



# Síndromes paraneoplásicos. Diagnóstico y tratamiento

Otoniel López-Riverol,<sup>\*\*\*</sup> Christian Patricio Camacho-Limas,<sup>\*\*</sup> Raquel Gerson-Cwillich<sup>\*\*</sup>

## RESUMEN

Las manifestaciones clínicas no relacionadas con la invasión local o compresión por una neoplasia maligna están descritas ampliamente en la literatura como síndromes paraneoplásicos y pueden afectar a todos los sistemas del organismo humano; su fisiopatología se relaciona con la producción anómala de sustancias biológicamente activas o reacción cruzada entre tejido sano y tejido tumoral. Las neoplasias que con mayor frecuencia se asocian con el desarrollo de esta entidad son el cáncer de pulmón de células pequeñas y cáncer de mama. El diagnóstico y tratamiento temprano basado en el control oncológico del tumor primario mejora la calidad de vida y puede prolongar la supervivencia de los pacientes. El objetivo es describir de forma narrativa conceptos actuales en el diagnóstico y tratamiento de esta entidad.

**Palabras clave.** Síndrome paraneoplásico, cáncer.

## ABSTRACT

*Clinical manifestations unrelated to local invasion or compression by a malignancy, are described extensively in the literature as paraneoplastic syndromes and may affect all systems of the human body, its pathophysiology is related to abnormal production of biologically active substances or reaction cross between healthy tissue and tumor tissue, neoplasms most often associated with the development of this entity is small cell lung cancer and breast cancer. Early diagnosis and treatment based on the oncological control of the primary tumor improves the quality of life and may prolong survival of patients. The objective is describe current concepts narratively in diagnosis and treatment of this entity.*

**Key words.** Paraneoplastic syndrome, cancer.

## INTRODUCCIÓN

Los síndromes paraneoplásicos son entidades nosológicas que se caracterizan por manifestaciones clínicas independientes a los efectos clínicos locales derivados de un tumor maligno primario y/o sus metástasis. Los síndromes paraneoplásicos pueden ser detectados antes del diagnóstico o durante la evolución de una neoplasia confirmada. Mundialmente se ha estimado que los síndromes pa-

raneoplásicos son detectados en 8% de los pacientes oncológicos. Estos síndromes inducen alteraciones que, en función del sistema que afectan, se agrupan en neurológicos, endocrinológicos, hematológicos, dermatológicos y renales. La fisiopatología de estos síndromes implica la presencia de al menos uno de los siguientes mecanismos: aumento o reducción de la secreción de hormonas, factores de crecimiento, anticuerpos, péptidos y/o citocinas por el tumor primario o los tejidos sanos e inducción de respuesta inmune cruzada entre el tejido normal y la célula tumoral. Los cánceres que con mayor frecuencia se asocian al desarrollo de síndromes paraneoplásicos son el carcinoma pulmonar de células pequeñas, mama, neoplasias ginecológicas y/o hematológicas. En general, el tratamiento del síndrome se basa en el control oncológico del tumor pri-

\* Médico Oncólogo. Departamento de Oncología Médica, Unidad de Oncología, División de Cirugía, Hospital Juárez de México, Secretaría de Salud.

\*\* Departamento de Oncología Médica, Centro Médico ABC (American British Cowdray Medical Center IAP) Campus Observatorio, Ciudad de México.

mario, así como en la inmunosupresión. El diagnóstico y tratamiento temprano del síndrome mejoran la calidad de vida y puede prolongar la supervivencia de los pacientes.

## SÍNDROMES PARANEOPLÁSICOS NEUROLÓGICOS

En 1949 Guichard y Vignon aplicaron el término paraneoplásicos durante el diagnóstico diferencial de un paciente con neuropatía craneal y radicular causado por metástasis de cáncer de cérvix. Estos autores propusieron que el término paraneoplásico era el más apropiado para describir tales polineuropatías.<sup>1</sup>

Aproximadamente 1/10,000 pacientes oncológicos cursan con un síndrome paraneoplásico neurológico (SPN) en algún momento de la evolución de su neoplasia. Los cánceres que con mayor frecuencia se asocian a SPN son el carcinoma pulmonar de células pequeñas (3-5%), timomas (15-20%), neoplasias de células plasmáticas o células B (3-10%) y otros como el cáncer de ovario o mama en menos de 1%. Los SPN pueden afectar el sistema nervioso central, la unión neuromuscular, o bien, al sistema nervioso periférico. Generalmente, los tumores malignos relacionados con el SNP expresan proteínas neuroendocrinas, afectan órganos con propiedades inmunorreguladoras o contienen tejido neuronal maduro o inmaduro.

Las neoplasias originadas a partir de células productoras de inmunoglobulinas se relacionan con SPN del sistema nervioso periférico; sin embargo, la mayoría de estos síndromes son mediados por el sistema inmune debido a la presencia de anticuerpos antineuronales detectados en

el líquido cefalorraquídeo y en el suero de los pacientes; esos anticuerpos se activan ante las proteínas neuronales expresadas por el tumor. La identificación de dichos anticuerpos es la base del diagnóstico del síndrome paraneoplásico neurológico.

Los anticuerpos onconeurales son clasificados en tres grupos de acuerdo con la caracterización y asociación con los carcinomas:<sup>1</sup>

- Anticuerpos bien caracterizados molecularmente y con fuerte asociación al cáncer (anti-amfifisina, anti-CV2 [CRMP5], anti-Hu [ANNA-1], anti-Ma2, antirecoverina, anti-Ri [ANNA-2], anti-Yo [PCA-1]).
- Anticuerpos parcialmente caracterizados (ANNA-3, anti-mGluR1, anti-Tr, anti-Zic4, PCA-2).
- Anticuerpos presentes en ambos síndromes asociados o no al cáncer (AChR, anti-nicotinico AChR, anti-VGCC, anti-VGCK).

Dependiendo del compartimiento afectado, los síntomas pueden incluir cambios cognitivos y en la personalidad: ataxia, déficit de nervios craneales, debilidad o entumecimiento. Dos características principales distinguen al SPN: el rápido desarrollo de los síntomas y los signos de inflamación en el líquido cefalorraquídeo caracterizado por pleocitosis linfocítica moderada, hiperproteínoorraquia, IgG elevada y bandas oligoclonales específicas.

Actualmente se estima que los síntomas neurológicos son la primera manifestación del tumor hasta en 70% de los casos con SPN; posteriormente, el trabajo de diagnóstico logra identificar el tumor primario mediante tomografía

**Cuadro 1.** Criterios diagnósticos de síndrome neurológico paraneoplásico del SNC.

Enfermedad paraneoplásica definitiva	Enfermedad paraneoplásica posible
Síndrome clásico y diagnóstico de cáncer dentro de los primeros cinco años del desarrollo de los síntomas neurológicos.	Síndrome clásico y alto riesgo para el desarrollo de cáncer; ausencia de anticuerpos antineuronales.
Síndrome no-clásico, pero las manifestaciones se resuelven o mejoran significativamente después del tratamiento del cáncer, sin inmunoterapia concomitante, a condición de que el síndrome no sea susceptible a remisión espontánea.	Síndrome neurológico (clásico o no) sin diagnóstico de cáncer y positividad de algunos anticuerpos antineuronales.
Síndrome no-clásico diagnosticado dentro de los cinco años del desarrollo de síntomas neurológicos y anticuerpos neuronales positivos.	Síndrome no clásico con diagnóstico de cáncer y dos años de desarrollo de síntomas neurológicos, sin anticuerpos neuronales.
Síndrome neurológico (clásico o no), sin diagnóstico de cáncer, pero con anticuerpos antineuronales positivos (Hu, Yo, CV2/CRMP5, Ri, Ma2 o amfifisina).	



axial computarizada del tórax, abdomen, pelvis y/o PET-CT con fluorodeoxiglucosa. No siempre es posible tener los datos clínicos típicos que establecen el diagnóstico del SPN; sin embargo, actualmente se dispone de criterios que facilitan la identificación del SPN y obligan a la búsqueda del tumor primario y/o sus manifestaciones serológicas. En el cuadro 1 se muestran los criterios diagnósticos del SPN.<sup>2</sup>

## SÍNDROMES PARANEOPLÁSICOS DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

### Encefalomiелitis

Se trata de la afección multifocal del SNC supratentorial e infratentorial, médula espinal y/o sistema nervioso autónomo. Las entidades específicas incluyen:

- **Mielopatía.** Se trata de una grave complicación neurológica del cáncer, se caracteriza por dolor, incontinencia vesical y parálisis. Su patogenia obedece a una reacción autoinmune ante los antígenos compartidos por el tumor y el SNC. El anticuerpo *anti-Hu* se detecta en casos con mielopatía paraneoplásica secundaria a encefalomiелitis y se relaciona con cáncer de pulmón y mama. Los anticuerpos contra colapsina se asocian a neuritis óptica y retinitis en 15% de los casos con cáncer pulmonar. Otros anticuerpos relacionados con la mielopatía son aquellos dirigidos contra acuaporina 4, anfifisina, ácido glutámico descarboxilasa y *anti-Ri*; no obstante, dichos anticuerpos no son específicos. Por otra parte, la resonancia magnética nuclear generalmente no revela alteraciones específicas relacionadas con esta mielopatía. El objetivo del tratamiento es mejorar el dolor, la disfunción sexual y vesical, así como la espasticidad.<sup>2</sup> La terapia específica del tumor primario debe continuar y se espera que sea el medio para obtener la mejoría de los síntomas.
- **Encefalitis límbica.** La encefalitis límbica es un proceso inflamatorio confinado a las estructuras del sistema límbico; se caracteriza por alteraciones del estado de ánimo, sueño, convulsiones, alucinaciones y pérdida de memoria de corto plazo que progresa a demencia. Generalmente, este tipo de encefalitis se relaciona con títulos altos de *ANNA-1* (anticuerpo nuclear antineuronal tipo-1), *anti-Hu*, anticuerpo *Ma2* o *CRMP* (proteína mediadora de respuesta de colapsina) y anti-amfifisina. En la fisiopatogenia de este síndrome se integra la respuesta inmune mediada por células T citotóxicas. Los tumores primarios relacionados son el carcinoma pulmonar de células pequeñas (CPCP), cáncer de testículo, mama, colon, paratiroides y el linfoma de Hodgkin.

El electroencefalograma puede detectar un foco de actividad epiléptica en la región temporal mientras que la secuencia T2 de la resonancia magnética muestra una señal hiperintensa en la porción media de la región temporal y la biopsia del lóbulo temporal puede mostrar infiltrados linfocíticos perivasculares.<sup>2,3</sup>

- **Degeneración cerebelosa paraneoplásica.** Frecuentemente, los pacientes afectados por este proceso degenerativo refieren dificultad al caminar, que se presenta en lapso de semanas o pocos meses; además, se agrega ataxia, diplopía, disartria y disfagia, algunos casos refieren visión borrosa, oscilopsia y opsoclonus transitorio. La degeneración cerebelosa se caracteriza por la pérdida extensa de células de Purkinje e infiltrados inflamatorios en la corteza cerebelosa, núcleo cerebeloso profundo y núcleo olivar inferior. Los tumores malignos asociados a la degeneración cerebelosa son el cáncer de mama y/o de ovario; sin embargo, otros cánceres han sido relacionados con el proceso degenerativo como el carcinoma pulmonar de células pequeñas y el linfoma de Hodgkin. Los anticuerpos onconeurales detectados son el *anti-Yo*, principalmente ante casos con cáncer de mama y ovario; *anti-Tr*, en casos con linfoma de Hodgkin así como *anti-Hu*, con carcinoma pulmonar de células pequeñas. El sitio anatómico del tumor primario y la presencia o no del anticuerpo onconeural parecen ser factores relacionados con el pronóstico de la degeneración cerebelosa; actualmente, se ha informado que la supervivencia en pacientes con anticuerpo *anti-Yo* es cercana a 13 meses, mientras que ésta es de siete meses en aquellos positivos a *anti-Hu*; sin embargo, la supervivencia parece ser mayor ante la presencia de otros anticuerpos, como *anti-Tr* (> 113 meses), y *anti-Ri* (> 69 meses).<sup>4</sup>
- **Síndrome opsoclonio-mioclono.** Este síndrome integra alteraciones de los movimientos oculares y mioclonos multifocales que se presentan como movimientos rápidos involuntarios, arrítmicos, caóticos, multidireccionales con un componente de torsión horizontal, vertical y suele acompañarse por sacudidas mioclónicas en el tronco y las extremidades; también pueden estar presentes la ataxia cerebelosa, el temblor y la encefalopatía. En niños el síndrome se relaciona frecuentemente con el neuroblastoma, aparentemente, la edad pediátrica frecuente de presentación es 18 meses y parece afectar con mayor frecuencia a las niñas. El anticuerpo onconeural más común es el *anti-Ri*, en casos con neuroblastoma. En los adultos el síndrome opsoclonio-mioclono se asocia al CPCP, cáncer de mama y ovario. El mecanismo fisiopatológico sugiere la desinhibición del núcleo fastigiado del cerebelo.

- **Síndrome del hombre-rígido.** Es una patología rara caracterizada por hiperexcitabilidad neuromuscular, rigidez axial, espasmo muscular doloroso y lordosis. El marcador serológico identificado es el anticuerpo contra la descarboxilasa del ácido glutámico y anti-amfifisina.
- **Enfermedad de la neurona motora.** Se relaciona con diversas neoplasias, entre ellas cáncer de pulmón, mama, linfoma, ovario, testículo y melanoma. También, distintos anticuerpos son detectados en casos con enfermedad de la neurona motora: *anti-Hu*, *anti-Yo*, *anti-Ma2*, glicoproteína asociada a mielina, colapsina, espectina y GM1. Ante diagnóstico de linfoma se pueden detectar para proteínas séricas y bandas oligoclonales en el líquido cefalorraquídeo.<sup>4</sup>
- **Neuromiotonía o síndrome de Isaac.** Enfermedad caracterizada por mioquimia, calambres y debilidad muscular; este trastorno parece ser una alteración en los canales de potasio y anticuerpos contra VGCK, la electromiografía muestra actividad muscular continua.<sup>3</sup>

### SÍNDROMES PARANEOPLÁSICOS DEL SISTEMA NERVIOSO PERIFÉRICO

- **Neuropatía sensoriomotora o síndrome Guillain-Barré (SGB).** Polineuropatía desmielinizante inflamatoria aguda, afecta sistema nervioso periférico. El SGB incluye las variantes de polineuropatías agudas mediadas por inmunidad, suele ir precedida de una infección. El mecanismo propuesto es el mimetismo molecular. Se caracteriza por parálisis flácida ascendente, bilateral y simétrica (debilidad muscular y pérdida de reflejos osteotendinosos), asociado a cáncer de pulmón y linfoma.<sup>5</sup> El diagnóstico es mediante punción lumbar (hiperproteinorraquia), electromiografía y velocidades de conducción nerviosa. El tratamiento es el control del tumor primario, inmunoglobulina intravenosa y plasmaféresis.<sup>6</sup>
- **Neuropatía del sistema autónomo.** Se caracteriza por hipotensión ortostática, vejiga neurogénica, alteraciones del peristaltismo esofágico e intestinal, cuadros de pseudoobstrucción intestinal y arritmias cardíacas que pueden provocar muerte súbita. Se asocia a CPCP, cáncer de páncreas, tiroides, recto, carcinoides y enfermedad de Hodgkin. El 10 a 30% de los pacientes con *anti-Hu* tiene disautonomía. La neuropatía entérica es refractaria a procinéticos y descompresión quirúrgica.<sup>7</sup>

### SÍNDROMES PARANEOPLÁSICOS MIOPÁTICOS

- **Miastenia gravis (MG).** Enfermedad autoinmune caracterizada por alteración en la transmisión muscular que involucra la producción de autoanticuerpos dirigidos contra el receptor nicotínico de acetilcolina, 10-15%

de pacientes con MG tiene timoma, de los pacientes con timoma 40% tiene una o más condiciones paraneoplásicas autoinmunes.<sup>3</sup> La presentación es una disfunción muscular focal (diploopia, ptosis, disartria y disfagia), debilidad generalizada que aumenta con el esfuerzo y disminuye con el reposo. Los factores que agravan la enfermedad son estrés, infección y medicamentos que alteran la conducción muscular (aminoglucósidos, quinina, quinidina, ciprofloxacino, estatinas, etc.). El diagnóstico se basa en la detección de anticuerpos contra acetilcolina en suero (80-90%) y electromiografía. El tratamiento es con inhibidores de acetilcolina (piridostigmine), timentomía, esteroides, micofenolato de mofetilo, azatioprina, ciclosporina, plasmaféresis y dosis altas de inmunoglobulina intravenosa.<sup>1</sup>

- **Síndrome miasténico de Eaton-Lamberg.** En esta patología el anticuerpo se dirige contra los canales de calcio, lo que inhibe la liberación de acetilcolina. Se caracteriza por debilidad muscular proximal de extremidades inferiores, fatiga, debilidad diafragmática, síntomas bulbares y síntomas autonómicos (ptosis, impotencia, xerostomía); los síntomas mejoran con la estimulación repetida y en el transcurso del día, se asocia a anti-VGCC (tipo P/Q). El diagnóstico es con EMG. Los tumores asociados son CPCP, cáncer de próstata, cérvix, linfoma y adenocarcinomas. El descubrimiento del SOX, una proteína relacionada con CPCP, es el blanco de anticuerpos en 65% de pacientes con síndrome miasténico de Eaton-Lamberg asociado con cáncer y proporciona una prueba potencial para diferenciar la forma paraneoplásica de la no paraneoplásica. El tratamiento antitumoral mejora los síntomas, además 3,4-Diaminopiridina, piridostigmine, prednisolona, azatioprina, inmunoglobulina intravenosa y plasmaféresis.
- **Dermatomiositis y polimiositis.** Miopatía inflamatoria secundaria a síndrome paraneoplásico en 10-15% de los casos. Se caracteriza por debilidad muscular proximal, rash en heliotropo, pápulas de Gottron y eritema en cara, cuello, espalda, tórax y hombros. Se asocia a cáncer de mama, ovario, pulmón, páncreas, estómago, colon, linfoma y próstata.<sup>8</sup> El diagnóstico se basa en la detección de niveles elevados de creatinofosforinasa, electromiografía y biopsia de músculo. El tratamiento es con esteroides, metotrexate y azatioprina. La polimiositis tiene poca asociación con síndrome paraneoplásico.
- **Miopatía necrosante aguda.** Enfermedad rara. Se caracteriza por inicio agudo de debilidad muscular simétrica proximal rápidamente progresiva, se acompaña de mialgias. Las neoplasias asociadas son tumores del tracto gastrointestinal, cáncer de pulmón de células no pe-



queñas (CPCNP), CPCP y mama, este síndrome puede detectarse antes o después del diagnóstico del cáncer. El diagnóstico es por la elevación de 8-10 veces el valor normal de creatinfosfocinasa, la biopsia muscular muestra fibras musculares necróticas con inflamación mínima o ausente, y los estudios inmunológicos, depósitos de complemento en las fibras musculares y los vasos intramusculares. El diagnóstico diferencial es con rhabdomiolisis secundaria a quimioterapia.<sup>9</sup> El pronóstico es malo y la supervivencia media es de pocos meses. No existe un tratamiento eficaz, pero se ha utilizado corticoides e inmunoglobulina.

### SÍNDROMES ENDOCRINOS PARANEOPLÁSICOS

El cáncer puede producir síndromes endocrinos o síndrome hormonal ectópico a través de la producción de citocinas, hormonas o péptidos de hormonas que llevan a trastornos metabólicos, detectados después del diagnóstico de cáncer.

- **Secreción inapropiada de hormona antidiurética (SIHAD).** Se define como hiponatremia hipoosmolar euvolémica, excreción renal de sodio elevada ( $> 20$  mEq/L) y osmolaridad urinaria mayor que la sérica.<sup>10</sup> Este síndrome es secundario a la producción de hormona antidiurética y péptido natriurético auricular por células del tumor en ausencia de estímulos osmóticos o no osmóticos sin otra causa de hiponatremia. La severidad del SIHAD se clasifica de acuerdo con el nivel de sodio sérico:

- Leve: sodio 130-134 mEq/L.
- Moderado: 125-129 mEq/L.
- Severo:  $\leq 125$  mEq/L.

Los síntomas varían dependiendo el grado de hiponatremia; incluyen cefalea, debilidad, alteraciones en la memoria, estado mental, convulsiones refractarias a tratamiento, coma, falla respiratoria y en raras ocasiones muerte. Afecta a 1-2% de los pacientes con cáncer, 75% se relaciona con CPCP. Otros tumores son mesotelioma, timoma, linfoma de Hodgkin, cáncer nasofaríngeo, duodeno, páncreas, uretra, útero, estómago, leucemia y tumores cerebrales. En los estudios de laboratorio se encuentra sodio sérico  $< 134$  mEq/L, sodio urinario  $> 40$  mmol/L y osmolaridad urinaria  $> 100$  mOsm/Kg de agua. El tratamiento debe incluir el control de la neoplasia primaria, mantener un balance hídrico negativo; en la mayoría de los casos puede ser necesario utilizar fármacos como la fluorcortisona, demeclociclina,

antagonistas del receptor de vasopresina; la reposición del sodio por vía intravenosa debe ser cautelosa y realizada por médicos expertos en un hospital para prevenir el desarrollo de mielinólisis pontina (tetraplejía, alteraciones del comportamiento, pseudoparálisis de Bell, convulsiones y coma).<sup>10</sup>

- **Hipercalemia.** Se presenta en 10% de los pacientes con cáncer avanzado y conlleva un mal pronóstico,<sup>11</sup> el índice de mortalidad a 30 días es de 50% de los casos. Existen cuatro mecanismos de producción de hipercalemia:

- Secreción de hormona paratiroidea relacionada con proteínas (PTH-rP) por células tumorales (hipercalemia humoral maligna): 80% de los casos se asocian a tumores de células epidermoides (cabeza y cuello, esófago, cervix, pulmón), cáncer renal, ovario, endometrio y mama.
- En la unión del receptor de PTH en hueso y riñón. PTHrP regula la reabsorción ósea, manejo renal del calcio y fosfato.
- Actividad osteolítica a sitios de metástasis ósea (20% de los casos), asociado a cáncer de mama, mieloma múltiple y linfomas.
- Secreción de vitamina D por células tumorales, asociado a linfomas y secreción ectópica de PTH.<sup>12</sup>

El cuadro clínico se caracteriza por náusea, vómito, letargia, insuficiencia renal y coma; la severidad de los síntomas depende del grado de hipercalemia. La clasificación de severidad de hipercalemia establece tres grupos:<sup>12</sup>

- Leve: calcio sérico 10.5 a 11.9 mg/dL.
- Moderada: 12 a 13.9 mg/dL.
- Severa:  $> 14$  mg/dL.

El tratamiento incluye las medidas dirigidas a remover calcio mediante soluciones parenterales, suspensión de suplementos de calcio orales y medicamentos que causan hipercalemia; favorecer el estado de hidratación y calciuresis. En la terapia específica se encuentran el uso de agentes llamados bifosfonatos, los cuales inhiben la reabsorción osteoclástica del hueso.<sup>12</sup>

- **Hipocalcemia.** Es la disminución de la concentración de calcio sérico total por debajo de 8.5 mg/dL, teniendo concentración de albúmina normal. La hipocalcemia también se define como la cifra de calcio iónico inferior a 4.6 mg/dL. La hipocalcemia se caracteriza por convulsiones, papiledema, demencia, psicosis, trastornos extrapiramidales, cataratas, calcificación de ganglios basales,

hipertensión intracraneal, parestesias, espasmo carpo pedá, signo de Chvöstek, signo de Trousseau y bronco-espasmo. Este síndrome puede obedecer a la presencia del síndrome de lisis tumoral o las lesiones líticas ocasionadas por el cáncer de mama, pulmón, carcinoma medular de tiroides, tumor carcinoide, CPCNP y condrosarcomas. El tratamiento depende de la gravedad y de la forma de instauración de los síntomas; para la hipocalcemia aguda se sugiere emplear gluconato de calcio, mientras que para la hipocalcemia crónica se recomienda el uso de calcio oral combinado con vitamina D en forma de lactato, gluconato o carbonato.

- **Hipercortisolismo.** La hormona adrenocorticotrófica (ACTH) es la hormona ectópica que con mayor frecuencia pueden producir las células del cáncer pulmonar.<sup>13</sup> El mecanismo de producción es la secreción de ACTH o corticotropina que resulta en la producción y liberación de cortisol a la circulación. El síndrome de hipercortisolismo se integra por obesidad central, estrías violáceas, hipertensión arterial, fatiga, facies de luna llena, jiba dorsal, depresión, debilidad muscular, hiperpigmentación, amenorrea, hirsutismo, disminución de la libido, osteopenia, osteoporosis y alteraciones de la cicatrización, así como diabetes mellitus. Aproximadamente 5-10% de los casos de síndrome de Cushing son paraneoplásicos, de ellos casi 50 a 60% son relacionados a tumores neuroendocrinos pulmonares; otros tumores relacionados son el carcinoma medular de tiroides, próstata, feocromocitoma y timoma.<sup>14</sup> En los estudios de laboratorio encontramos hipocalcemia, alcalosis metabólica, cortisol sérico  $> 29 \mu\text{g/dL}$ , cortisol urinario libre  $> 47 \mu\text{g}/24 \text{h}$  y nivel de ACTH de medianoche  $> 100 \text{ng/L}$ . El diagnóstico se basa en la alteración de la prueba de supresión de cortisol mediante dosis altas de dexametasona, lo que distingue al síndrome de Cushing de origen pituitario. La localización del sitio de producción ectópica de ACTH es el aspecto más importante de tratamiento, los estudios de imagen que auxilian al diagnóstico son la tomografía axial computarizada, resonancia magnética nuclear y la centellografía del receptor de somatostatina. El tratamiento es la resección quirúrgica del tumor primario y cuando no es posible la resección se recomienda el control del tumor subyacente, inhibición de la producción de esteroides así como el uso de agentes antihipertensivos, diuréticos, octreótida, etomidato y mifepristone.
- **Hipogluccemia.** Síndrome paraneoplásico poco frecuente. Se presenta como episodios de hipogluccemia en ayuno debido a secreción aumentada de IGF-II,<sup>15</sup> que ocasiona bloqueo de la producción hepática de glucosa con inhibición de la glucogenólisis y gluconeogénesis,

bloqueo de la lipólisis, lo que conlleva niveles séricos bajos de ácidos grasos libres y aumento del consumo periférico de glucosa debido tanto a un aumento del consumo de glucosa por el tumor, como a un incremento de la captación periférica de glucosa por el músculo esquelético. Afecta a pacientes ancianos con tumor avanzado. Los síntomas característicos son hiperhidrosis, hambre, ansiedad, alteraciones en el nivel de conciencia, comportamiento y visual, que ceden al administrar glucosa. Los tumores mesenquimales y el carcinoma hepático son responsables de dos tercios de los casos, otros tumores son fibrosarcomas, cáncer de estómago, colon, pulmón, medular de tiroides, adrenal, próstata, linfoma gastrointestinal y leucemia. El diagnóstico es mediante la elevación de IGF-II y supresión de insulina, péptido C, proinsulina, IGF-I. El control del tumor subyacente es el tratamiento de elección.<sup>10</sup>

- **Síndrome carcinoide.** Los tumores carcinoides se pueden presentar en el intestino delgado (íleon), estómago, colon, bronquios y apéndice, pero se requiere la presencia de metástasis en hígado para desarrollar el síndrome. Las metástasis de los carcinoides se presentan en forma temprana en la mayoría de los pacientes. El síndrome carcinoide maligno ocurre en 10% de los pacientes con tumor carcinoide. La sintomatología es secundaria a la producción excesiva de serotonina, histamina, catecolaminas, prostaglandinas y algunos péptidos vasoactivos; estas sustancias producen vasodilatación e hipercoagulabilidad sanguínea por agregación plaquetaria. Se caracteriza por eritema facial, edema de cabeza y cuello (sobre todo en carcinoide bronquial), dolor cólico abdominal, diarrea, broncoespasmo, problemas cardiacos como estenosis o insuficiencia tricúspide, insuficiencia pulmonar, telangiectasias y sibilancias. Los cuadros agudos son muy graves y se caracterizan por desorientación, temblor, seguido de fiebre y episodios de eritema cutáneo, hipotensión, edema pulmonar y pelagra. El diagnóstico es mediante la detección de niveles elevados de 5-HIAA en orina, nivel alto de cromogranina en sangre y triptófano bajo o normal. El tratamiento de urgencia del carcinoide bronquial es con prednisona, difenoxilato y atropina. El tratamiento del tumor primario reduce el riesgo de padecer síndrome carcinoide.<sup>16</sup>
- **Osteoartropatía hipertrófica.** Entidad nosológica caracterizada por periostosis y formación de hueso nuevo subperiosteal en huesos largos y falanges (hipocratismo digital), inflamación articular y dolor. La etiología probable es por VEGF, PDGF y prostaglandina E2. Se relaciona con cáncer pulmonar en 10% de los casos. El diagnóstico es mediante gammagrafía ósea que muestra



la captación simétrica del trazador a lo largo de estos huesos. El tratamiento es con bifosfonatos, analgésicos opioides, AINEs, radioterapia paliativa y control del tumor subyacente.

- **Hipersecreción de calcitonina.** La calcitonina es una hormona polipeptídica producida por las células C de la glándula tiroidea, impide la liberación ósea de calcio y favorece la excreción renal de calcio, sodio y fosfatos. Se produce en exceso en el carcinoma medular de tiroides, se emplea en el diagnóstico de neoplasia endocrina múltiple tipo 2 (MEN-2) y varios tumores como CPCP, mama, carcinoides y gastrointestinal.
- **Hipersecreción de gonadotrofinas.** Se desconoce la frecuencia de los síntomas asociados a gonadotrofinas de origen tumoral, el síntoma más frecuente en los varones es la ginecomastia, otros síntomas asociados son la pubertad precoz en niños y la oligomenorrea en mujeres. Se produce en tumores hipofisarios, trofoblásticos gestacionales, germinales, hepatoblastomas en niños y carcinomas broncogénicos.
- **Hipersecreción de otras hormonas.** Otras hormonas que pueden ser producidas por tumores son el lactógeno placentario (HPL), hormona de crecimiento (GH), hormona liberadora de GH (GH-RH), prolactina (PRL) y sustancias tirotropas. El HPL se detecta en 5% de los pacientes con tumores no trofoblásticos extragonadales, cuando se encuentra en una mujer no embarazada debe sospecharse malignidad. La elevación de GH se ha descrito en pacientes con cáncer gástrico y pulmón, es poco frecuente el desarrollo de acromegalia, pero puede ser la causa de osteoartropatía pulmonar hipertrófica. En tumores pancreáticos y carcinoides bronquiales productores de GH-RH la sintomatología de la acromegalia mejora tras la resección quirúrgica de dichos tumores o con la administración de análogos de la somatostatina de acción prolongada. Es poco frecuente la aparición de tumores no hipofisarios productores de PRL. El 1.4% de los pacientes con cáncer de pulmón son hipertiroideos, 8% de pacientes con enfermedad trofoblástica gestacional tiene hipertiroidismo.

## SÍNDROMES PARANEOPLÁSICOS DERMATOLÓGICOS

Existe una amplia variedad de síndromes cutáneos asociados con neoplasias que pueden presentarse antes, durante o después de la identificación del cáncer, pero para establecer el síndrome paraneoplásico cutáneo es necesario cumplir algunas condiciones, entre ellas:

- Ambas entidades inician al mismo tiempo.
- Ambas siguen un curso paralelo.

- Las manifestaciones cutáneas no son parte de un síndrome genético.
- Un tumor específico ocurre con una dermatosis.
- La dermatosis observada no es común.
- Alto porcentaje de la asociación entre la alteración cutánea y alguna neoplasia.
- **Acantosis nigricans.** Dermatitis de causa desconocida, caracterizada por engrosamiento de la piel, hiperpigmentación de predominio en axilas, cuello, ingle, áreas de flexión y región anogenital; cambios papilomatosos en cavidad oral e hiperqueratosis en las palmas, dorso de las manos y articulaciones. Se asocia en 90% a adenocarcinoma gástrico, otros menos frecuentes son adenocarcinoma de pulmón, mama, ovario y hematológicos.<sup>15</sup> El manejo es sintomático con corticosteroides tópicos, acitretina, tretinoína y amonio con poca respuesta, lo principal es tratar el tumor subyacente.<sup>17</sup>
- **Vasculitis leucocitoclástica.** Dermatitis caracterizada por dolor, ardor, prurito y púrpura palpable sobre las extremidades inferiores, acompañada de fiebre y malestar general; está asociada a tumores hematológicos, pulmón, gastrointestinal o tracto urinario. El tratamiento se basa en el control del cáncer subyacente.
- **Pénfigo paraneoplásico.** Dermatitis severa que afecta la piel y mucosas, se caracteriza por lesiones dolorosas en la mucosa, rash polimorfo en palmas de las manos, plantas de los pies y tronco. La patogenia es secundaria a la producción de anticuerpos dirigidos contra antígenos del tumor que exhiben reactividad cruzada contra varias proteínas epidérmicas. Se relaciona con linfoma, leucemia linfocítica crónica, enfermedad de Castleman y sarcomas. El tratamiento incluye esteroides, ciclofosfamida, azatioprina, dapsona, plasmaféresis, inmunoglobulina, rituximab y control del cáncer subyacente, de no tener un tratamiento efectivo puede llevar a la muerte.<sup>17</sup>
- **Síndrome de Sweet.** Dermatitis caracterizada por inicio súbito de placas eritematosas dolorosas, pápulas y nódulos en cara, tronco y extremidades superiores, puede desarrollar vesículas, pústulas o bulas, además fiebre y neutrofilia. Se relaciona con cáncer en 20% de los casos, las neoplasias que se asocian son leucemia mieloide u otro cáncer hematológico de mama, genitourinario y gastrointestinal.<sup>17</sup> El tratamiento incluye corticosteroides sistémicos, colchicina y solución de lugol.
- **Eritema necrolítico migratorio.** Dermatitis caracterizada por erupción diseminada en parches eritematosos irregulares con erosiones superficiales, vesículas y bulas de predominio en áreas centrales del cuerpo y alrededor de la boca. Los síntomas sistémicos incluyen hiperglucemia, pérdida de peso y diarrea. Es la

manifestación cutánea del glucagonoma. El manejo es con análogos de somatostatina, resección del tumor, trasplante de hígado, interferón, ribavirina y zinc.

- **Síndrome de Basex (acroqueratosis paraneoplásica).** Dermatitis caracterizada por hiperqueratosis psoriasiforme acral simétrica. La patogénesis es desconocida, se manifiesta como una erupción eritematosa a violácea que ocurre primero en la superficie acral, involucra pabellones auriculares, nariz, manos, pies y rodillas. Puede preceder al tumor en 60% de los casos, se asocia a género masculino, carcinoma de células escamosas de esófago, pulmón, cabeza y cuello.<sup>15</sup> No hay un tratamiento efectivo, el uso de esteroides tópicos y queratolíticos puede mejorar los síntomas.<sup>18</sup>

## SÍNDROMES PARANEOPLÁSICOS HEMATOLÓGICOS

Estos síndromes son detectados después del diagnóstico de cáncer, muy pocas veces generan síntomas; generalmente, se asocian con enfermedad avanzada y en raras ocasiones requieren tratamiento específico, pero mejoran con el tratamiento de la malignidad subyacente.

- **Anemia asociada al cáncer.** Tiene mecanismos de producción muy variados. La anemia en el paciente oncológico puede ser de causas múltiples; actualmente, se postula una clasificación en función de su patogénesis, la cual distingue a:
  - a) Anemia de proceso crónico.
  - b) Debida a invasión medular.
  - c) Secundaria a quimioterapia y/o a radioterapia.
  - d) Aplasia pura de la serie roja.
  - e) Anemia hemolítica microangiopática.
  - f) Hemolítica autoinmune.
  - g) Ferropénica por pérdidas sanguíneas crónicas.
  - h) Megaloblástica.
  - i) Anemia por hiperesplenismo.

Los tipos de anemia más frecuentes en pacientes oncológicos obedecen al proceso crónico, por invasión medular y aquella secundaria a los efectos de la quimioterapia y/o radioterapia. La anemia de proceso crónico es la que con mayor frecuencia se asocia como síndrome paraneoplásico, se trata de una entidad normocítica-normocrómica, cursa con ferritina alta y transferrina normal o baja, hierro sérico normal o bajo. El mecanismo de producción es desconocido. La anemia relacionada con invasión de la médula ósea se asocia a la aparición de una reacción leucoeritoblástica.

Por otra parte, la anemia hemolítica microangiopática se caracteriza por la fragmentación de los hematíes y aparece púrpura trombótica trombocitopénica; entidades relacionadas con este tipo de anemia son los trastornos vasculares congénitos, síndrome hemolítico urémico, adenocarcinoma del tracto gastrointestinal, cáncer de pulmón, próstata y mama.

- **Eosinofilia.** Se debe a la producción tumoral de factor de crecimiento eosinófilico, interleucina 3 y 5, factor de estimulador del crecimiento de colonias de granulocito-macrófagos; en contraste, la eosinofilia primaria o clonal es debida a rearrreglos que involucran FIP1L1, receptor del factor de crecimiento derivado de las plaquetas y el receptor del factor de crecimiento de los fibroblastos tipo 1. Comúnmente, este tipo de eosinofilia tiene curso asintomático, pero en algunas ocasiones hay mareo y disnea que mejora con uso de esteroides. La eosinofilia paraneoplásica se asocia a linfomas, leucemias, cáncer de pulmón, gastrointestinal y genitourinario. Característicamente, este síndrome mejora con el control del tumor primario.
- **Granulocitosis.** Se caracteriza por leucocitosis con conteos que oscilan entre 10 y 30 mil células/mm<sup>3</sup> y en algunos casos excede los 50 mil/mm<sup>3</sup>, sin que exista proceso infeccioso o diagnóstico de leucemia. El mecanismo patogénico de la granulocitosis parece ser secundario a la producción de factores de crecimiento.<sup>15</sup> Este síndrome se presenta en 15% de pacientes con tumores sólidos (cáncer pulmonar, cáncer gastrointestinal, cerebro, mama, renal y ginecológico).
- **Aplasia pura de células rojas.** El mecanismo de producción es por una respuesta inmune mediada por autoreactivación de células T. Se asocia a timoma, linfomas, leucemia y mielodisplasia. El tratamiento se centra en el control del tumor subyacente e inmunosupresión con esteroides, globulina antimitocondrio, azatioprina, ciclosporina A, ciclofosfamida, alemtuzumab, rituximab, plasmaféresis y terapia androgénica.
- **Trombocitosis.** El mecanismo es secundario a la producción trombopoyetina y citocinas (IL-6) a partir del tumor primario; se estima que 35% de los pacientes con trombocitosis presenta una enfermedad maligna. La trombocitosis se asocia a los linfomas, leucemias y carcinomas. Hasta el momento no se dispone de un tratamiento específico.<sup>1,15</sup>
- **Tromboflebitis migrans (síndrome de Trousseau).** Entidad caracterizada por la presencia de episodios de trombosis venosa profunda, recurrente y con localización atípica, dichos episodios son acompañados por signos inflamatorios locales, leucocitosis e incremento de la velocidad de sedimentación globular. El síndrome de





Trousseau puede presentarse antes del diagnóstico de la neoplasia. La tromboflebitis migratoria se asocia a adenocarcinomas mucinosos, principalmente páncreas; otros cánceres relacionados son los carcinomas de la mama, ovario, próstata, pulmón y algunos tumores digestivos. El manejo implica el uso de heparina, aunque no siempre es posible controlar el proceso, el control del tumor subyacente es el tratamiento más efectivo.

- **Coagulación intravascular diseminada.** La detección de trastornos de coagulación en los pacientes con cáncer es muy frecuente, los más comunes son elevación de los niveles de fibrina y productos de degradación del fibrinógeno, la trombocitosis e hiperfibrinogenemia. Se asocia a leucemia promielocítica aguda y adenocarcinomas. La coagulación intravascular diseminada cursa con alteraciones en el tiempo de protrombina, trombocitopenia e hipofibrinogenemia. El tratamiento se lleva a cabo mediante la administración de factores de la coagulación (plasma fresco), plaquetas y heparina.
- **Endocarditis trombótica abacteriana.** Entidad que puede llevar a complicaciones trombóticas o hemorrágicas con o sin coagulación intravascular diseminada en pacientes con cáncer. Se caracteriza por lesiones verrucosas estériles constituidas por fibrina y plaquetas que aparecen en las válvulas de las cavidades izquierdas cardíacas. Dichas lesiones se manifiestan como fenómenos embólicos a nivel cerebral y otros órganos, por lo tanto, pueden aparecer trastornos neurológicos focales o difusos, signos de sangrado a nivel cutáneo, cerebral, tracto genitourinario, gastrointestinal y respiratorio bajo. La endocarditis trombótica abacteriana es asociada al adenocarcinoma de pulmón, páncreas y próstata. El tratamiento es el control del tumor subyacente, la administración de heparina previene eventos tromboembólicos recurrentes.<sup>15</sup>

### SÍNDROMES PARANEOPLÁSICOS REUMATOLÓGICOS

Las manifestaciones reumáticas asociadas con cáncer son poco frecuentes, se aceptan como una entidad clínica y pueden dividirse en cuatro clases:

- Manifestación reumática debida a la invasión a huesos, articulaciones o músculos por las células leucémicas.
- Pacientes con una enfermedad reumática establecida que inician con cáncer en un lapso, incluso, de 20 años.
- Manifestaciones reumáticas que aparecen como reacción adversa a la terapia antineoplásica como es el fenómeno de Raynaud asociado a la administración de bleomicina o cisplatino.

- Síndromes reumáticos paraneoplásicos.<sup>19</sup> La artritis, miositis, periostitis, fascitis y osteomalacia son las manifestaciones músculo-esqueléticas más frecuentes de estos síndromes.
- **Poliartritis migratoria.** Enfermedad de prevalencia y patogénesis desconocida. Se caracteriza por inicio en edad avanzada, predilección por articulaciones de extremidades inferiores y manos. Se relaciona con tumores sólidos (pulmón, estómago, colon, mama, ovario, laringe y páncreas). El diagnóstico es por ausencia de factor reumatoide y presencia de cambios radiográficos benignos, responde al manejo del tumor primario.<sup>20</sup>

### CONCLUSIÓN

Los síndromes paraneoplásicos son entidades nosológicas que se caracterizan por manifestaciones clínicas independientes a los efectos clínicos locales derivados de un tumor maligno primario y/o sus metástasis; estos síndromes inducen alteraciones que han sido agrupados en función del sistema que afectan, la fisiopatología implica aumento o reducción de la secreción de hormonas, factores de crecimiento, anticuerpos, péptidos y/o citocinas. El tratamiento del síndrome se basa en el control oncológico del tumor primario, así como en la inmunosupresión, esto permite mejorar la calidad de vida y puede prolongar la supervivencia de los pacientes.

### REFERENCIAS

1. Pelosof LC, Gerber DE. Paraneoplastic Syndromes: An Approach to Diagnosis and Treatment. *Mayo Clin Proc* 2010; 85(9): 838-54.
2. Dalmau J, Rosenfeld M. Paraneoplastic syndromes of the CNS. *Lancet Neurol* 2008; 7(4): 327-340.
3. Tormoehlen LM, Pascuzzi RM. Thymoma, Myasthenia gravis, and other paraneoplastic syndromes. *Hematol Oncol Clin North Am* 2008; 22(3): 509-26.
4. Graber JJ, Nolan CP. Myelopathies in patients with cancer. *Arch Neurol* 2010; 67(3); 298-304.
5. Naveed S, Okoli K, Hollingsworth J, Kasmani R. Guillain-Barre syndrome as a paraneoplastic manifestation of small-cell carcinoma of lung. *South Med J* 2010; 103(2): 156-8.
6. Colantuoni M, Matano E, Alfieri S, De Placido S, Carlomagno C. Guillain-Barre Syndrome Associated with Gastric Cancer: Paraneoplastic Syndrome or Immunological Disorder? *World J Oncol* 2010; 1(6): 247-9.
7. Freeman R. Autonomic Peripheral Neuropathy. *Neurol Clin* 2007; 25(1): 277-301.
8. Dourmishev L, Amato AA. Paraneoplastic dermatological manifestation of gastrointestinal malignancies. *World J Gastroenterol* 2009; 15(35): 4372-9.



9. Briemberg HR, Amato AA. Neuromuscular complications of cancer. *Neurol Clin* 2003; 21(1): 141-65.
10. Forga L, Anda E, Martínez de Esteban JP. Síndromes hormonales paraneoplásicos. *An Sist Sanit Navar* 2005; 28(2): 213-26.
11. Kaltsas G, Androulakis II, de Herder WW, Grssmann AB. Paraneoplastic syndromes secondary to neuroendocrine tumours. *Endocr Relat Cancer* 2010; 17(3): R173-R193.
12. Stewart AF. Hypercalcemia associated with cancer. *N Engl J Med* 2005; 352(4): 373-9.
13. Beckles MA, Spiro SG, Colice GL, Rudd RM. Initial Evaluation of the patient with lung cancer. Tests, and paraneoplastic syndromes cancer: symptoms, signs, laboratory initial. *Chest* 2003; 123/1 Suppl.): 97S-104S.
14. Shahani S, Nudelman RJ, Nalini R, Kin HS, Sanson SL. Ectopic corticotropin-releasing hormone (CRH) syndrome from metastatic small cell carcinoma: a case report and review of the literature. *Diagn Pathol* 2010; 31(5): 56.
15. Govindan R, Stinchcombe TE, Morgensztern D. Paraneoplastic syndrome in De Vita, Hellman and Rosenberg's, *Cancer Principles and Practice of Oncology*. 10th edition, Wolters Kluwer Lippincott / Williams & Wilkins 2015; pp. 1894-904.
16. Santacroce L, Balducci L. (Updated 2009 November 19). Malignant Carcinoid Syndrome. eMedicine. Disponible en: <http://emedicine.medscape.com/article/282515-overview>
17. Pipkin CA, Lio PA. Cutaneous Manifestations of internal malignancies: An overview. *Dermatol Clin* 2008; 26(1): 1-15.
18. Thiers HB, Sahn RE, Callen JP. Cutaneous Manifestations of Internal Malignancy. *CA Cancer J Clin* 2009; 59(2): 73-98.
19. Manger B, Schett S. Paraneoplastic Syndromes in Rheumatology. *Nat Rev Rheumatol* 2014; 10(11): 662-70.
20. Zupancic M, Annamalai A, Brenneman J, Ranatunga S. Migratory Polyarthritits as a paraneoplastic syndrome. *J Gen Intern Med* 2008; 23(12): 2136-9.

**Solicitud de sobretiros:**

Dr. Otoniel López-Riverol  
Centro de Cáncer del Centro Médico ABC,  
consultorio 201  
Sur 128, Núm. 143, Col. Las Américas  
C.P. 01120, Ciudad de México  
Tel.: 5272-2521  
Correo electrónico: otomxa@hotmail.com