

Síndrome paraneoplásico

F. Pérez Peña

Concepto

Antes de que el término *paraneoplásico* se generalizase, ya fue motivo de atención en nuestro medio por distintos autores, al referirse al «síndrome maligno del cáncer» (JIMÉNEZ DÍAZ) o al «síndrome general canceroso» (E. ROMERO). El *síndrome paraneoplásico*

co puede definirse como *las manifestaciones clínicas no metastásicas, deparadas a distancia por los tumores malignos o por las circunstancias ambientales en las que se desarrolla o da lugar y que evolucionan y desaparecen con ellos*. Está constituido por una serie de signos y síntomas correspondientes a distintos órganos y aparatos y por una serie de parámetros bioquímicos, que deben alertar sobre la potencial existencia de un cáncer. Aunque en teoría cualquier tumor puede producirlo, los que lo hacen con mayor frecuencia son el *carcinoma microcítico de pulmón, los linfomas, el carcinoma de mama, ovario, gastrointestinal y el hipernefroma*.

Probables factores patogénicos

Aunque el mecanismo de producción del síndrome paraneoplásico no esté totalmente aclarado,

El diagnóstico precoz de las neoplasias malignas resulta fundamental para lograr una mayor supervivencia e incluso, en gran número de casos, su curación; todo ello merced a los logros de la moderna quimioterapia. Para ello resulta imprescindible conocer las manifestaciones sistémicas que el tumor origina con frecuencia de forma temprana independientemente de las derivadas de su localización en un órgano determinado. Su conocimiento no sólo incumbe al médico de atención primaria, llámese de *cabeza, general o de medicina familiar y comunitaria, sino también a los distintos especialistas, desde el O.R.L. al neurólogo, aunque sea en el ámbito de la endocrinología, dermatología, bioquímica y hematología, donde alcanzan su máxima expresividad clínica.*

se presume que intervienen una serie de factores:

a) Producción por parte del tumor de hormonas, citocinas, inmunoglobulinas, enzimas, factores de crecimiento, proteínas oncofetales (AFP), etc.

b) Comportamiento del tumor como un autoantígeno, provocando la forma-

ción de autoanticuerpos no organoespecíficos, inmunocomplejos, etc.

c) Existencia de un estado anómalo de deficiencia inmunitaria.

d) Producción por el tumor de hormonas inactivas que bloquean la acción de hormonas normales.

e) Liberación por parte del tumor de enzimas que habitualmente no circulan.

Sea cual fuere el mecanismo patogénico, la realidad es que en los portadores de un tumor maligno, pueden objetivarse bioquímicamente, una serie de moléculas que pueden ser de utilidad en el diagnóstico, pronóstico y seguimiento de determinadas neoplasias y que constituyen los llamados *marcadores tumorales*, siendo los más utilizados los señalados en la tabla I.

Palabras clave: Síndrome maligno del cáncer. Secreción hormonal ectópica. Marcadores tumorales. Flebitis migratorias.

Fecha de recepción: Marzo 1996

Manifestaciones clínicas

I. Sintomatología general

Lejos debieran estar los días en que se consideraban síntomas premonitorios de un cáncer la existencia de *astenia, anorexia y adelgazamiento*, los cuales con frecuencia coincidían con la fase de diseminación del tumor en la que poco cabía hacer terapéuticamente. No obstante, continúan siendo síntomas frecuentes acompañantes de las neoplasias malignas, aunque no todas los presentan, debiéndose considerar como paraneoplásicos cuando la resección del tumor o la remisión mediante quimioterapia provoca su desaparición.

La *anorexia* se presenta, en nuestro criterio, sobre todo en los tumores gastrointestinales, páncreas, hepatoma y hemoblastosis. Con frecuencia se acompaña de sensación de «asco por los alimentos», especialmente las carnes, y de una inexplicable *astenia*, que no sólo es muscular, sino también psíquica.

En la mayoría de las neoplasias referidas, es frecuente la pérdida de peso progresiva que en ocasiones llega a verdadera *caquexia*, especialmente en los tumores digestivos. Aunque la patogenia de este adelgazamiento extremo no esté definitivamente probada, parece admitirse que en su génesis interviene el factor de necrosis tumoral alfa (caquectina) y ciertas interleucinas (IL-1B), factores que en el animal de experimentación producen un cuadro similar de adelgazamiento extremo.

Tabla I. Marcadores tumorales de utilidad clínica

1. Antígeno carcinoembrionario (CEA).
2. Alfafetoproteína (alfa-FP).
3. Subunidad beta de la gonadotropina coriónica humana (beta-HGC).
4. Otros marcadores:
 - CA,125.
 - CA,153.
 - CA,199.
 - APE (antígeno prostático específico).

La *astenia, anorexia y adelgazamiento*, están con suma frecuencia ausentes en los carcinomas de pulmón, mama, hipernefroma, útero y colon, siendo en este último tumor signo de gran significación diagnóstica la existencia de *anemia ferropénica*, la cual no es frecuente que acompañe al resto de tumores reseñados.

Pese a lo anteriormente señalado, ante un paciente que refiera *astenia* y pérdida importante de peso en breve tiempo, y pese a encontrarse en edad neoplásica, buena norma será excluir hipertiroidismo, situación clínica en la que habitualmente se mantiene el apetito.

Algunos tumores producen ciertos pirógenos que actuando sobre el hipotálamo, provocan movimiento térmico expresado de distintas formas. Fiebre de 38/39° la presentan sobre todo el *hipernefroma, hepatoma* y el *carcinoma de intestino grueso («cáncer febril»)*, aunque no es raro el simple síndrome febricular. También puede ser la fiebre la primera manifestación de una hemoblastosis y dentro de ellas de un linfoma. Aunque viene atribuyéndose a la enfermedad de Hodgkin la característica fiebre ondulante de Pel-Ebstein, en nuestro criterio esta forma no es frecuente, siendo más común su expresión en forma de febrícula o franca fiebre sin ninguna característica. Se ha observado también fiebre como síntoma debutante, en el carcinoma gástrico y en el sarcoma osteogénico entre otros tumores.

II. Síndromes endocrinos

Desde hace más de 60 años, se conoce que algunos tumores de estirpe no endocrina pueden secretar hormonas peptídicas. La mayoría de los casos observados se asociaban con *hipoglicemia e hipercalcemia*, aunque el término «secreción ectópica de hormona» se utilizó por primera vez en relación con el *síndrome de Cushing* secundario a la secreción de ACTH por parte de diferentes tumores, destacando entre ellos el carcinoma microcítico de pulmón.

Se han observado casos de secreción ectópica de casi todas las hormonas peptídicas, aunque los síndromes que con mayor frecuencia se observan, son los de hipersecreción de ACTH, hi-

percalcemia e hipoglucemia. La secreción ectópica de ACTH se produce aproximadamente en el 15/20% de los pacientes con síndrome de Cushing, de ahí el interés de su conocimiento (tabla II).

Cerca del 50% de los pacientes con hipercalcemia no relacionada con depleción de volumen, ingestión excesiva de vitamina D o sarcoidosis, presentan un tumor y no un cuadro de hiperparatiroidismo, y el 70% de los mismos, secreta un péptido hipercalcémico relacionado con la hormona paratiroidea (tabla III). La presencia de hipoglucemia en la evolución de neoplasias malignas ha sido descrita sobre todo en tumores retroperitoneales (fibrosarcoma, neurofibroma), carcinoma bronquial, me-

sotelioma pleural y peritoneal, carcinoma gástrico, hepatoma, etc. En 1979, junto a J. A. SÁNCHEZ RAMOS, comunicamos la observación de hipoglucemia en el curso del mieloma múltiple, probablemente relacionada con la actividad como anticuerpo de la paraproteína mielomatosa.

El *síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética*, se ha observado en el curso de distintos tumores (tabla IV). Otros síndromes endocrinos menos frecuentes se contemplan en la tabla V.

III. Síndromes dermatológicos

Se trata de afecciones cutáneas, no tumorales, relacionadas con un tumor maligno, evolución-

Tabla II. Síndrome de Cushing Paraneoplásico
Tumores principales

Carcinoma broncopulmonar.
Carcinoma de páncreas.
Ca. tubo digestivo.
Ca. aparato genital femenino.
Hipernefroma.
Timo.
Tiroides.
Mama.
Parótida.
Próstata.
Feocromocitoma.
Testículo, etc.

Tabla IV. Secreción inadecuada de hormona antidiurética como Síndrome Paraneoplásico

Carcinoma broncogénico.
Carcinoma de páncreas.
Carcinoma duodenal y gástrico.
Linfomas.
Timoma.
Tumores cerebrales y cerebelosos, etc.

Tabla III. Hipercalcemias Paraneoplásicas

Carcinoma broncopulmonar.
Carcinoma esófago.
Carcinoma parótida.
Carcinoma ovario.
Carcinoma vulva y endometrio.
Carcinoma hipernefroma.
Carcinoma suprarrenal.
Linfomas malignos.
Otros tumores.

Tabla V. Principales Síndromes Paraneoplásicos endocrinos

Síndrome de Cushing.
Hipercalcemia.
Hipoglucemia.
Secreción inadecuada de HAD.
Ginecomastia bilateral.
Pubertad precoz masculina.
Secreción ectópica de prolactina.
Hipersecreción gástrica.
Hipertiroidismo.
Síndrome carcinoide.
Diabetes mellitus.
Acromegalia, etc.



nando generalmente de forma paralela a la neoplasia que las ha generado. Se expresan de forma variada, siendo su incidencia escasa. Tradicionalmente se han considerado como protagonistas a la *Dermatomiositis* y a la *Acanthosis Nigricans*; la primera se ha observado asociada a neoplasias de nasofaringe, mama, ovario, próstata, estómago, colon, etc. La *Acanthosis Nigricans* paraneoplásica acontece preferentemente en los adenocarcinomas, siendo en el 70% de origen gástrico, pudiendo preceder en varios años a la aparición de los primeros síntomas de la neoplasia. La *Esclerodermia* debe también considerarse como una conectivopatía paraneoplásica, pues se ha observado asociada a carcinoma gástrico entre otros tumores. Otras lesiones dermatológicas consideradas paraneoplásicas, aunque con escasa incidencia, son: el eritema necrolítico migratorio, el eritema anular centrifugo (consecutivo casi siempre a carcinoma pulmonar), la acroqueratosis (neoplasias de lengua, faringe, laringe, esófago y pulmón), osteoartropatía hipertrófica, verrugas seboreicas múltiples, xantomatosis normolipémica, hiperpigmentación adisoniana, etc.

La presencia de *xantomas planos* se ha considerado como dermatosis que precede a la aparición de un síndrome linfoproliferativo, especialmente mieloma múltiple. Sin embargo, en nuestro criterio la xantomatosis puede tener lugar meses o años después de manifestarse el mieloma, lo cual no excluye, sino que ratifica, su carácter paraneoplásico.

IV. Manifestaciones hematológicas

Siendo numerosas, resaltamos como más habituales la existencia de *poliglobulia* (especialmente en el hipernefroma), *trombocitosis*, *hiperfibrinogenemia*, *eosinofilia* y *anemia que en ocasiones es de carácter hemolítico autoinmune o microangiopática*. En ocasiones es una *granulocitosis* o una *púrpura* la primera manifestación de un tumor epitelial, con frecuencia del tracto gastrointestinal. Si bien se mencionan también como manifestaciones hematológicas a la *CID*, *osteomieloesclerosis* y a

la *amiloidosis*, pensamos que no corresponden realmente a la definición del síndrome, puesto que difícilmente revierten tras la ablación del tumor.

La presencia en suero de una *paraproteinemia*, corresponde generalmente a la existencia de un plasmocitoma, una macroglobulinemia de Waldenström u otro linfoma no hodgkiniano, o tal vez si se trata de pacientes senectos, a una gammapatía monoclonal de significado incierto. Sin embargo, en ocasiones su presencia advierte de la existencia de una neoplasia de origen epitelial, siendo las más frecuentes las de origen orofaríngeo, el carcinoma de páncreas, de mama, de intestino grueso y de vías biliares, y siendo lo común que la paraproteinemia desaparezca tras la ablación o remisión del tumor, si es que realmente se trata de una paraproteína paraneoplásica.

V. Manifestaciones neurológicas y psíquicas

Son numerosos y diversos los cuadros neurológicos surgidos en la evolución de neoplasias malignas, habiéndose observado cuadros de encefalomiелitis, degeneración cerebelosa, degeneración retiniana, neuropatía periférica, etc. En nuestro criterio la manifestación más frecuente es la neuropatía sensitivo-motora, desmielinizante aguda y recurrente, a veces asociada a neuropatía axónica crónica o subaguda; puede preceder a la neoplasia durante meses o incluso años.

Desde el punto de vista neuropsiquiátrico, deben tenerse en cuenta los síndromes confusionales y depresivos. Estos últimos tienen lugar, en nuestro criterio, especialmente en el carcinoma de páncreas y en el hepatoma.

VI. Otras manifestaciones paraneoplásicas

La presencia de *dolores articulares*, simulando un proceso artrósico o una artritis reumatoide, pueden ser en ocasiones manifestaciones paraneoplásicas. La llamada *osteoartropatía hipertrófica*, caracterizada por dedos en «palillos de tambor», periostitis de huesos largos y a veces poliartropatía que recuerda a la artritis reuma-

toide, puede preceder en meses o incluso años al diagnóstico de adenocarcinoma de pulmón, siendo infrecuente en el carcinoma microcítico. Debe tenerse presente que también se observa en las bronconeumopatías crónicas, cor pulmonale crónico, cardiopatías congénitas, cirrosis biliar primaria, etc.

Desde TROUSSEAU se conoce que la *trombosis venosa* puede ser la primera manifestación de una neoplasia maligna, especialmente en las localizadas en *páncreas, pulmón, estómago* y aparato genital femenino. La sospecha de un cáncer deberá ser mayor cuando la trombosis se localiza en extremidades superiores, en venas superficiales, cuando se comporta como «*migrans*», o si recidiva a pesar de la terapia anticoagulante.

En pacientes con síndromes linfoproliferativos malignos, es frecuente la presentación de *herpes-zoster* con su habitual localización metamérica, situación clínica que también se observa en otros estados inmunodeprimidos. Sin embargo, adquiere carácter paraneoplásico, estableciéndose con frecuencia como primera manifestación de una neoplasia, cuando tiene lugar de *forma diseminada*, sobre todo en el adulto. Así lo hemos observado en el mieloma múltiple, macroglobulinemia de Waldenström, carcinoma de ovario, etc.

Aunque el mecanismo no está suficientemente aclarado, se aceptan también como paraneoplásicos a la *nefropatía paraneoplásica*, expresada generalmente desde el punto de vista clínico como síndrome nefrótico, y a la *hepatopatía paraneoplásica*, caracterizada por la alteración de la función hepática con hepatoesplenomegalia, sin que se objetiven metástasis hepáticas.

VII. *Situaciones anatomoclínicas, poco conocidas, potencialmente pre o paraneoplásicas*

Englobamos en este apartado una serie de cuadros anátomo-clínicos, que a nuestro juicio pueden ser considerados como pre o paraneoplásicos, puesto que en ocasiones han precedido, en meses o incluso años, al desarrollo de una neoplasia maligna y que habitualmente no se

incluyen en el síndrome paraneoplásico. De forma somera, nos referiremos a algunos de ellos:

A) *Síndrome Sjögren*.—Desde la aportación de TALAL y BUNIM en 1964, se conoce la incidencia de linfomas malignos en la evolución del síndrome de Sjögren, el cual puede preceder a la neoplasia en varios años, siendo las más frecuentemente observadas el linfoma histiocítico difuso y la macroglobulinemia de Waldenström. La coexistencia del síndrome de Sjögren con otros procesos autoinmunes (artritis reumatoide, lupus eritematoso, etc.), constituye un estado de hiperactividad inmunológica, que puede generar una exagerada y anómala proliferación de células linfoides, y el desarrollo posterior de linfomas malignos.

B) *Lupus eritematoso sistémico y artritis reumatoide*.—Numerosas observaciones avalan cómo pacientes diagnosticados de LES o de AR desarrollaron a lo largo de varios meses o años procesos neoformativos malignos, preferentemente linfomas, no siendo infrecuente la presentación de epitelomas cutáneos. Cabe preguntarse si sólo se trata de situaciones preneoplásicas derivadas del proceso autoinmune o si en tales casos ya existía una neoplasia. En cualquier caso, consideramos deben tenerse en cuenta a la hora del juicio pronóstico.

C) «*Hiperplasias linforreticulares inespecíficas*».—Resulta una circunstancia harto frecuente el hecho de biopsiar una adenopatía de diversa localización y recibir, como diagnóstico histopatológico, un informe que concluye en que se trata de una reacción linforreticular inespecífica. El análisis de la evolución de alguno de estos diagnósticos, nos permite sugerir que meses o años más tarde estas «reacciones linforreticulares inespecíficas», dieron lugar a una neoplasia maligna, preferentemente síndromes linfoproliferativos (mieloma, enfermedades de cadenas pesadas, etc.).

D) *Enfermedad de Castleman*.—También conocida como hiperplasia linfonodular gigante benigna, se presenta en dos formas histopatológicas: hialino-vascular (80/90%) o plasmocelular (10/20%), siendo ambas consideradas

como un pseudotumor linfático de carácter benigno. Sin embargo, al haberse observado algunos casos que evolucionaron hacia linfoma histiocítico difuso o plasmocitoma, obliga a poner en duda su carácter benigno y a considerar esta entidad como un estado anatomoclínico con potencialidad pre o paraneoplásica.

E) *Reacción sarcoidótica*.—En 1972 insistíamos en la necesidad de diferenciar sarcoidosis-enfermedad como entidad nosológica con individualidad clínica propia (si es que tal puede aceptarse), de las reacciones sarcoidóticas que surgen de forma secundaria ante diversas noxas (infecciones, neoplasias, etc.) que actúen como estímulo antigénico crónico. La sarcoidosis podría ser —decíamos en 1972—, la consecuencia de una reacción granulomatosa con «intención defensiva» que, pese a su buena intención, al distorsionar los tejidos, provocaría «sin querer» patología. Por ello, concluíamos que el hallazgo de nódulos sarcoidóticos en las biopsias ganglionares o de otros tejidos no debe suponer argumento suficiente para poder hablar de sarcoidosis genuina, sino que debe interpretarse como reacción sarcoidótica secundaria a otros procesos y entre ellos a neoplasias malignas, pudiendo ser dicha reacción la primera manifestación, estableciéndose así como manifestación paraneoplásica.

F) *Xantomatosis normolipémica*.—El xantoma plano normolipémico constituye una rareza clínica, precediendo la mayoría de las veces a procesos linfoproliferativos malignos, especialmente al mieloma múltiple. Sin embargo, en 1990 comunicamos los hallazgos anatomoclínicos de un mieloma IgG-kappa con hiperlipemia y xantelasmas, que a los 18 años de evolución, desarrolló xantomas planos difusos coincidiendo con la normalización de los niveles séricos de lípidos y la instauración de una hiperglucemia insulín-resistente, probablemente debido todo ello a la potencial acción antilipoproteínas y antirreceptores periféricos de insulina, de la paraproteína mielomatosa.

G) Otras situaciones anatomoclínicas consideradas paraneoplásicas como la *hiperqueratosis palmo-plantar*, el desarrollo brusco de verru-

gas seborreicas, el *herpes zoster diseminado*, la *pigmentación addisoniana*, etc., han sido ya consideradas al ocuparnos de las manifestaciones dermatológicas.

VIII. *Datos del laboratorio, potencialmente paraneoplásicos*

Los datos aportados por el laboratorio pueden con frecuencia alertar sobre la existencia de una neoplasia, aunque analizados individualmente carezcan de especificidad, la cual aumentará, cuanto mayor sea el número de parámetros bioquímicos objetivados en un mismo paciente. En este sentido debe valorarse la *elevación de la eritrosedimentación, alfa-2-globulina, ferritina, fibrinógeno, fosfatasas alcalinas y LDH* (con normalidad de transaminasas y colemia), existencia de *poliglobulia, trombocitosis, paraproteína, etc.*

Disponemos además de una serie de moléculas de diversa estructura y origen que se conocen como *marcadores tumorales* que nos pueden ser útiles en el diagnóstico, pronóstico y seguimiento de distintos tumores, aunque su especificidad desgraciadamente es escasa, puesto que existen pacientes que presentando elevación de estos marcadores, no se ha podido objetivar en ellos patología neoformativa.

Los marcadores más utilizados en la clínica son los siguientes: el *CEA* (antígeno carcinoembrionario) relacionado con el cáncer colo-rectal, el *Ca.153*, relacionado con el carcinoma de mama, el *APE* (antígeno prostático específico) que ha reemplazado a la fosfatasa ácida prostática, el *Ca.199*, relacionado con el carcinoma de páncreas, el *Ca.125* (carcinoma de ovario), la *alfa-FP* (alfafetoproteína) a valorar sobre todo en el cáncer hepático y de testículo, y la *calcitonina*, de gran valor diagnóstico en el carcinoma medular de tiroideos. ◀

F. Pérez Peña, *Profesor Titular de Patología y Clínica Médica. Hospital Clínico de San Carlos. Facultad de Medicina, Universidad Complutense de Madrid.*

Bibliografía

GARCÍA-CONDE BRU, J., y CERVANTES RUPÉREZ, A.: «Síndromes paraneoplásicos», en *Tratado de Medicina Interna*. M. Díaz Rubio y D. Espinós, págs. 1.160-66. Edit. Panamericana. Madrid, 1994.

EDWIN L., Jacobs, y CHARLES M., Haskell: «Clinical use of tumor markers in Oncology». *Curr. Probl. Cancer*, nov.-diciembre 1991. by Mosby Year Book.

FERRER ITURRALDE, J.: *Contribución clínica al estudio del síndrome paraneoplásico*. Tesis. Facultad de Medicina, Universidad Complutense, 1977.

PÉREZ PEÑA, F.; ARAUZO GONZÁLEZ, A., y cols.: «Reacción sarcoidótica paraneoplásica y sarcoidosis genuina». *Med. Clin.*, 61:10, 1973.

PÉREZ PEÑA, F.; ARAUZO GONZÁLEZ, A., y cols.: «Relación existente entre el síndrome de Sjögren y los linfomas malignos». *Rev. Clin. Esp.*, 133:6, 465, 1974.

PÉREZ PEÑA, F.: *Enfermedades de Cadenas Pesadas*. Edit. Marbán, 1976.

ROMERO, E.: «Síndrome General del Cáncer». *Medicamenta*, tomo LII, 465, 1969.