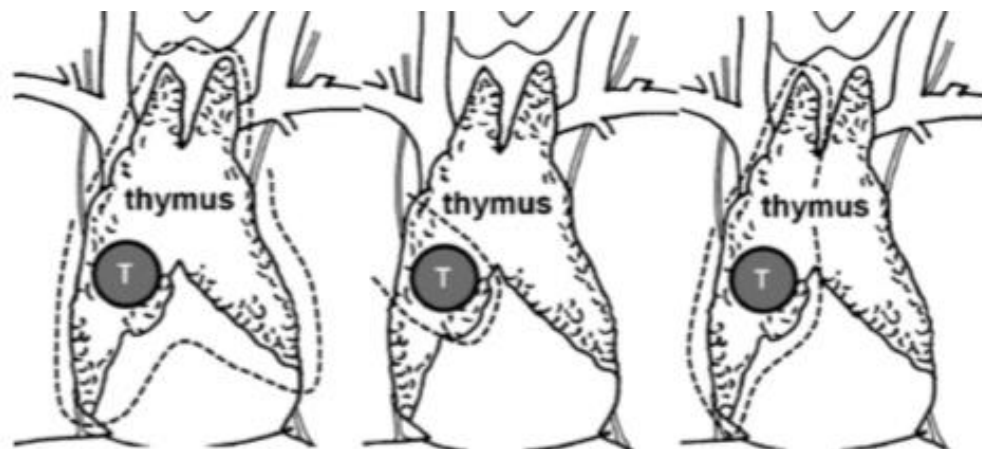


Fig.14: Esquemización de los tipos de resección de tímica: timentomía total, tejido tímico circundante y resección del lóbulo tímico.<sup>33</sup>

El tratamiento quirúrgico para los timomas se basa en la timentomía total (Fig.15) mediante la vía transesternal, estereotomía media de duval, en caso de haber metástasis se utiliza la quimioterapia, un sistema terapéutico mediante cisplatino, Corticoesteroides, doxorubicina y ciclofosfamida las cuales producen una respuesta adecuada y favorable.<sup>19, 31, 32.</sup>



*Fig.15: Tímectomía.* <sup>19</sup>

## **CAPITULO III**

### **DERMATOSIS.**

#### **3.1. GENERALIDADES DE LA PIEL.**

La piel (Fig.1) es el órgano más grande del cuerpo humano que se encuentra en contacto directo con las estructuras internas adyacentes y el medio ambiente exterior, se considera como un eje de procesos metabólicos con variaciones fisiológicas esenciales, la piel desempeña una parte fundamental en la protección contra agentes físicos, químicos y biológicos tales infecciones causadas por microorganismos mediante la renovación constante de células superficiales, la queratina y la secreción de las glándulas sebáceas producen un factor importante de impermeabilidad impidiendo la pérdida de agua interna del organismo así mismo produce la termorregulación corporal por el control del flujo sanguíneo y las glándulas sudoríparas, la piel también tiene la función de la síntesis, almacenamiento de vitamina D. <sup>10, 34, 35.</sup>

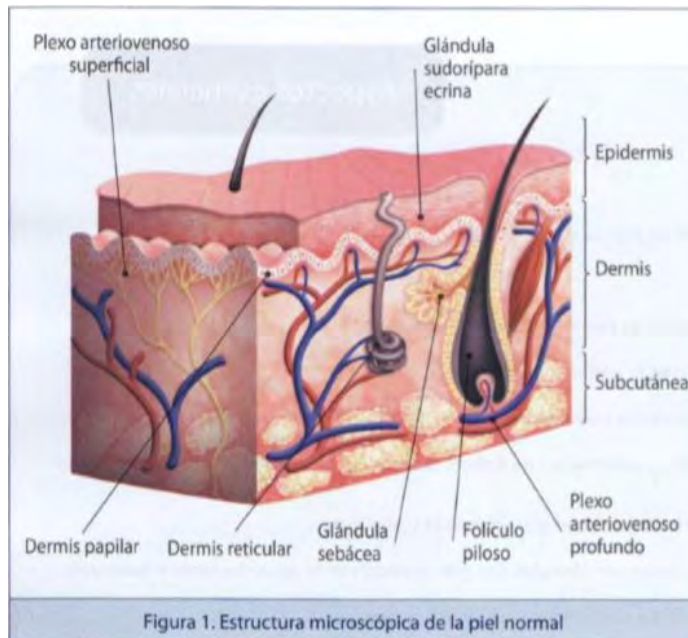


Fig.1: Estructura de la piel .<sup>36</sup>

## **EPIDERMIS.**

Está constituida por la parte superficial de la piel, es un tejido epitelial estratificado carente de vasos sanguíneos y linfáticos superpuesta sobre una capa pigmentada que contienen melanocitos que son células dendríticas que se originan a partir de la cresta neural que le brindan el color a la piel.<sup>12, 13.</sup>

La epidermis está dividida de lo profundo a lo superficial.

Estrato basal: División celular constante y formación de nuevas células, contiene melanocitos.

Estrato granuloso: Es la parte central de la epidermis, no existe en mucosa bucal.

Estrato espinoso: Contiene tonofilamentos precursores de la queratina que proporciona flexibilidad y resistencia.

## DERMATOSIS PARANEOPLÁSICA EN PACIENTES CON TIMOMA

Estrato lúcido: Localizado en las palmas de las manos y los pies.

Estrato córneo: Es la capa más gruesa y prominente que protege la piel.

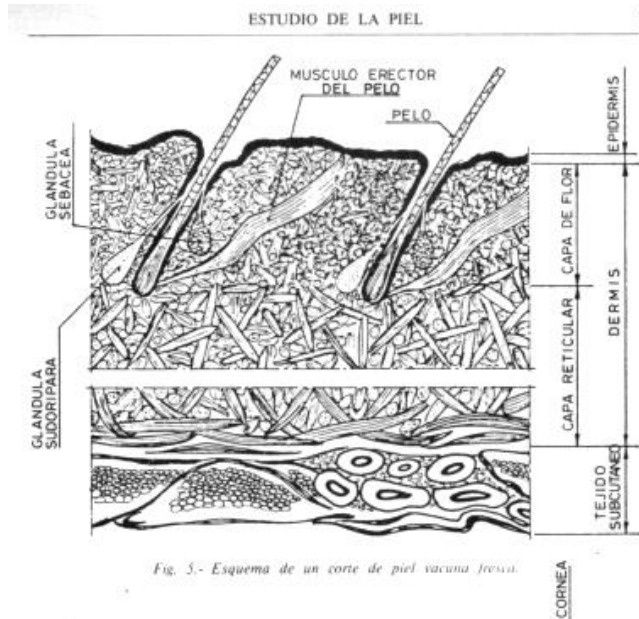


Fig. 2: Estratos de la piel. <sup>37</sup>

### **DERMIS.**

La parte media de la piel la contiene la dermis (corion) que deriva del ectodermo, está constituido por tejido conectivo que contiene fibras de colágeno (líneas de Langer) y elastina que Brinda tonicidad a la piel, contiene vasos sanguíneos, linfáticos y papilas dérmicas. <sup>12, 13.</sup>

Estrato reticular: Se encuentran en las puntas de los dedos de manos y pies en forma de surcos (huellas dactilares), constituido de tejido conectivo denso que consta de Fibras musculares no estriadas fibras de colágeno y lipocitos, vainas pilosas y glándulas sebáceas. <sup>12, 13.</sup>

Estrato papilar: constituido por tejido conectivo laxo contiene fibras colágenos, reticulares y elásticas que se presentan como papilas dérmicas. <sup>12, 13.</sup>



## DERMATOSIS PARANEOPLÁSICA EN PACIENTES CON TIMOMA

La vascularización cutánea (Fig.3) está constituida por el plexo vascular profundo ubicado entre el tejido subcutáneo y la dermis que está constituido por una red anastomótica de arteriolas de mediano calibre, así mismo constituido por el plexo vascular superficial que irrigan a las papilas dérmicas formando vénulas que acompañados de las arterias drenan finalmente el plexo venoso profundo.<sup>38</sup>

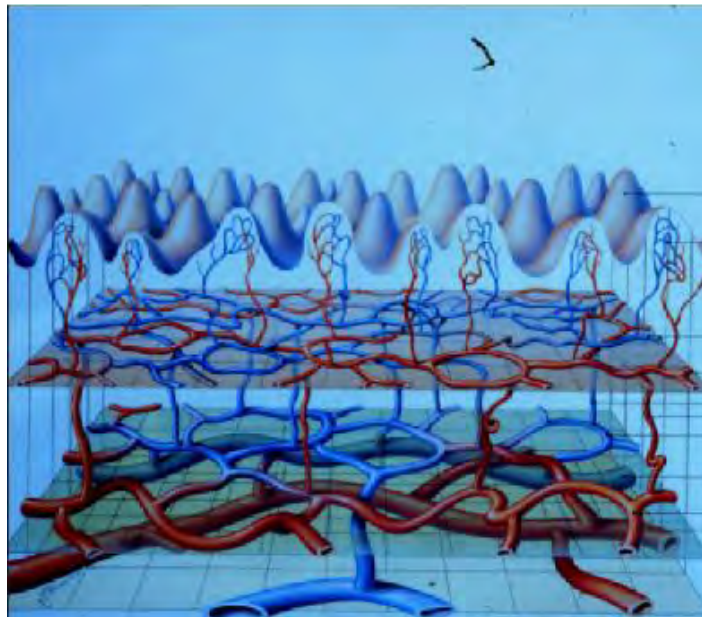


Fig. 3: Irrigación de la piel.<sup>39</sup>

La inervación de la piel (Tabla 1) está determinada por diferentes terminaciones nerviosas libres o encapsuladas que intervienen en la transformación de estímulos mecánicos y químicos en impulsos nerviosos que dependerán de su nivel de conducción.<sup>38</sup>

**INERVACIÓN DE LA PIEL**

Nociceptores.	Se activan mediante estímulos intensos mecánicos y térmicos.
Propioceptores.	Derivan del mesodermo, determina el movimiento del cuerpo o cinestesia.
Corpúsculo de Paccini.	Reacciona ante cambios mecánicos rápidos, vibraciones y estímulos de presión.
Corpúsculos de Meissner.	Sensibilidad táctil palmo-plantares, vibración de baja frecuencia, tacto epicrítico.
Corpúsculo de Ruffini.	Están relacionadas con las articulaciones directamente con las fibras colágenas, receptores del frío.(Krause-calor)
Corpúsculo táctil de Merkel.	Neurotransmisores y marcadores de células neuroendocrinas originadas en los queratinocitos provenientes de la cresta neural, factor de crecimiento nervioso, determina las características físicas de las estructuras.
Terminaciones nerviosas libres.	Amielínicas: ubicadas en la dermis, (células de schwan). Mielínicas: fibras de colágeno, sensación táctil.

Tabla 1. (Hernan Vélez A., 2009)

## DERMATOSIS PARANEOPLÁSICA EN PACIENTES CON TIMOMA

La piel es un órgano extenso pertrechado de células que participan en la respuesta inmunológica lo que le confiere la capacidad de responder a las agresiones con una gran multiplicidad de cuadros clínicos. La función inmunológica de la piel se expresa por determinados agentes, dada la capacidad de reconocimiento de antígenos y su respuesta inmunológica local o sistemático, ésta se produce a través de células especializadas presentadoras de antígenos que son las "células de Langerhans" contenidas en la epidermis provenientes de la médula ósea y del sistema de macrófagos mononucleares, queratinocitos, pH ligeramente ácido y por la acción de secreciones sudoríparas y sebáceas (Fig.4).<sup>9, 12, 13.</sup>

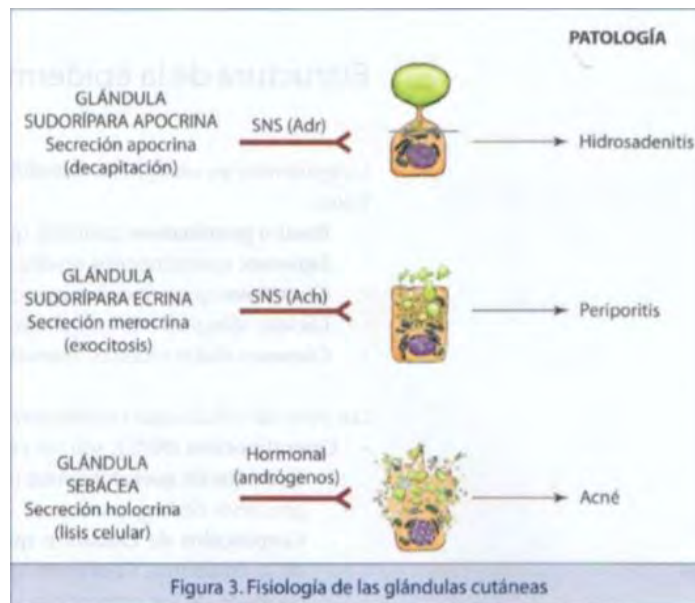


Fig. 4: Glandulas cutáneas.<sup>36</sup>

La exploración física de la piel comprende la inspección y la palpación, en la exploración física de un individuo con afección dermatológica se debe tener una metodología específica, es importante conocer la anatomía del sitio afectado para determinar si es una dermatosis, generalizada, localizada o diseminada.<sup>35</sup>

## DERMATOSIS PARANEOPLÁSICA EN PACIENTES CON TIMOMA

La morfología clínica identifica y analiza las características de las lesiones en conjunto o individual para determinar las lesiones elementales primarias, secundarias o asociadas analizando su forma, tamaño, color, bordes, superficie, centro y consistencia ya que la combinación de éstas ofrecen un sello ante entidades nosológicas. Deben tomarse en cuenta los signos nosológicos como calor, frío, prurito, temblor, picadura, hormigueo y dolor. En la parte de la exploración es importante estudiar los signos objetivos como las costras hemáticas, huellas de rascado o prurito, así como la piel que no está afectada así como la de mucosas y faneras.<sup>35</sup>

---

### LESIONES ELEMENTALES DE LA PIEL

---

Primarias.	Secundarias.
Mácula.	Escama.
Pápula.	Costra.
Placa.	Fisura.
Úlcera.	Cicatriz.
Tumor.	Atrofia.
Nódulo.	Erosión.
Vesícula.	
Ampolla.	
Pústula.	

Tabla 2. (Fuente directa: 2/Junio/2003)

### **3.2. DERMATOSIS.**

Es el conjunto de signos y síntomas que manifiestan cualquier tipo de enfermedad de la piel.<sup>40</sup>

### **3.3. SIGNOS DE DIAGNÓSTICO DERMATOLÓGICO.**

Signo de Darier: aparición de eritema, edema y prurito tras el rascado de una lesión por degranulación de mastocitos.<sup>40</sup>

Fenómeno isomórfico de Koebner: Se manifiestan de las lesiones propias de una dermatosis en las zonas de presión o traumatismos, eritrodermias infecciosas como la psoriasis, liquen plano, verrugas, vitíligo y en el síndrome de Sweet.<sup>40</sup>

Signo de Nikolsky: la presión tangencial con las yemas de los dedos sobre la piel aparentemente sana produce despegamiento de la epidermis, puede manifestarse en el pénfigo, necrólisis epidérmica tóxica, piel escaldada por estafilocócicos y el impétigo ampolloso.<sup>40</sup>

Signo de Auspitz: Se presenta en la psoriasis cuando se desprende una escama, se observa un sangrado en forma de rocío hemorrágico ya que existe una papilomatosis cerca de la superficie y neoformación vascular.<sup>40</sup>

Fenómeno de Patergia: una disrupción dermoepidérmica traumática que produce una pústula en el lugar agredido, reproduce lesiones propias de la dermatosis tales como las placas de psoriasis y pápulas de liquen plano.<sup>40</sup>

### 3.3. TIPOS DE DERMATOSIS.

#### DERMATITIS ACNEIFORMES.

Son un conjunto de patrones clínicos de respuesta inflamatoria de la piel que ocurren como inducción externa y por contacto de diversos factores alérgenos e irritantes, los cuales se nombran según su procedencia.<sup>41</sup>

*Acné* { *Cosmético.*  
*Mecánico.*  
*Corticoesteroides.*



Fig. 5: Acné.<sup>42</sup>

## DERMATOSIS MEDICAMENTOSAS.

Farmacodermias presentes en la piel, mucosas y anexos, son producidos por la administración de fármacos por cualquier vía a excepción de la administración cutánea, inician rápidamente como lesiones diseminadas y simétricas, se presenta prurito intenso, eritema rojo brillante o violáceo, aparecen brotes en la misma localización específica y también suele presentarse fiebre. Su etiología está relacionada con el consumo de medicamentos (Tabla.3).<sup>35</sup>

Mecanismos inmunitarios.

Tipo I: Anafiláctica o dependiente de IgE.

Tipo II: Citotóxica

Tipo III: Hipersensibilidad tardía.

### FÁRMACOS QUE ORIGINAN DERMATOSIS MEDICAMENTOSA

Antibióticos.	Penicilina, Cefalosporinas, Sulfonamidas, Cloranfenicol, Estreptomina.
Analgésicos y Antiinflamatorios.	AINES.
Anticonvulsivos.	Difenilhidantoína, Carbamazepina.
Hipoglucemiantes orales.	Tolbutamida, Fenformin.
Anticoagulantes.	Heparina, Warfarina.

Tabla 3.(Manzur , Díaz Almeida, 2002)

## **ERITRODERMIA.**

También se le conoce como dermatitis exfoliativa caracterizada como un trastorno de la piel, principalmente es causada por alguna complicación de una enfermedad subyacente o de algún fármaco que ocasiona un fenómeno de hipersensibilidad, su manifestación clínica es de enrojecimiento de la epidermis constituido por múltiples eritemas y descamación epitelial(Fig.6).<sup>38,41, 43, 45.</sup>



Fig. 6: Eritrodermia.<sup>45</sup>

---

### **Fármacos implicados en los casos de Eritrodermia.**

---

(Mar & Olivera, 2007)

- \*Carbamacepina.
- \* Fenitoína.
- \* Trimetoprima/sulfametoxazol.



## DERMATOSIS PARANEOPLÁSICA EN PACIENTES CON TIMOMA

Tabla 4.<sup>35, 38, 43, 46.</sup>

DERMATOSIS	CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS	ETIOLOGÍA	TRATAMIENTO
DERMATOSIS EXACERBADAS POR LA LUZ.	Eritema, edema y prurito.	Se agravan o precipitan la exposición al sol, asociadas a enfermedades como el lupus eritematoso sistémico.	Evitar la exposición al sol así como el uso de glucocorticoides tópicos.
ERUPCIONES EXANTÉMICAS.	Eritema o exantema escarlatiniforme acompañado de hipertermia y prurito.	Consumo usual de penicilina, ampicilina y sulfonamidas.	Corticoesteroides sistémicos en casos graves de hipersensibilidad a fármacos. Corticoides tópicos y antihistamínicos dermatológicos.
ECCEMATIDES.	Placas redondeadas de color amarillento, puede o no haber prurito intenso.	Desconocida, suele estar relacionada con factores infecciosos locales o a distancia.	Hidrocortisona, Corticoesteroides tópicos o sistémicos, antihistamínicos.
ERITEMA POLIMORFO.	Placas eritematopapulosa palmoplantar, caray mucosas de la cavidad oral.	Se presume que el factor que causa esta condición es ante una respuesta del sistema inmunológico.	Antihistamínicos, Antivirales orales si es causada por herpes simple.
DERMATOSIS POR IgA LINEAL.	Ampollas cutáneas eritematosas, prurito intenso, muestra depósitos de IgA lineales en la membrana basal.	Relacionada a neoplasias malignas linfoides y colitis ulcerosa.	Dapsona, sulfapiridina, bajas dosis de Prednisona.

## **PÉNFIGO.**

Es una dermatosis ampollosa crónica que evoluciona por brotes afectando a la piel y mucosas, hay formación de ampollas intraepidérmicas causada por un mecanismo autoinmune donde los anticuerpos se unen a los componentes de los desmosomas que determina una pérdida de la adherencia intracelular dando lugar a la formación de ampollas y acantolisis.<sup>35</sup>

## **PÉNFIGO VULGAR.**

Es la forma más frecuente y grave de los pénfigos, se presentan ampollas tensas que evolucionan a flácidas presentes en la piel y mucosas (Fig.7), las erosiones presentes en la mucosa oral es forma inicial de presentación en la mayoría de los casos, el diagnóstico se obtiene mediante el signo de Nikolsky su contenido líquido transparente se vuelve hemorrágico, seroso, purulento que al romperse deja una zona expuesta, sangrante, dolorosa que tienden a la formación de costras. Se presenta en: Mucosa bucal, Piel cabelluda, cara, cuello, axilas y genitales.<sup>35, 36.</sup>



Fig. 7: Pénfigo vulgar.<sup>47</sup>

## **PÉNFIGO ERITEMATOSO.**

Se presentan lesiones en forma de placas circunscritas eritematosas que están cubiertas por costras, y ampollas superficiales en zonas que están expuestas a la luz solar que no afectan el estado general de salud .<sup>35</sup>



Fig. 8: Pénfigo Eritematoso.<sup>48</sup>

Tabla 5.<sup>35</sup>

### **Pénfigo inducido por fármacos:**

Rifampicina.	Antibiótico bactericida.
Etambutol.	Antituberculoso.
Fenilbutazona.	Antiinflamatorio no esteroideo.
Captopril.	Antihipertensivo inhibidor de la ECA
Peroxiam.	Antiinflamatorio no esteroideo.
Ampicilina.	Antibiótico bactericida.
Penicilina.	Antibiótico.
Ibuprofeno.	Antipirético, analgésico, antiinflamatorio.

## **PENFIGOIDE.**

Es una dermatosis que se caracteriza por la formación de erupciones vesiculo-ampollas subepidérmicas a lo largo de la membrana basal.<sup>35, 36.</sup>



Fig. 9: Penfigoide cicatrizar.<sup>49</sup>

Tabla 6.<sup>35, 36.</sup>

<b>PENFIGOIDE AMPOLLOSO</b>	<b>PENFIGOIDE CICATRIZAL</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>*Ampollas grandes y tensas</li><li>*Zonas de flexión de antebrazos</li><li>*Purito intenso</li><li>*Al romperse dejan una zona expuesta pigmentada donde se asientan quistes de millúm por una obstrucción de queratina en los poros de la piel.</li><li>* TX: Esteroides sistémicos. (Prednisona,Ciclosfamida)</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>*Ampollas subepidérmicas</li><li>* Lesiones mucosas con tendencia a la cicatrización y a la formación de sinequias.</li><li>*En mucosas, oral, conjuntiva, laringe, genitales y esófago.</li><li>*TX: Prednisona acompañada de inmunosupresores (azatioprina o ciclofosfamida).</li></ul>

### **SÍNDROME DE HIPERSENSIBILIDAD.**

Reacciona mediante el consumo de anticonvulsivos y antimicóticos, se manifiesta por un exantema acompañado de fiebre, linfadenopatía, hepatitis, nefritis y leucocitosis.<sup>35</sup>

### **SÍNDROME DE STEVENS JOHNSON.**

Dermatosis aguda grave caracterizada por malestar general, estomatitis, conjuntivitis purulenta y lesiones hemorrágicas diseminadas. Presentan un factor etiológico por infecciones virales, bacterianas y medicamentosas, provoca malestar general, dolor de garganta y articular, afecta a la mucosa bucal, conjuntival, nasal con un cuadro clínico de estomatitis en labios, lengua, velo del paladar y faringe dejando ulceraciones pseudomembranosas. Su tratamiento es con antibioticoterapia y antihistamínicos.<sup>35, 46.</sup>



*Fig.10 Sx de Stevens Johnson.<sup>50</sup>*

## DERMATOSIS PARANEOPLÁSICA EN PACIENTES CON TIMOMA

DERMATOSIS	CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS	ETIOLOGÍA	TRATAMIENTO
ERITEMA NUDOSO.	Nudosidades eritematosas que provocan fiebre, malestar general, diarrea, cefalea, conjuntivitis, tos, mialgias y artralgias.	Consumo de medicamentos como las penicilinas, salicilatos y anticonceptivos orales, infecciones por estreptococo beta –hemolíticos	Antiinflamatorios.
DERMATITIS ATÓPICA.	Eccema y prurito intenso, resequedad cutánea.	Trastorno inflamatorio crónico, se asocia con asma y rinitis alérgica.	Antiinflamatorios tópicos con esteroides, antihistamínicos orales, esteroides, ciclosporina y azatioprina.
DERMATITIS POR CONTACTO.	Edemas, vesículas, ampollas e incluso necrosis de la piel.	Es ocasionada por un irritante primario o por algún mecanismo de sensibilización.	Erradicar el agente causal.
ERITEMA PIGMENTADO.	Zonas eritematosas, ampollas que involuciona dejando una pigmentación residual azul-grisácea.	Dermatosis medicamentosa ocasionada por el consumo de AINEs.	Corticoesteroides tópicos Dipoprionato de betametasona, Antihistamínicos- Loratadina 10mg vía oral c/12-24 horas
ECCEMA NUMULAR.	Placas eccematosas o liquenificada de evolución crónica.	Se origina a partir de la dermatitis atópica y del foco infeccioso primario.	Corticoesteroides tópicos, sistémicos y antihistamínicos.

Tabla7.<sup>35, 38,43, 46, 51.</sup>

## DERMATOSIS PARANEOPLÁSICA EN PACIENTES CON TIMOMA

DERMATOSIS	CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS	ETIOLOGÍA	TRATAMIENTO
PRÚRIGO.	Lesiones papulosas, vesiculosas y costras hemáticas.	Desconocida.	Antihistamínicos.
PRÚRIGO NODULAR DE HYDE.	Nódulos múltiples de liquenificación, excoriaciones de aspecto queratósico y verrugoso.	Hipersensibilidad, trastornos metabólicos.	Antihistamínicos.
PRURITO.	Esta diferenciado del prurito generalizado.	No se origina de una infección endógena, hepática o renal. Se relaciona con la pérdida de péptidos neuronales.	Emolientes, antihistamínicos, indometacina y fototerapia.
PSORIASIS.	Malestar y dolor en las articulaciones por movimientos restringidos.	Inicia cuando las células de la epidermis se desarrollan más rápido que lo normal.	Ácido salicílico, derivados de la vitamina D como el calcitrol y derivados de la vitamina A.
DERMATITIS SEBORREICA.	Zona eritematosa, pápulas amarillentas, en áreas de mayor concentración de glándulas sebáceas.	Aumento de colesterol y triglicéridos, enfermedad de Parkinson, la parálisis facial, poliomielitis e infección por V.I.H.	Corticoesteroides tópicos y antifúngicos.

Tabla 8.<sup>35, 51.</sup>

## DERMATOSIS PARANEOPLÁSICA EN PACIENTES CON TIMOMA

DERMATOSIS	CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS	ETIOLOGÍA	TRATAMIENTO
Dermatosis Cenicienta.	Hiperpigmentación adquirida, eritema circundante, se presenta en la cara y el tronco.	Desconocida.	No hay un tratamiento específico.
Dermatosis Facticia.	Excoriaciones y úlceras en la cara, manos, antebrazos, prurito intenso.	Lesiones causadas por el propio paciente causado por neurosis.	Atención psicológica y Corticoesteroides tópicos.
Dermatitis calórica.	Pigmentación reticular difusa, se presenta en la cara y el cuello.	Exposición al calor intenso radiante.	Esteroides tópicos. Loción de calamina.
Pitiriasis alba.	Manchas hipocrómicas que presentan descamación fina en la cara y brazos.	Exposición a la luz solar.	Retinoide tópico, antifúngico, esteroide tópico de baja potencia.
Xerosis.	Piel seca, difusa, fina, hiperpigmentada.	Desnutrición, inmunosupresión (VHI) y enfermedades crónicas.	Emolientes, urea, ácido láctico y salicílico.
Urticaria.	Manifestación clínica aguda o crónica de la piel y las mucosas caracterizada por ronchas pruriginosas	Edema vasomotor transitorio en la dermis de origen inmunológico o recidivante.	Antihistamínicos.
Purpura	Lesiones equimóticas y petequias.	Hemorragia por mecanismos citotóxicos y reacciones antiplaquetarias.	

Tabla 9. .35, 38,43, 46, 51.



## CAPÍTULO IV

### DERMATOSIS PARANEOPLÁSICAS.

#### 4.1. DEFINICIÓN DE DERMATOSIS PARANEOPLÁSICA

La piel representa un factor importante en el sistema inmunológico (Fig.1), así mismo representa un indicativo directo o indirectamente importante en numerosas alteraciones sistémicas, neurológicas, endocrinológicas, hematológicas o cutáneas la cual nos permite obtener un diagnóstico de presunción.<sup>4</sup>



Fig. 1: Piel.<sup>53</sup>

Las alteraciones paraneoplásicas en la piel son desórdenes cutáneos neoplásicos de origen hormonal, neurológico, hematológico así como desequilibrios bioquímicos que representan clínicamente a distancia una asociación a un tumor maligno sin que esté asociado con la invasión del tumor primario o como un síntoma temprano de recaída de un cáncer previo.<sup>4,52.</sup>

#### 4.2. DIAGNÓSTICO DE DERMATOSIS PARANEOPLÁSICA.

**CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DE HELEN O' CURTH  
(1976)**

Tabla.1 <sup>54</sup>

1: Inicio simultáneo en representación con un tumor interno.	4: Relación constante entre dermatosis y el tipo de neoplasia con asociación genética, estadística de las lesiones cutáneas y el tipo de neoplasias.
2: Curso clínico paralelo entre la manifestación dermatológica y el inicio del tumor.	5: Especificidad tumoral debe provocar una misma manifestación cutánea.
3: Desaparece la manifestación clínica patológica tras eliminar el tumor, aparición de recidivas simultáneas o metástasis.	6: Rareza de la patología cutánea.

### **4.3. CLASIFICACIÓN DE LAS DERMATOSIS PARANEOPLÁSICAS.<sup>54</sup>**

- a) Inmunológicas.
- b) Vasculares y Hematológicas.
- c) Metabólicas.
- d) Endócrinas.
- e) Factores de crecimiento.
- f) Genéticas.
- g) Trastornos de queratinización.
- h) Misceláneas

### **4.4. TIPOS DE DERMATOSIS PARANEOPLÁSICAS.**

#### **ACANTOSIS NIGRICANS.**

Características clínicas: Lesiones hiperqueratósicas, hiperpigmentada, simétricas y pruriginosas presentes en el cuello, axila, región genital y superficies de flexión.<sup>4, 52.</sup>

Enfermedades asociadas: Obesidad, resistencia a la insulina, diabetes mellitus y el consumo de drogas.<sup>4, 52.</sup>

Neoplasia asociada: Adenocarcinoma gástrico (60%), tumores pulmonares, de mama, ovario, procesos neoplásicos hematológicos, linfomas y micosis fungoide.<sup>4, 52.</sup>

### **ICTIOSIS ADQUIRIDA.**

Características clínicas: Hiperqueratosis, se presentan en forma de escamas.  
52, 54.

Enfermedades asociadas: Asociada a fármacos, enfermedad de Hodgkin (70-80%), reducción de la síntesis de lípidos en la piel.<sup>52, 54.</sup>

Neoplasia asociada: linfoma no Hodgkin, mieloma, sarcoma de Kaposi asociado con SIDA.<sup>52, 54.</sup>



Fig. 2: Ictiosis adquirida.<sup>56</sup>

### **SÍNDROME DE BAZEX.**

Características clínicas: Manchas eritemato-violáceas de forma simétrica en las regiones acras en el margen dorsal de los dedos, puente nasal y pabellón auricular.<sup>4, 52, 54.</sup>

Enfermedades asociadas: Enfermedad de Hodgkin.<sup>4, 52, 54.</sup>

## DERMATOSIS PARANEOPLÁSICA EN PACIENTES CON TIMOMA

Neoplasia asociada: Carcinoma escamoso de esófago, pulmón, cabeza, carcinoma epidermoide en cavidad oral, gastrointestinal, cuello, carcinoma de células escamosas, comúnmente hay metástasis a ganglios linfáticos cervicales.<sup>4, 52, 54.</sup>

### **ERITRODERMIA.**

Es una dermatosis Paraneoplásica que se caracteriza por la presencia de enrojecimiento cutáneo (Fig.3) extenso que llega a ser generalizado, 4-21% se asocian a tumores entre los que destacan los tumores hematológicos como el linfoma cutáneo de células T.<sup>52</sup>



Fig.3: Linfoma cutáneo de células T.<sup>57</sup>

### **SIGNO DE LÁSER TRÉLAT.**

Características clínicas: Queratosis seborreicas en grandes cantidades en el tórax, el dorso, abdomen, cuello y la cara.<sup>4, 52, 54.</sup>

Neoplasia asociada: Adenocarcinomas, linfomas, Tumores gástricos, mamarios, prostáticos, pulmonares, colon y melanoma.<sup>4, 52, 54.</sup>

### **ERITEMA GYRATUM REPENS.**

Características clínicas: Lesiones pruriginosas, máculo-eritematosas concéntricas, elevadas en áreas de piel sana en la zona del tronco y región proximal de los miembros que avanza 1cm por día.<sup>4, 52.</sup>

Enfermedades asociadas: Respuesta inmunológica frente antígenos tumorales por depósitos de IgG en la membrana basal de la piel lesionada.<sup>4, 52.</sup>

Neoplasia asociada: Cáncer de mama, pulmón, uterino, gástrico, esófago vejiga, próstata y mieloma múltiple.<sup>4, 52.</sup>

### **HERPES SIMPLE.**

Es una enfermedad infecciosa inflamatoria de origen viral, las características clínicas se caracterizan por presentar gingivostomatitis, herpes labial, panadizo herpético, meningitis, encefalitis con alta mortalidad y queratitis herpética que a su vez puede originar ceguera.<sup>58</sup>



Fig. 4: Herpes simple.<sup>59</sup>

### HERPES ZOZTER.

Es una enfermedad viral aguda, localizada que ocasiona erupción de vesículas agrupadas en la piel acompañada de dolor neurálgico o sensación pruriginosa que se distribuye unilateralmente en el trayecto de un nervio de la piel, el agente causal es el virus de la varicela-zoster.<sup>58</sup>

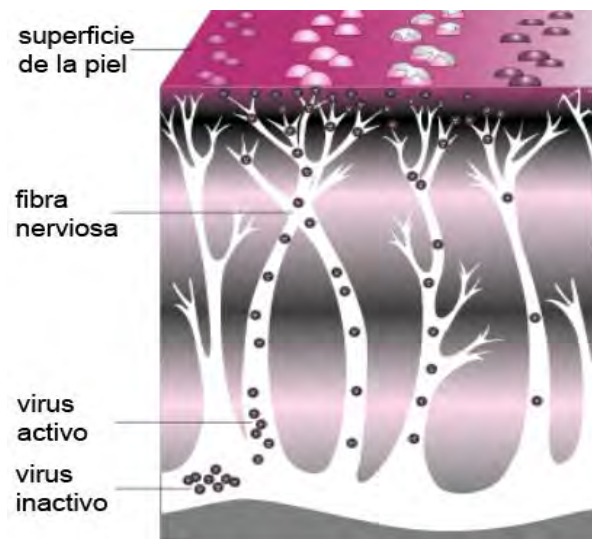


Fig.5: Herpes Zoster.<sup>60</sup>

### Neoplasia Asociada.

Herpes zoster	Herpes simple
Leucemias.	Linfomas.
Linfomas.	Leucemias.
Cáncer de mama.	

Tabla.2<sup>58</sup>

## SINDROME DE SWEET

Características clínicas: Pápulas o nódulos de 1 a 3 cm de diámetro (Fig.5) con infiltración neutrofílica sin vasculitis, placas cutáneas eritematosas dolorosas que están frecuentemente en cara , miembros superiores, tronco, espalda lesiones vesiculares localizadas en la mucosa oral.<sup>34, 52, 54, 61.</sup>

Enfermedades asociadas: Inducida por fármacos, artritis, conjuntivitis, epiescleritis, anemia.<sup>34, 52, 54, 61.</sup>

Neoplasia asociada: Leucemia mieloide aguda, mieloma múltiple, linfoma no Hodgkin, carcinoma de estómago, testículo, ovario, adenocarcinoma de mama, próstata, recto, pulmón.<sup>34, 52, 54, 61.</sup>



Fig. 5: Síndrome de Sweet.<sup>62</sup>



### **XANTOGRANULOMA NECROBIÓTICO.**

Características clínicas: Alteraciones de color rojo con superficie ulcerada localizadas en la región periorbitaria y el tronco.<sup>54</sup>

Neoplasia asociada: Gammapatía monoclonal tipo IgG.<sup>54</sup>

### **ERITEMA NECROLÍTICO MIGRATORIO.**

Características clínicas: Pápulas eritematosas, pruriginosas dando lugar a placas presentes en la cara y áreas intertriginosas, evoluciona en ampollas que al erosionarse forman costras mientras nuevas continúan en desarrollo.<sup>4, 52.</sup>

Enfermedades asociadas: Diabetes mellitus, trombosis, infecciones por *Candida albicans*, *Staphylococcus aureus*.<sup>4, 52.</sup>

Neoplasia asociada: Tumor gástrico, tumor pancreático de células alfa (Glucagonoma) y productor del glucagón.

### **PIODERMA GANGRENOSO.**

Características clínicas: Pápulas o pústulas dolorosas que evolucionan a un nódulo eritematoso que se rompe dando lugar a úlceras profundas y bordes socavados con exudado purulento en una fase necrótica donde la zona pretibial es la más afectada.<sup>34, 52, 54, 61.</sup>

## DERMATOSIS PARANEOPLÁSICA EN PACIENTES CON TIMOMA

Enfermedades asociadas: Artritis reumatoide, inflamación intestinal, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn (Fig.6).<sup>34, 52, 54, 61.</sup>

Neoplasia asociada: Leucemia mielogénica, mieloma múltiple y paraproteinemias IgA.<sup>34, 52, 54, 61.</sup>

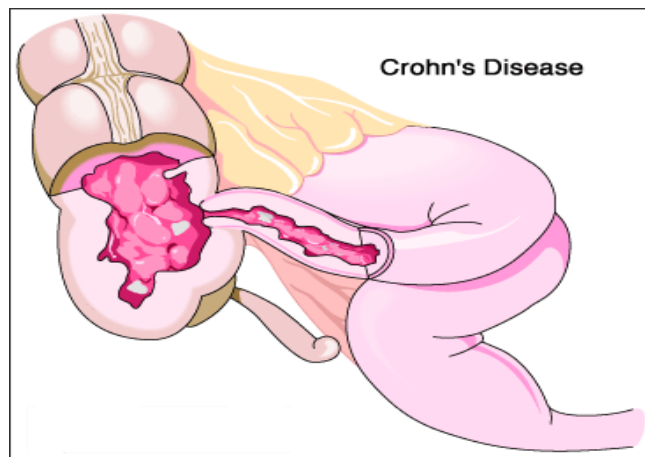


Fig. 6: Enfermedad de Crohn.<sup>63</sup>

### **SINDROME CARCINOIDE.**

Características clínicas: Enrojecimiento transitorio en la cara asociado a edema facial, telangiectaseas, cianosis y dermatitis.<sup>52</sup>

Enfermedades asociadas: Estrés.<sup>52</sup>

Neoplasia asociada: Carcinoma intestinal, pulmón, ovárico.<sup>52</sup>

### HIPERTRICOSIS LANUGINOSA ADQUIRIDA.

Características clínicas: Presencia de pelo fino en la cara y orejas que evoluciona hasta cubrir por completo el cuerpo.<sup>4, 52.</sup>

Enfermedades asociadas: Alteraciones metabólicas, endocrinas, al consumo de medicamentos tales como ciclosporina, glucocorticoides, fenitoína.<sup>4, 52.</sup>

Neoplasia asociada: Carcinoma pulmonar, colon, útero, riñón, páncreas, leucemias y linfomas.<sup>4, 52.</sup>

### GENODERMATOSIS.

Cuando la dermatosis es generada partir de un síndrome genético se les denomina genodermatosis éstas no están relacionados con una alteración paraneoplásica sin embargo presentan alteraciones en la piel y sus anexos que dependerán del condicionamiento genético.<sup>35, 52.</sup>

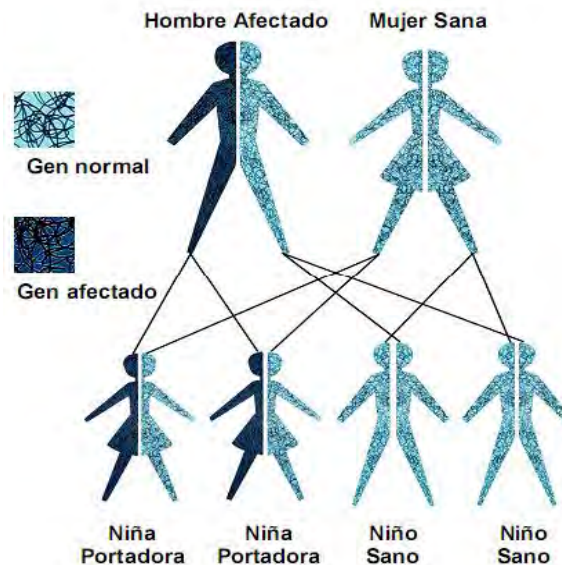


Fig.7 Alteraciones genéticas.<sup>64</sup>

## DERMATOSIS PARANEOPLÁSICA EN PACIENTES CON TIMOMA

Surge como un sustrato de alteraciones cutáneas las cuales de mayor frecuencia son: Ictiosis (Fig.8), Xeroderma pigmentoso, Pitiriasis, Incontinencia pigmenti, Queratodermia palmo-plantar, Poroqueratosis de Mibelli, Epidermólisis bulosa hereditaria, Pénfigo, Ehlers – Danlos, Seudoxantoma elástico.<sup>35, 52.</sup>



Fig. 8: Ictiosis.<sup>65</sup>

## CAPÍTULO V

### DERMATOSIS PARANEOPLÁSICAS EN PACIENTES CON TIMOMA.

#### 5.1. PÉNFIGO PARANEOPLÁSICO.

Es un síndrome autoinmunitario paraneoplásico caracterizado por la presencia de erosiones graves de las mucosas y lesiones cutáneas (Fig.1), se clasifica de acuerdo al progreso de la enfermedad ya sea de evolución aguda, subaguda o crónica relacionadas a neoplasias malignas.<sup>4, 40.</sup>



Fig.1: Pénfigo paraneoplásico.<sup>57</sup>

El pénfigo paraneoplásico muestra un patrón lineal con depósitos de IgG en la membrana basal responsables de la acantólisis, los anticuerpos de clase IgG están dirigidos contra proteínas de la familia de las plaquinas asociadas con elementos citoesqueléticos en las uniones intercelulares, asociado a neoplasias de tipo linfoproliferativo.<sup>4, 40.</sup>

## DERMATOSIS PARANEOPLÁSICA EN PACIENTES CON TIMOMA

Los pacientes que presentan pénfigo paraneoplásico tienen entre 45 y 70 años de edad, principalmente se encuentran neoplasias asociadas donde el 80% son de origen hematológico, linfoma no Hodgkin (Fig.2) en un 42%, leucemia linfocítica crónica en un 29%, tumor de castleman, macroglobulinemia de Waldestron, Timoma y sarcoma. <sup>4, 40 52, 61, 66, 67.</sup>



Fig. 2: Linfoma no Hodgkin (Rev. Esp Cirug Oral y Max 2012)

Aproximadamente un 16% de los pénfigos suelen estar relacionados a carcinomas epiteliales, sarcomas mesenquimatosos y melanomas malignos así como enfermedades sistémicas tales como artritis, lupus eritematosos sistémico, síndrome de sjogren, anemia perniciosa, liquen plano y neoplasias malignas tales como el tumor de castleman, timoma (Fig.3), adenocarcinomas de próstata, mama, páncreas y melanoma. <sup>52, 61, 66, 67.</sup>

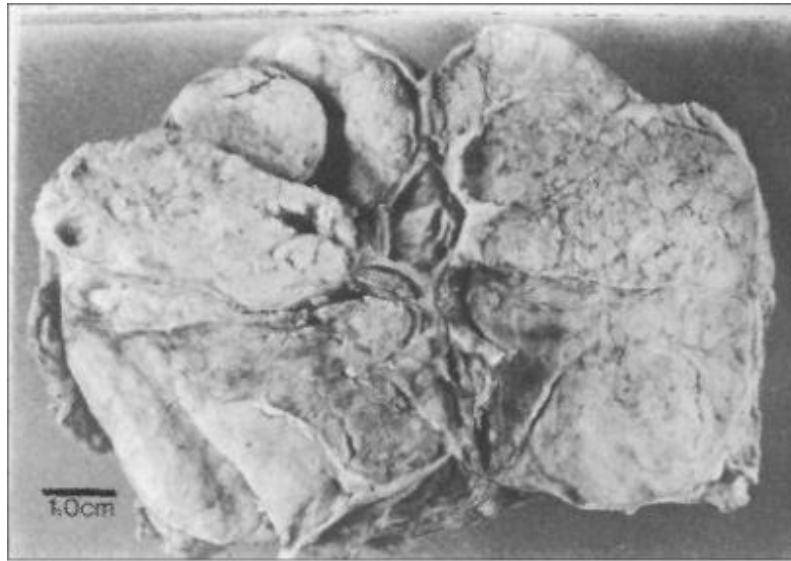


Fig.3: Timoma aspecto macroscópico.<sup>12</sup>

El pénfigo paraneoplásico está íntimamente relacionado con las neoplasias tímicas ya sea sólo o junto con otros desordenes autoinmunes, la tasa de mortalidad esta ocasionada por sepsis, insuficiencia respiratoria, y efectos secundarios en el tratamiento con glucocorticoides como diabetes, ulcera gástrica, neumonía y septicemia.<sup>52, 61.</sup>

Las manifestaciones clínicas cutáneas están representadas ante una erupción mucocutánea atípica, en forma de ampollas tensas o flácidas con eritema circundante (Fig.4) que pueden o no tener erosiones que causan prurito intenso localizado en el cuello, tronco, en la zona proximal de las extremidades, la cara y la conjuntiva. Así mismo hay pápulas eritematosas que evolucionan de ser pruriginosas a liquenoides que se asientan en toda la extensión de las extremidades así mismo lesiones queratósicas en las zonas palmares y plantares. Estas características suelen presentarse posteriormente de las manifestaciones orales.<sup>40 52, 61, 66, 67.</sup>

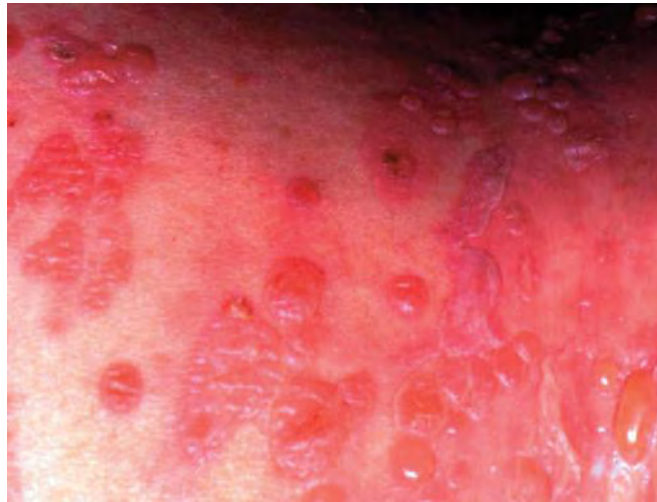


Fig. 4: Pénfigo.<sup>68</sup>

En la cavidad oral la alteración en las mucosas se inicia con estomatitis dolorosa, extensas erosiones y úlceras orales (Fig.5) que afectan la cavidad oral localizadas en los bordes laterales de la lengua que se extienden hasta el bermellón de los labios así como la aparición de liquen plano sin embargo suele presentarse también alteraciones en la faringe, laringe, esófago, en los ojos y la nariz. <sup>4, 40 52, 61, 66, 67.</sup>



Fig. 5 Pénfigo en la mucosa gingival.<sup>69</sup>



## **TRATAMIENTO.**

Inmunosupresores tales como la ciclosporina, ciclofamida, azatriopina, sin embargo el pronóstico a la recuperación es demasiado bajo con un índice de mortalidad cercana al 90% generalmente secundario a sepsis, hemorragia e insuficiencia respiratoria.<sup>61, 66, 67.</sup>

Prednisona 1.5mg/kg/día con decremento calculado de la dosis con forme la disminución de los síntomas por tiempo indefinido.<sup>61</sup>

La detección oportuna del tumor así como la resección completa producen una notable mejoría en las manifestaciones cutáneas en un periodo de 6 a 11 semanas, las lesiones en la mucosa bucal se tratan con glucocorticoides tópicos como ungüento de fluocinonida (Acción antiinflamatoria, antialérgica, antipruriginosa y antibacteriana.), 6 veces al día o propionato de clobetazol (*Corticoesteroide*), 4 veces al día en las cuales se recomienda el uso de guardas oclusales para mejor absorción sin embargo la remisión es más lenta ya que tarda aproximadamente seis meses.<sup>4, 40 52 ,61, 66, 67.</sup>

## **5.2. DERMATOMIOSITIS.**

Es una alteración paraneoplásica del tejido conectivo de etiología desconocida relacionada con la aparición progresiva de miastenia grave y asociada a factores inmunitarios, infecciosos, virales, endocrinos, genéticos, que afecta principalmente la piel, el músculo estriado y los vasos sanguíneos. La inmunidad celular es normal, el daño muscular se debe por la citotoxicidad de los linfocitos T, la inmunidad humoral es deficiente hay anticuerpos PM-1 contra la mioglobina (proteína del músculo esquelético) así mismo existen depósitos de inmunoglobulinas y complemento en los vasos sanguíneos del músculo esquelético.<sup>4, 40, 54, 60, 71.</sup>

**CLASIFICACIÓN**

Poliomiositis.	Inflamación del músculo sin lesiones cutáneas.
Dermatomiositis amiopática.	<i>Sin alteraciones</i> en el músculo.
Dermatomiositis	Alteración en la piel y el músculo.
Dermatomiositis paraneoplásica.	Alteración en la piel y el músculo acompañada de una neoplasia.
Dermatomiositis infantil o juvenil	Letal o benigna.
Dermatomiositis asociada con alteraciones de tejido conectivo.	Relacionado a lupus eritematoso sistémico, esclerosis sistémica progresiva.

Tabla.1<sup>40</sup>

Dermatomiositis paraneoplásica tiene una predilección por el género masculino en la cuarta y sexta década de la vida, las neoplasias asociadas en orden de frecuencia son el pulmón, mama, ovario, estomago, ganglios linfáticos, bazo, medula ósea, útero, próstata, timo y rara vez la piel, las dermatomiositis con lesiones necróticas en la piel suelen funcionar como marcadores ante una neoplasia. <sup>4, 40, 54.</sup>



Fig. 6: Dermatomiositis.<sup>72</sup>

### **CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS.**

Las manifestaciones clínicas aparecen repentinamente después de una amigdalectomía o exodoncia con presencia de astenia, debilidad muscular, dificultad en la deglución, hablar y respirar que pueden conllevar a la muerte, se presentan primero las lesiones de la piel y después las musculares de evolución crónica.<sup>4, 40, 54.</sup>

Existen depósitos de inmunoglobulinas IgM, IgA en la parte superficial de la dermis localizado en los párpados, regiones malares, dorso de la nariz en forma bilateral y simétrica donde se presenta un eritema heliotropo de color violáceo con edema moderado que suele llegar a la formación de ampollas, rash eritematoso pruriginoso de la piel cabelluda, un crecimiento de la cutícula, fotosensibilidad, mialgias y artralgias de la cara.<sup>4, 40, 52, 61, 66, 67.</sup>

## DERMATOSIS PARANEOPLÁSICA EN PACIENTES CON TIMOMA

En el cuello la piel está caracterizada por la presencia de lesiones eritematosas así como placas eritroescamosas atróficas en las zonas articulares, pigmentación, telangiectasias y pápulas de Gottron (Fig.7) entre los dedos de las manos.<sup>52,61.</sup>



Fig. 7: Pápulas de Gottron en los dedos de las manos.<sup>73</sup>

Así mismo se presenta calcinosis (Fig.8) cutánea en forma de nódulos firmes de color amarillento que con frecuencia se localizan en las prominencias óseas con erosiones que tienen riesgo de contraer infecciones secundarias, la calcificación en los músculos es asintomática sin embargo suele ser una limitante en la función de los miembros afectados.<sup>66, 67.</sup>



Fig. 8: Calcinosis. <sup>52</sup>.

En la cavidad oral se manifiesta estomatitis inespecífica, telangiectasias gingivales (Fig.9), úlceras aftosas recidivantes ya sean mayores, menores o herpetiformes, dolorosas, las úlceras menores de aproximadamente 5mm de diámetro que se asientan en los labios, mucosa yugal y piso de boca, las úlceras mayores es la forma más grave y alcanza hasta 3cm de diámetro localizadas sobre el bermellón labial, el paladar blando y la orofaringe que dejan cicatriz residual, la forma herpetiformes se encuentra distribuidas por toda la cavidad oral de diversos tamaños. <sup>4, 40 52, 61, 66, 67.</sup>



Fig. 9 Telangiectaseas gingivales.<sup>75</sup>

En la dermatomiositis es necesario realizar un examen clínico completo, exámenes de laboratorio así como una radiografía de tórax, ecografía, el tratamiento indicado es la extirpación total del tumor causal sin embargo si se vuelven a presentar las características clínicas de la dermatomiositis es indicativo de una recidiva local o metástasis.<sup>66, 67.</sup>



Fig. 10 Dermatomiositis.<sup>44</sup>

**TRATAMIENTO.**

Glucocorticoides: prednisona 1 a 2mg/kg/día.<sup>66, 67.</sup>

Inmunosupresores: azatriopina o ciclofosfamida 1 a 3mg/kg/día<sup>66, 67.</sup>

Las manifestaciones de la piel disminuyen con dosis bajas de cloroquina, Warfarina 1 a 2mg/kg/día, si las alteraciones son paraneoplásicas desaparecen al eliminar la neoplasia.<sup>66, 67.</sup>

### 5.3 LIQUEN PLANO.

Es una dermatosis inflamatoria, idiopática, local asociada a factores genéticos e inmunológicos caracterizada por la presencia de placas liquenificadas circunscritas pruriginosas, pápulas planas rojo-violáceas pruriginosas que dejan zonas atróficas en las mucosas por daño a los queratinocitos basales de evolución crónica que en su superficie presenta un reticulado blanquecino o estrías de Wickham (Fig.12).<sup>36, 38.</sup>

<b>PROPUESTA DE DIAGNÓSTICO DE LA OMS</b>
<b>Criterios clínicos</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Presencia de lesiones bilaterales más o menos simétricas.</li><li>• Presencia de entramado reticular de color blanco-grisáceo (patrón reticular).</li><li>• Lesiones erosivas, bullosas o en placas sólo se aceptan como subtipo en presencia de lesiones reticulares en otra localización de la mucosa</li><li>• En todo el resto de situaciones que se asemejen, pero no coincidan exactamente con estos criterios, debe emplearse el término de "clínicamente compatible con LPO".</li></ul>
<b>Criterios histopatológicos</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Presencia de una banda bien definida de infiltrado celular confinada a la zona más superficial del tejido conectivo, basada principalmente en linfocitos.</li><li>• Signos de degeneración hidrópica de la capa basal.</li><li>• Ausencia de displasia epitelial.</li><li>• En caso de signos histopatológicos menos obvios, debe emplearse el término de "histológicamente compatible con LPO".</li></ul>
<b>Diagnóstico final de LPO o lesiones liquenoides orales (LLO)</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• LPO → Cumplimiento de ambos apartados</li><li>• LLO → Se emplea este término en los siguientes casos:<ol style="list-style-type: none"><li>1. Clínica similar a la del LPO, pero histopatológicamente "compatible con LPO".</li><li>2. Histopatológicamente coincidente con el LPO pero clínicamente "compatible con LPO".</li><li>3. Clínica e histopatológicamente "compatible con LPO".</li></ol></li></ul>

Tabla.2 (Matesanz-Pérez, Liquen plano: Scielo Vol. 25 - Núm. 2 – 2009)



**Clasificación de Andreasen:**

1. Reticular.
2. Papular.
3. En placas.
4. Atrófico.
5. Erosivo.
6. Ampollar.

**Clasificación de Grinspan:**

1. Líquenes típicos.

Por su forma: En red, Arboriforme, En hoja de helecho, Punteado.

2. Líquenes atípicos:

Por su distribución: Zooniformes, Anulares.

Por sus lesiones elementales: Ampollares, Erosivos, Penfigoide Escleroatróficos, Vegetantes, Pigmentados, Xerostómicos Neurálgicos, Verrugoso/circinado.

Las manifestaciones clínicas se presentan en la nuca, cara anterolateral, las muñecas de las manos, la frente y las extremidades como una consecuencia de factores mecánicos como el rascado que causa irritación y la sensibilización de la piel a causa de factores psicológicos compulsivos, estas lesiones mucosas son erosivas y de difícil tratamiento, con un riesgo de progresar en un carcinoma epidermoide.<sup>36, 38.</sup>



Fig. 12: Estrías de Wickham (CTO, n.d.)

El liquen plano en la cavidad oral está caracterizado por un desorden del epitelio escamoso con una predisposición hereditaria, suele presentarse diversos factores desencadenantes tales como trastornos neuroinmunológicos de carácter idiopático en pacientes hipersensibles, nerviosos y con problemas de ansiedad.<sup>36, 38.</sup>



Fig.13: Liquen plano en cavidad oral.<sup>76.</sup>

## DERMATOSIS PARANEOPLÁSICA EN PACIENTES CON TIMOMA

También se encuentra asociado al consumo de fármacos que se manifiestan como reacciones liquenoides que es un estímulo de hipersensibilidad retardada ante respuesta inmune donde el periodo de latencia es de 10 días el uso de materiales y medicamentos odontológicos, factores microbiológicos, inmunológicos así como el tabaco y la diabetes mellitus.<sup>36, 38, 77.</sup>

Se presentan como lesiones cutáneas blancas que es la lesión más común en forma de placas blanquecinas (Fig.13) que se desprenden fácilmente y son asintomáticas y rojas que se presentan en forma de úlceras y ampollas que se desprenden dejando áreas erosionadas que causan mucho dolor, llegan a intervenir con la masticación y deglución.<sup>77</sup>

### **TRATAMIENTO.**

---

#### **LIQUEN PLANO ORAL.**

---

<b>Liquen plano Reticular.</b>	<b>Liquen Plano Atrófico.</b>	<b>Liquen Plano en Placa.</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• No requiere tratamiento.</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Corticosteroides tópicos ,sistémicos</li><li>• (Prednisona 1/1.5 mg/kg</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Extirpación quirúrgica.</li></ul>

Matesanz-Pérez P, Bascones-Martínez, A. Liquen plano: Revisión de la literatura actual. Av. Odontoestomatol 2009; 25 (2): 99-114.

#### 5.4. LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO.

Es una enfermedad inflamatoria de evolución crónica, autoinmune que afecta las articulaciones, la piel, el sistema nervioso (Fig.14) y el sistema cardiovascular, está asociado a factores hormonales, genéticos, infecciosos así como al consumo de medicamentos, ocasionando alteraciones en la regulación inmunitaria.<sup>40.</sup>



Fig.14: Alteraciones en la enfermedad de Lupus Eritematoso Sistémico.<sup>83</sup>

La incidencia de lupus eritematosos sistémico tiene una incidencia del 80% con predilección por el género femenino afectando a 1 por cada 1000 mujeres con lo cual se atribuye un factor hormonal etiopatogénico preponderante, los andrógenos tienden a suprimir la enfermedad y los estrógenos la exacerban (**los estrógenos se unen a los linfocitos T supresores, inhibiendo su función**) se presenta entre la segunda y cuarta década de la vida afectando el estado general de salud con cuadros clínicos de fiebre, pérdida de peso, artromialgias, artritis no erosivas.<sup>40, 79, 81, 82.</sup>

Los factores de riesgo predisponentes se asocian al consumo de fármacos tales como quinidina, procainamida, donde las manifestaciones dermatológicas y articulares son frecuentes, Infección por el virus de Epstein

## DERMATOSIS PARANEOPLÁSICA EN PACIENTES CON TIMOMA

Barr, exposición a la luz ultravioleta en la cual se presenta una exacerbación al incrementar la apoptosis de los queratinocitos, afecta directamente a los linfocitos T cooperadores que ayudan a erradicar los factores de la inflamación.<sup>40, 79, 81, 82.</sup>

Por medio de la inmunofluorescencia directa se logran detectar depósitos de inmunoglobulinas IgG, IgM y complemento en la membrana basal a lo largo de la unión dermoepidérmica, la inmunoglobulina IgG se unen al DNA de doble cadena lo cual provoca daño tisular, mediada por autoantígenos que se unen a las inmunoglobulinas en la superficie de los linfocitos B que son estimulados por linfocitos T cooperador.<sup>40, 79, 81, 82.</sup>

Las citosinas producidas por las células T estimulan la proliferación de las células B activando la producción de anticuerpos IgG e IgM que produce un cambio en la secuencia molecular del anticuerpo secretado uniéndose con el antígeno por lo tanto los linfocitos T cooperadores hacen posible la producción de daño tisular.<sup>40, 79, 81, 82.</sup>



Fig. 14 LES <https://www.google.com.mx>

Dado que es una respuesta autoinmune, los linfocitos T citotóxicos activan la inmunidad celular con adherencia a antígenos en la superficie de las células T, son liberados en forma de inmunocomplejos que son depositados en la unión Dermo-Epidérmica cutánea con activación del sistema de complemento con lo cual se presenta inflamación con destrucción tisular, así mismo puede haber un déficit en la función de los linfocitos T supresores con un aumento en la actividad de linfocitos T cooperadores que conlleva un incremento en la producción de autoantígenos por el descontrol de los linfocitos B.<sup>40, 79, 81, 82.</sup>

### **MANIFESTACIONES CUTÁNEAS.**

Las manifestaciones cutáneas del lupus eritematoso sistémico se presentan en un 85% de los casos, existen lesiones específicas asociadas con la actividad sistémica de la enfermedad las cuales se dividen en localizadas o sistémicas:<sup>40, 79.</sup>

**LUPUS ERITEMATOSO CUTÁNEO CRÓNICO:** lesiones cutáneas de forma redondeada, en su fase inicial se presentan pápulas o placas eritematosas con bordes definidos que dejan cicatriz atrófica residual central, con hiperpigmentación y telangiectasias en sus bordes, en la fase avanzada de la enfermedad existe hiperqueratosis folicular prominente con hiperpigmentación.<sup>81, 82.</sup>

**LUPUS ERITEMATOSO CUTÁNEO SUBAGUDO:** lesiones cutáneas pápulo-escamosas que evolucionan en placas de aspecto psoriasiforme que no dejan cicatriz, pueden dejar una zona blanquecina, de larga evolución e incluso permanente por una destrucción melanocítica en áreas expuestas al sol, sin embargo suelen presentar características clínicas de eritema multiforme.<sup>81, 82.</sup>

**LUPUS ERITEMATOSO CUTÁNEO AGUDO:** Las lesiones cutáneas son exacerbadas por las radiaciones ultravioletas, se presentan en áreas expuestas al sol de forma localizada constituida por placas eritematosas (Fig.14) en forma de eritema malar o en alas de mariposa y generalizada que es una erupción exantemática o rash máculo papular distribuido en superficie extensora de las extremidades superiores, parte superior del tórax y en la cara con una localización fotosensible.<sup>81, 82.</sup>

### **CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS MUCOCUTANEAS.**

Úlceras orales.	Gingivitis.
Úlceras nasales.	Perforación del tabique nasal.
Úlceras nasofaríngeas.	Vesículas.

Tabla.3<sup>82.</sup>

El lupus eritematoso sistémico suele estar asociado al timoma, usualmente en pacientes de edad avanzada, la prevalencia de esta enfermedad en pacientes con timoma es de 1.5% a 2%, el lupus eritematoso sistémico se puede presentar antes, simultáneamente o después del diagnóstico del timoma.<sup>79, 81, 82.</sup>

Está relacionado con diversas anomalías inmunológicas en las cuales están implicados los linfocitos B y T, debido a la función inmunológica primaria del timo existe una relación entre él LES por el funcionamiento anormal de los linfocitos T.<sup>79, 81, 82.</sup>



Fig. 15: Úlcera sublingual.<sup>84</sup>

Cuando existen alteraciones en el timo tales como neoplasias tímicas o el timoma que generen células T alteradas y la deficiencia de los linfocitos B hay factores predisponentes en la aparición de enfermedades autoinmunes como el LES.

### **TRATAMIENTO.**

El tratamiento indicado en pacientes con lupus eritematosos sistémico es la administración de glucocorticoides (Prednisona), inmunosupresores (Ciclofosfamida), evitar la exposición al sol, el tratamiento quirúrgico es la timectomía sin embargo esta enfermedad puede continuar su evolución después de haberla realizado.<sup>40, 79, 81, 82.</sup>



## **CONCLUSIONES.**

- El timo es un órgano de tejido linfático que desempeña un papel importante en el sistema inmunológico de los seres humanos.
- En el timo se lleva a cabo el proceso de maduración de los linfocitos T los cuales son esenciales para combatir las bacterias, toxinas, virus, células neoplásicas e incluso órganos trasplantados.
- El timo de forma natural involuciona progresivamente, sin embargo suelen haber alteraciones durante su desarrollo que modifiquen su morfología y funcionamiento.
- Es importante conocer los tipos de alteraciones que sufre el timo para lograr obtener un diagnóstico diferencial mediante las características clínicas que presentan cada una de ellas.
- Las alteraciones que destacan son: la hiperplasia tímicas, lipomas tímicos, carcinomas tímicos, así como la presencia de tumores benignos o malignos denominados timomas.
- Cuando un tumor tímico no es detectado a tiempo no están encapsulados y presentan características neoplásicas causando metástasis, afectando la integridad de los órganos continuos y poniendo en riesgo la vida del paciente.
- La piel juega un papel fundamental en el sistema de defensa del organismo y es la carta de presentación de muchas alteraciones sistémicas, inmunológicas y paraneoplásicas denominadas dermatosis.
- Las dermatosis paraneoplásicas son un auxiliar de diagnóstico ya que a través de las manifestaciones clínicas a distancia nos hacen sospechar la existencia de tumores, metástasis o la recidiva de un cáncer previo.

## DERMATOSIS PARANEOPLÁSICA EN PACIENTES CON TIMOMA

- Es fundamental denotar que las dermatosis paraneoplásicas presentes en individuos que cursan con timoma son el pénfigo paraneoplásico, dermatomiositis, liquen plano.
- Los pacientes con timoma presentan características clínicas en la piel que están asociadas a lupus eritematoso sistémico.
- Es importante atender la problemática integral de salud que existe en paciente que desarrollan tumores como el timoma a falta de valoración médica oportuna sin embargo gracias a las manifestaciones clínicas que se presentan en la piel y las mucosas nos brindan una oportunidad para intentar salvar la vida del paciente o brindarle una mejor calidad de vida mediante un tratamiento oportuno.
- El papel que juega el cirujano dentista es esencial ya que en la mucosa bucal se asientan numerosas alteraciones clínicas a consecuencia de enfermedades o neoplasias con lo cual se obtiene una remisión oportuna a para su tratamiento.

**REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.**

1. **Raphael Rubin.** D. S. S. (2012). *Patología: Fundamentos clinicopatológicos en medicina.* (Lippincott Williams and Wilkins, Ed.) (Sexta edic., pp. 158–212).
2. **Álvaro Antonio Herrera Hernández.** Grupo de Investigación en Cirugía y Especialidades. Universidad Industrial de Santander UIS. Bucaramanga. Colombia, artículo núm. 231.938.
3. **Ginecol Obstet Mex.** 2014;82:43-49.
4. **Silva, J. A. Da, Mesquita.** K. D. C., Igreja, A. C. D. S. M., Lucas, I. C. R. N., Freitas, A. F., Oliveira, S. M. De, ... Campbell, I. T. (2013). Paraneoplastic cutaneous manifestations: concepts and updates. *Anais Brasileiros de Dermatologia*, 88(1), 9–22. Retrieved from <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3699944&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
5. **Ibarra-pérez.** C., Kelly-garcía, J., & Fernández-corzo, M. A. (2001). Guía diagnóstico-terapéutica: Tumores y masas del mediastino, 14.
6. **Jose Mauricio Arce Quesada.** R. V. (2003). Tumores del mediastino. *Acta Médica Castarricense*, 45(ISSN 0001-6012).
7. **Rohen.** J. W. (n.d.). *Atlas de anatomía.*
8. **Keith L. Moore.** A. F. D. (2007). *Anatomía con orientación clínica.* (M. Panamericana, Ed.) (Quinta Edic., pp. 12–19, 169–170,).
9. **Patricia Herrera Saint-Leu.** T. barrientos F. (2008). *Anatomía Integral.* (Trillas, Ed.) (Primera Ed.).
10. **Richard L. Drake, A. Wayne Volg.** A. W. M. M. (2010). *GRAY: Anatomía para estudiantes.* (ELSEVIER, Ed.) (Segunda Ed.).
11. *Acta Otorrinolaringol Esp.* 2008; 59(5):244-9.
12. **Gerard J. Tortora.** R. D. (n.d.). *Principios de Anatomía y Fisiología.* (M. Panamericana., Ed.) (13a ed.).
13. **Contran.** R. y. (2010). *Patología estructural y funcional.* (ELSEVIER, Ed.) (Octava edic., pp. 235–237).
14. **Arthur C. Guyton.** J. E. H. (2006). *Tratado de Fisiología médica.* (ELSEVIER, Ed.) (Decimoprim.).

15. Representación esquemática de los componentes celulares corteza y médula tímica. **Geneser, Finn**, Histología 2000.
16. **Robert M. Berne**. M. N. L. (2004). *Fisiología*. (ELSEVIER, Ed.) (Tercera Ed.).
17. <http://www.google.com.mx>. Foto de Linfocitos T y B obtenida mediante microscopía electrónica de barrido. Consultado en internet en Febrero del 2014 a las 10:00pm.
18. **Andreu. C.**, Yat-Wah, P., Fraga, J., José Olivera, M., & Caballero, P. (2008). Lipoma infartado del mediastino posterior. *Archivos de Bronconeumología*, 44(11), 641–644. doi:10.1157/13128331
19. **Acosta. Y. R.**, Prendes, R. J., Sarría, N. C., & Presentación, T. (2008). Redalyc. Timoma. Presentación de un caso., 6, 71–74.
20. **Santillán-doherty. P.**, Alfonso, L., & González, C. (2010). Neoplasias epiteliales del timo, 32, 75–77.
21. <http://www.webpatology.com.mx>. Timoma. Consultado en internet el 27 de Febrero de 2014 a las 2:30pm.
22. <http://www.es.wikipedia.org>. Carcinoma tímico. Consultado en internet el 27 de Febrero de 2014 a las 3:00pm.
23. **Okumura, M.** (2002). The World Health Organization Histologic Classification System Reflects the Oncologic Behavior of Thymoma, 94(3).
24. <http://www.Bioweb.uwlax.edu.mx>. Epstein-Barr Virus. Consultado el 29 de Febrero de 2014 a las 1:00am.
25. **Briones. J.** (2013). thymoma associated with hypogammablobulinaemia and pure red cell aplasia. *ECANCER MEDICAL SCIENCE*.
26. <http://www.pgax.wikispaces.com>. Vena cava superior. Consultado en internet el 29 de Febrero de 2014 a las 11:00am.
27. Suster, S. (2006). Diagnosis of thymoma. *Journal of Clinical Pathology*, 59(12), 1238–44. doi:10.1136/jcp.2005.031138
28. <http://www.conganat.uninet.edu>. Carcinoma tímico. Consultado en internet el 27 de Febrero de 2014 a las 12:00pm.
29. **Fujimoto, K., Hara, M., Tomiyama, N., Kusumoto, M., Sakai, F., & Fujii, Y.** (2014). Proposal for a new mediastinal compartment classification of transverse plane images according to the Japanese Association for Research on the Thymus (JART) General Rules for the Study of Mediastinal Tumors. *Oncology Reports*, 31(2), 565–72. doi:10.3892/or.2013.2904

30. <http://www.mbeneumología.org> Timoma. Consultado en internet el 29 de Febrero de 2014 a las 8am.
31. **Ángel, M., González, M., Fuentes, E.,** li, V., & Corona, S. (2011). Tumores del timo y cirugía Tumors of thymus and surgery, *50*(3), 295–301.
32. **Bott, M. J., Wang, H., Travis, W., Riely, G. J., Bains, M., Downey, R., ... Huang, J.** (2011). Management and outcomes of relapse after treatment for thymoma and thymic carcinoma. *The Annals of Thoracic Surgery*, *92*(6), 1984–91; discussion 1991–2. doi:10.1016/j.athoracsur.2011.07.078
33. **Onuki, T., Ishikawa, S., Iguchi, K., Goto, Y., Sakai, M., Inagaki, M., ... Sakakibara, Y.** (2010). Limited thymectomy for stage I or II thymomas. *Lung Cancer (Amsterdam, Netherlands)*, *68*(3), 460–5. doi:10.1016/j.lungcan.2009.08.001
34. **Cohen. P. R., Holder, W. R., Tucker, S. B., Kono, S., & Kurzrock, R.** (1993). Sweet syndrome in patients with solid tumors. *Cancer*, *72*(9), 2723–31. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8402496>
35. **Manzur , Díaz Almeida, C.** (2002). *Dermatología*. (C. Medicas, Ed.) (Primera ed.).
36. **CTO, G.** (n.d.). *Manual de Medicina y Cirugía*. (CTO, Ed.) (Octava Edi.).
37. <http://www.google.com.mx>. Estratos de la piel. Consultado en internet en Marzo del 2014 a las 12:00pm.
38. **Hernan Vélez A., J. B. R.** (2009). *Fundamentos de Medicina*. (CIB, Ed.) (Séptima Ed.).
39. <http://www.google.com.mx>. Irrigación de la piel: (MV-III-Histoembriología) Consultado en internet el 03 de Marzo del 2014 a las 12:00 pm.
40. **Guzman, R. A.** (n.d.). *Dermatología:Atlas,diagnóstico y tratamiento*. (McGrawHill, Ed.) (Cuarta Edi.).
41. **Saúl, A.** (2008). *Lecciones de Dermatología*. (M. Editores, Ed.) (Decimoquin.).
42. <https://www.google.com.mx> Acné. Consultado en internet el 05 de Marzo a las 3:00 pm.
43. **Mario Magaña García, Jorge Cazarín Barrientos, R. P. T.** (2011). *Dermatología*. (Panamericana, Ed.) (Segunda Ed.).
44. <http://www.Dermis.multimedica.de>. Eritrodermia. Consultado el 2 de Marzo de 2014 a las 3:00am.

45. **Mar, R., & Olivera, P.** (2007). Artículo original Eritrodermia secundaria a fármacos, (figura 1), 39–42.
46. Klaus Wolff, R. A. J. (2009). *Atlas de Dermatología Clínica*. (Panamericana, Ed.) (Sexta Edic.).
47. <http://www.dermoweb.net> Pénfigo vulgar. Consultado en internet el 1 de Marzo de 2014 a las 2:00pm
48. <https://www.google.com> Pénfigo Eritematoso. Consultado en internet el 12 de Marzo del 2014 a las 12:00pm
49. <https://www.dermismultimedia.org> Penfigoide cicatrizal Consultado en internet el 15 de marzo del 2014 a las 07:00pm.
50. <http://www.alergiafbva.es>. Consultado en internet el 2 de Marzo de 2014 a las 12:00pm
51. **Ochoa-guzman, A. T., Cueva-figueroa, A., & Pasante, M.** (2002). Artículo de revisión, (Tabla 1), 4–10.
52. **Mill, G., Arruabarrena, C., Garc, E., & Simarro, S.** (2004). Síndromes paraneoplásicos cutáneos, *30*(10), 44–51.
53. <http://www.google.com>. Piel-Consultado en internet el 13 de Marzo del 2014 a las 3:00pm.
54. **V, A. G.** (n.d.). Síndrome Paraneoplásico Cutáneo.
55. **Mart, R.** (2011). Artículo de revisión Dermatosis paraneoplásicas. Revisión de la bibliografía, *27*(6), 586–595.
56. <http://www.piel-l.org>. Ictiosis adquirida. Consultado en internet el 13 de Marzo del 2014.
57. <http://www.actasdermo.org>. Consultado en internet el 2 de Marzo de 2014 a las 4:00pm.
58. <http://www.facmed.unam.mx> Consultado en internet el 18 de Marzo del 2014.
59. <http://www.google.com.mx> Herpes simple. Consultado en internet el 18 de marzo del 2014.
60. <http://www.google.com.mx> Herpes Zoster. Consultado en internet el 18 de marzo del 2014.
61. **Zappasodi, P., Forno, C. Del, Corso, A., & Lazzarino, M.** (2006). Mucocutaneous paraneoplastic syndromes in hematologic, *10*(ii), 14–22.
62. <http://www.medicinainterna.com>. Consultado en internet el 2 de Marzo de 2014 a las 4:00pm.
63. <http://www.google.com.mx> Enfermedad de Crohn. Consultado en internet el 18 de marzo del 2014.

64. <http://www.google.com.mx> Alteraciones Genéticas. Consultado en internet el 20 de marzo del 2014.
65. <http://www.dermaamin.com>. Consultado en internet el 13 de marzo de 2014 a las 7:00pm
66. **Zhu, X., & Zhang, B.** (2007). Paraneoplastic pemphigus. *The Journal of Dermatology*, 34(8), 503–11. doi:10.1111/j.1346-8138.2007.00322.x
67. **Nikolaos Barbetakis-** Paraneoplastic pemphigus regression after thymoma resection. *World journal of surgical oncology*- 2008.
68. <http://www.elsevier.es>. Pénfigo. Consultado en internet el 2 de Marzo de 2014 a las 6:00pm.
69. **Matos-Cruz R.\*, B.-M. A.** (2009). Pénfigo : revision de la literatura. *Avances En Odontoestomatología*, v.25(ISSN 0213-1285).
70. Ceccoti.Sforza. (2007). *El diagnóstico en la clinica estomatológica*. (E. médica Panamericana, Ed.) (Primera ed.).
71. **Bielsa Marsol, I.** (2014). [Dermatomyositis]. *Reumatología Clínica*, 5(5), 216–22. doi:10.1016/j.reuma.2008.09.004
72. <http://www.dermatoweb2.udl.es>. Consultado en internet el 10 de Marzo del 2014 a las 02:00pm.
73. <http://www.clinicadam.com>. Consultado en internet el 5 de Marzo de 2014 a las 11:00am.
74. <http://www.socreum.sld.cu>. Consultado en internet el 10 de Marzo de 2014 A LAS 8:00pm.
75. <http://www.rheumatology.oxfordjournals.org>. Consultado por internet el 10 de Marzo de 2014 a las 5:00pm.
76. <http://dermis.net>. Consultado en internet el 2 de Marzo de 2014 a las 12:00pm.
77. **Matesanz-Pérez, P., & Bascones-Martínez, a.** (2009). Liquen plano: Revisión de la literatura actual. *Avances En Odontoestomatología*, 25(2). doi:10.4321/S0213-12852009000200005
78. <http://dermis.net>. Consultado en internet el 2 de Marzo de 2014 a las 12:00pm.
79. **Carlos Velásquez Franco. A. A. P.** (2011). Manifestaciones cutáneas de LES temprano. *IATREIA*, 24(4), 359–364.

80. [Http://artrilupguatemala.blogspot.com/](http://artrilupguatemala.blogspot.com/). Consultado en internet el 20 de Marzo de 2014 a las 11:00am.
81. **Lugo, A. R.** (2001). *Pautas Diagnosticas y Terapeuticas*. (G. Venezuela, Ed.) (Primera Ed.).
82. Rozman, C. (1997). *Compendio de medicina interna*. (HARCOURT, Ed.) (Tercera ed.).
83. <http://www.google.com.mx> Lupus Eritematoso Sistémico. Consultado en internet el 28 de Marzo del 2014 a las 03:00pm.
84. <http://www.elrincondelamedicinainterna.com>. Consultado en internet el 20 de Marzo de 2014 a las 3:00pm.
85. **Fallahi, Sasan Akbarian**. Pure red cell aplasia as a presenting feature in systemic lupus erythematosus and association with thymoma, hypothyroidism and hypoparathyroidism: a case report and literature review. 2014.