



Síndromes paraneoplásicos asociados a cáncer de pulmón

Paraneoplastic syndromes associated with lung cancer

Juan Carlos Núñez Hernández,* Arely Fernanda Tamariz Campillo,* Raúl Mellado Orellana,* Raúl Tostado Cosío,† Enrique Juan Díaz Greene,§ Federico Leopoldo Rodríguez Weber¶

Citar como: Núñez HJC, Tamariz CAF, Mellado OR, Tostado CR, Díaz GEJ, Rodríguez WFL. Síndromes paraneoplásicos asociados a cáncer de pulmón. Acta Med Grupo Ángeles. 2021; 19 (3): 346-353. <https://dx.doi.org/10.35366/101726>

Resumen

Los síndromes paraneoplásicos se definen como el conjunto de signos y síntomas que aparecen en sitios distantes a la neoplasia maligna primaria o sus metástasis en el paciente oncológico, secundario a la secreción de sustancias por parte del tumor o por el desarrollo de anticuerpos dirigidos contra antígenos tumorales, los cuales desarrollan una reacción cruzada con otros tejidos. Dentro de los cánceres que con mayor frecuencia desarrollan estos síndromes se encuentra el cáncer pulmonar. La presencia de algunos de estos síndromes paraneoplásicos puede orientarnos a conocer la estirpe histológica del cáncer pulmonar. De igual forma, muchos de estos síndromes tienden a presentarse antes del diagnóstico, e incluso, algunos pueden indicarnos el pronóstico de dicho cáncer.

Palabras clave: Síndrome paraneoplásico, cáncer pulmonar, pronóstico.

Abstract

Paraneoplastic syndromes are defined as a set of signs and symptoms that appear in distant locations from the underlying malignancy or its metastases in the oncological patient, secondary to the secretion of substances by the tumor or by the development of antibodies directed against tumor antigens, which develop a cross-reaction with other tissues. Among the cancers that most frequently develop these syndromes is lung cancer. The presence of some of these paraneoplastic syndromes can guide us to know the histological line of lung cancer. Similarly, many of these syndromes tend to appear before diagnosis, and may even indicate the prognosis of this cancer.

Keywords: Paraneoplastic syndromes, lung cancer, prognosis.

INTRODUCCIÓN

El cáncer de pulmón (también llamado carcinoma bronco-génico), se define como el grupo de neoplasias malignas a nivel del parénquima pulmonar.¹ Según estadísticas del *Global Cancer Observatory* (GLOBOCAN), en 2018, este tipo de cáncer ocupó el primer lugar tanto en incidencia, con más de 2 millones de pacientes, como en mortalidad, con más de 1.7 millones de muertes.²

Esta neoplasia maligna se clasifica en cáncer de células pequeñas y cáncer de células no pequeñas, abarcando ambos 95% de los casos. El resto es diagnosticado como cáncer pulmonar de otro tipo celular.¹ Dentro del grupo de cáncer de células no pequeñas existe una subdivisión que incluye principalmente el adenocarcinoma pulmonar, el carcinoma de células escamosas y el carcinoma de células grandes.³ Otra variante del cáncer pulmonar que se puede incluir dentro de esta clasificación es la metastásica, ya que

* Médico residente de Medicina Interna. Facultad Mexicana de Medicina de la Universidad La Salle.

† Médico Interno de Pregrado. Universidad Anáhuac México.

§ Profesor Titular de Medicina Interna. Facultad Mexicana de Medicina de la Universidad La Salle.

¶ Profesor adjunto de Medicina Interna, Facultad Mexicana de Medicina de la Universidad La Salle.

Hospital Ángeles Pedregal. Ciudad de México.

Correspondencia:

Dr. Federico Leopoldo Rodríguez Weber
Correo electrónico: fweber@saludangeles.com

Aceptado: 19-01-2021.

www.medigraphic.com/actamedica



el pulmón es el segundo sitio de crecimiento metastásico por parte de neoplasias malignas intra- y extratorácicas, de las que predominan el cáncer de mama, carcinoma colorrectal y renal, así como leiomiomas uterinos y cáncer de cabeza y cuello.⁴

La sospecha clínica del cáncer pulmonar siempre debe estar enfocada en pacientes con antecedente de tabaquismo e inicio reciente de tos o hemoptisis. Ambos tipos de cáncer pulmonar tienden a manifestar los mismos signos y síntomas, siendo detalles los que los diferencian como, por ejemplo, el tipo de metástasis a nivel mediastinal, óseo y cerebral, así como el síndrome de vena cava superior y los distintos síndromes paraneoplásicos que esta clase de neoplasias son capaces de desarrollar, siendo éstos una herramienta guía para sospechar la estirpe o tipo de cáncer pulmonar con el que pudiera ser diagnosticado el paciente.⁵

Los síndromes paraneoplásicos son definidos como aquellos efectos remotos o a larga distancia asociados a neoplasias malignas, pero que no guardan relación directa con el grado de invasión metástasis de dicha neoplasia. Este grupo de entidades son independientes al grado de severidad del cáncer que los pudiera desarrollar; sin embargo, pueden estar presentes tanto antes como después del diagnóstico de dicha neoplasia, al igual que podrían indicarnos el pronóstico de ésta. El cáncer que más comúnmente desarrolla estos síndromes paraneoplásicos es el pulmonar, dentro de los que destacan algunos como el síndrome de secreción inapropiada de hormona anti-diurética y la hipercalcemia humoral maligna.^{6,7} En este artículo de revisión se discutirán más a detalle los síndromes paraneoplásicos que se desarrollan en el cáncer pulmonar, así como el momento en que se tienden a presentar y el pronóstico que conlleva la presencia de cada uno.⁶

SÍNDROMES NEUROLÓGICOS

De naturaleza autoinmune, son totalmente independientes a la invasión local del tumor, así como a sus efectos metastásicos. Se caracterizan comúnmente por la presencia de anticuerpos, aunque su ausencia no excluye el diagnóstico (Tabla 1).⁶ Estos anticuerpos onconeurales tienden a dirigirse no sólo a las células tumorales, sino también a las células del sistema nervioso tanto central como periférico, produciendo un amplio rango de manifestaciones clínicas.⁷⁻⁹

Encefalitis límbica

Síndrome neuropsiquiátrico con afectación a estructuras límbicas (hipocampo, hipotálamo y amígdala); caracteriza por cambios en la personalidad, pérdida de memoria a corto plazo, alteración de la función cognoscitiva y crisis

convulsivas que progresan gradualmente de días a meses. El cáncer pulmonar se asocia frecuentemente a esta entidad (50% de los casos), la estirpe de células pequeñas es la que más tiende a desarrollarla (80% de los casos). En la mayoría de los casos existen anticuerpos anti-Hu positivos, presentes en 90% de los síndromes paraneoplásicos neurológicos. También se pueden encontrar anticuerpos anti-Ma2, anti-anfifisina y anti-CRMP5. El diagnóstico se realiza a través de las manifestaciones clínicas, análisis de líquido cefalorraquídeo, estudios de imagen por resonancia magnética y por electroencefalograma. En cuanto al tratamiento, consiste en la terapia dirigida hacia el cáncer, aunada a inmunoterapia en base esteroides o inmunoglobulina intravenosa.¹⁰

Síndrome miasténico de Lambert-Eaton

Desorden neuromuscular autoinmune a nivel presináptico en el que aproximadamente la mitad de los casos está asociado a cáncer pulmonar de células pequeñas. En este síndrome existen anticuerpos dirigidos hacia los canales de calcio dependientes de voltaje expresado en la superficie de las células tumorales, disminuyendo la liberación de acetilcolina y la inhibición de la conducción sináptica. Se manifiesta como debilidad muscular proximal, afecta principalmente a extremidades inferiores, iniciando en cintura pélvica. En cuanto a extremidades superiores, la

Tabla 1: Anticuerpos onconeurales.

Bien caracterizados
Anti-Hu (ANNA1)
Anti-Yo (PCA1)
Anti-CV2 (CRMP5)
Anti-Ri (ANNA2)
Anti-Ma2 (Ta)
Anti-anfifisina
Parcialmente caracterizados
Anti-Tr (PCA-Tr)
ANNA3
PCA2
Anti-Zic4
Anti-mGluR1
Otros
Antirreceptores de acetilcolina
Antirreceptores nicotínicos de acetilcolina
Anticanales de calcio dependientes de voltaje
Anticanales de potasio dependientes de voltaje
Anti-NR1/NR2 o N-metil-D-aspartato
Antidescarboxilasa del ácido glutámico

ANNA = anticuerpos antinucleares/neuronales.

debilidad tiende a dirigirse en dirección craneocaudal y es de menor intensidad.⁶

En el contexto de un paciente con cáncer pulmonar de células pequeñas, la aparición de debilidad muscular, cambios electromiográficos característicos y autoanticuerpos sugerirían fuertemente la presencia de este síndrome paraneoplásico. Por otro lado, es importante abordar la presencia de este tipo de cáncer en etapas tempranas en pacientes a los que recientemente se les haya diagnosticado síndrome miasténico de Lambert-Eaton, por la alta asociación que existe entre dichas entidades.¹¹ El tratamiento enfocado al cáncer disminuye los síntomas. Por otro lado, la terapia dirigida al síndrome miasténico de Eaton-Lambert (SMLE) se basa en la 3,4-diaminopiridina como primera línea. En casos refractarios, se puede utilizar esteroides, inmunoglobulina intravenosa, inmunosupresores, e incluso, plasmáferesis. El uso de guanidina con o sin inhibidores de la acetilcolinesterasa está limitado por su nefrotoxicidad y mielosupresión.⁶

Degeneración cerebelar subaguda

Síndrome paraneoplásico raro y más comúnmente asociado a cáncer pulmonar de células pequeñas. La presencia de autoanticuerpos dirigidos particularmente a las células de Purkinje es la base de la fisiopatología, así como también pueden existir anticuerpos anti-Yo, anti-Tr y anti-mGluR1.^{6,12} Radiográficamente se puede observar atrofia cerebelar y clínicamente se manifiesta con náuseas, emesis, vértigo, inestabilidad en la marcha y ataxia. La presencia de este síndrome se ha relacionado con mal pronóstico. El tratamiento a base de inmunoterapia ha demostrado una modesta mejoría; sin embargo, dicho síndrome suele progresar y dejar secuelas neurológicas.⁶

Neuropatía sensorial subaguda

Variedad de síntomas neurológicos que inicia con la pérdida de la sensación vibratoria y articular, progresa (usualmente en 12 semanas) hasta alteraciones en la sensación de la temperatura y dolor, el cual se describe como una sensación de choque eléctrico. La presencia de ataxia y un puntaje de Rankin al menos de 3 también es común.^{6,13,14} También se han descritos cambios a nivel electrofisiológicos como alteración de las fibras sensitivas en al menos un nervio, así como la ausencia de potenciales de acción en dichos nervios. El daño a nivel de nervios motores es mínimo. Los reflejos osteotendinosos suelen estar disminuidos o ausentes. Además, se pueden encontrar anomalías a nivel cerebral, cerebelar y autonómico.¹³

Este síndrome se asocia frecuentemente con el cáncer pulmonar de células pequeñas y usualmente tiende

a preceder al diagnóstico de dicho cáncer.^{13,14} Cuando existe la asociación entre ambas entidades, suele haber la presencia de anticuerpos anti-Hu, aunque también se pueden presentar los anti-CRMP5, anti-anfifisina y anti-Yo. El tratamiento de la neoplasia de base tiende a disminuir la sintomatología de este síndrome paraneoplásico. La inmunoterapia basada en el uso de corticoesteroides, plasmáferesis e inmunoglobulina intravenosa ha demostrado no ser efectiva.¹³

SÍNDROMES ENDOCRINOS

Síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética

Síndrome caracterizado por un estado de hiponatremia hipoosmolar euvolémica que, en el contexto de un cáncer pulmonar, se debe a la producción ectópica de hormona antidiurética (ADH).^{15,16} Aproximadamente, 70% de todos los síndromes de secreción inadecuada de la hormona antidiurética (SIADH) de carácter paraneoplásico están asociados a cáncer pulmonar de estirpe de células pequeñas. En 10 y 45% de este tipo de cánceres se presenta una producción ectópica de ADH. La presencia de este síndrome no guarda relación con el estadio del cáncer, sin embargo, se ha descrito que los pacientes que desarrollan dicha entidad, principalmente hiponatremia, tienen peor pronóstico y mala respuesta a la quimioterapia, en comparación con los pacientes que tienen niveles séricos de sodio normales.^{15,17} Existen criterios específicos y esenciales que nos permiten hacer el diagnóstico de SIADH paraneoplásico (*Tabla 2*).¹⁵

Los síntomas varían de acuerdo con el grado y agudeza de la hiponatremia. Pueden presentar manifestaciones inespecíficas como cefalea o fatiga al inicio. Una hiponatremia aguda (< 48 horas) y severa (< 120 mEq/L) puede producir edema cerebral, conduciendo a un estado mental alterado, crisis convulsivas y muerte. En cambio, cuando son de carácter crónico y de leves a moderadas, no tienden a producir síntomas neurológicos.⁶

El manejo del cáncer pulmonar, ya sea con escisión quirúrgica, quimioterapia o radioterapia, o una combinación de ambos, es el tratamiento más efectivo del SIADH. En el caso de la quimioterapia, ésta tiende a mitigar e incluso resolver en 80% el SIADH. La remisión de este síndrome paraneoplásico puede estar relacionada con la recurrencia o progresión del cáncer pulmonar.¹⁵ En los casos de hiponatremia aguda y severa con síntomas neurológicos, se puede administrar solución salina hipertónica, evitando que esta corrección sea rápida para impedir el riesgo de desmielinización. En casos asintomáticos, la restricción de agua a < 1 L/día es el primer paso. Dentro del tratamiento

Tabla 2: Criterios diagnósticos de SIADH paraneoplásico.**Criterios esenciales**

1. Hiponatremia < 134 mEq/L
2. Osmolaridad plasmática < 275 mOsm/kg
3. Osmolaridad urinaria elevada > 500 mOsm/kg
4. Sodio urinario elevado > 20 mEq/L
5. Ausencia de hipovolemia, insuficiencia suprarrenal e hipotiroidismo

Criterios no esenciales

1. Corrección de hiponatremia tras restricción hídrica
2. No lograr corrección de la hiponatremia tras expansión de volumen
3. Ácido úrico sérico < 4 mg/dL
4. BUN < 10 mg/dL

SIADH = síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética;
BUN = nitrógeno ureico en la sangre, por sus siglas en inglés.

farmacológico para el SIADH, se puede utilizar demeclociclina, una tetraciclina capaz de disminuir la respuesta renal a la ADH. También los antagonistas del receptor de ADH han demostrado ser eficaces al incrementar la excreción urinaria de agua libre.⁶

Hipercalcemia humoral asociada a malignidad

La hipercalcemia es un hallazgo comúnmente encontrado en pacientes con cáncer pulmonar, con una incidencia de 2 a 6% al inicio del diagnóstico y entre 8 y 12% durante la enfermedad. La estirpe histológica de cáncer pulmonar que más se relaciona con hipercalcemia maligna es el cáncer pulmonar de células escamosas (arriba de 23% de los casos), y su presencia está asociada a mal pronóstico a tres meses. Además, esta entidad tiende a presentarse en etapas avanzadas o metastásicas de la enfermedad.¹⁵

Existen cuatro mecanismos relacionados con el desarrollo de hipercalcemia humoral maligna: secreción de proteína vinculada con la hormona paratiroidea (PTHrP), hormona paratiroidea, 1,25 dihidroxivitamina D o factor estimulante de colonias de granulocitos. De éstos, el mecanismo que más comúnmente se relaciona con cáncer pulmonar es la secreción de la proteína relacionada con la hormona paratiroidea por parte de las células cancerígenas. Otra de las causas de hipercalcemia en este tipo de pacientes es la actividad osteolítica secundaria a metástasis óseas.¹⁵ Dentro de las manifestaciones clínicas más comunes están náuseas, vómito, dolor abdominal y constipación. Puede haber deshidratación por vómito y poliuria con consecuente falla renal. La presencia de fatiga, letargia, cambios en el

estado de ánimo y disfunción cognoscitiva son algunas de las manifestaciones neuropsiquiátricas más comunes.⁶

El diagnóstico se realiza a través de la medición del calcio ionizado y niveles de hormona paratiroidea (PTH). En los casos en los que no se pueda medir específicamente el calcio ionizado, se puede solicitar los niveles de calcio y albúmina séricos para obtener los valores de calcio corregido. En la parte de tratamiento, el más efectivo es el manejo del cáncer pulmonar. La hipercalcemia aguda puede tratarse con la administración de líquidos intravenosos (2-3 L de solución salina 0.9%). Se pueden utilizar como terapia adyuvante los diuréticos de asa una vez que se logra la reposición de líquidos adecuada. Por otra parte, los bifosfonatos han demostrado ser de los agentes más seguros y efectivos en el manejo de la hipercalcemia humoral maligna. También se pueden incluir dentro del tratamiento de esta entidad la calcitonina y denosumab.¹⁵

Síndrome de Cushing ectópico

En pacientes con cáncer pulmonar se pueden detectar niveles elevados de hormona adrenocorticotrópica (ACTH) hasta en 50% o más. Esta secreción ectópica de ACTH está casi siempre asociada al cáncer pulmonar de células pequeñas (30% de los casos) y tumores carcinoides bronquiales. Este síndrome tiende a conferir un pronóstico extremadamente pobre en pacientes con cáncer pulmonar de células pequeñas. Se cree que esta producción ectópica de ACTH es causada por la expresión de proopiomelanocortina, un polipéptido precursor de varias hormonas en las células cancerígenas que codifica la ACTH.^{6,15,18}

Las manifestaciones clínicas son resultado de un estado de hipercortisolismo: cara de luna llena, acné, estrías rojizas, hiperpigmentación, atrofia muscular, edema periférico e hipertensión arterial secundaria. También suele haber cuadros de hiperglucemia, así como alcalosis metabólica hipocalémica. El diagnóstico se realiza excluyendo primero un Cushing iatrogénico. El abordaje en estos pacientes puede incluir la medición de cortisol en saliva nocturna, en orina de 24 horas, así como la prueba de supresión nocturna con dexametasona 1 mg. Si dichos estudios indican hipercortisolismo, los niveles de ACTH permiten la identificación de un síndrome de Cushing ectópico. Aunado a esto, se puede establecer el diagnóstico de dicha entidad si en los estudios de imagen (tomografía o resonancia magnética), hay ausencia de un tumor pituitario junto con niveles matutinos de ACTH elevada (una alta dosis de dexametasona no suprime la secreción de ACTH ectópica).⁶ El diagnóstico definitivo se obtiene con una tinción inmunohistoquímica para ACTH en una biopsia tumoral.¹⁵

El tratamiento de primera línea en este tipo de pacientes es la escisión quirúrgica del tumor. En pacientes a los

que apenas se realizará este tipo de manejo, se pueden indicar medicamentos como ketoconazol o metirapona, cuya función es la de disminuir la síntesis de cortisol.⁶ La mortalidad tiende a ser alta en pacientes con cáncer de pulmón de células pequeñas que desarrollan síndrome de Cushing ectópico, incluso con quimioterapia, ya que muchos de estos tumores tienden a ser quimiorresistentes.¹⁵

Síndrome carcinoide pulmonar

Los tumores neuroendocrinos pulmonares abarcan 20% de todas las neoplasias pulmonares. Éstos son clasificados de acuerdo con sus características histológicas, dentro de las que está el cáncer de células pequeñas. La secreción ectópica de serotonina por parte de las células cancerígenas puede provocar un síndrome carcinoide en pacientes con neoplasias neuroendocrinas de pulmón. Dentro de las manifestaciones clínicas que se pueden presentar están la hiperemia de la piel, sobre todo en la parte anterior y superior del tórax, diarrea secretora y broncoespasmo. Si evoluciona a la cronicidad, puede haber fibrosis de las válvulas cardíacas, principalmente derechas. En casos agudizados y severos puede haber choque circulatorio.¹⁵

El diagnóstico se realiza midiendo los valores del ácido 5-hidroxiindolacético en orina de 24 horas. Los niveles de cromogranina A también apoyan el diagnóstico, ya que se encuentran elevados en 60% de los pacientes con cáncer de pulmón de células pequeñas. El octreótido radiomarcado se puede presentar en tumores neuroendocrinos broncopulmonares con producción ectópica de hormonas. El tratamiento quirúrgico es la principal opción terapéutica en este tipo de pacientes.¹⁵

SÍNDROMES REUMATOLÓGICOS

Osteoartropatía hipertrófica pulmonar

Es la proliferación ósea y cutánea a nivel distal, produce acropaquias en los dedos tanto de las manos como de los pies, artropatías dolorosas simétricas y periostitis de huesos largos. Este síndrome paraneoplásico está altamente asociado a cáncer pulmonar. En esta entidad hay ausencia de erosiones óseas o sinovitis inflamatorias. En la gammagrafía ósea se puede encontrar engrosamiento perióstico, principalmente en tibia y peroné. Se cree que todo se debe a la sobreexpresión del factor de crecimiento endotelial (VEGF, por sus siglas en inglés) y factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF, por sus siglas en inglés). El manejo del cáncer primario tiende a ser el tratamiento principal.^{6,19} Otras terapias que se han intentado es el uso de *gefitinib*, bifosfonatos y octreótido.⁶

Miopatías inflamatorias

Tanto la polimiositis como dermatomiositis son miopatías inflamatorias autoinmunes que clínicamente se caracterizan por dolor y debilidad muscular. Específicamente la dermatomiositis se asocia a malignidad en 10 a 40% de los casos, y tiende a aparecer dentro del primer año de diagnóstico del cáncer.⁶ La estirpe pulmonar a la que más se ha encontrado relacionado este síndrome paraneoplásico es al cáncer pulmonar de células pequeñas (29%), seguido por el de células escamosas (21%) y adenocarcinoma (8%).²⁰

Dentro de las manifestaciones cutáneas se encuentran el *rash* en heliotropo, las pápulas de Gottron y fotosensibilidad. Dichas manifestaciones no están relacionadas con el grado de invasión o metástasis del tumor primario.²⁰ El tratamiento con altas dosis de glucocorticoides es la terapia de primera línea en las miopatías inflamatorias, aunado al manejo de la malignidad de base. En casos de enfermedad refractaria se pueden administrar metotrexato, azatioprina o rituximab.⁶

Síndromes hematológicos

Los síndromes paraneoplásicos hematológicos tienden a ser asintomáticos, y la mayoría suelen diagnosticarse después del cáncer y típicamente en etapas avanzadas de la enfermedad. Se ha reportado que los pacientes con cáncer pulmonar que desarrollan dichos síndromes tienen un mal pronóstico. Dentro de estos síndromes se encuentran los siguientes:¹³

Leucocitosis con neutrofilia. Suele encontrarse tanto al momento como después del diagnóstico de cáncer pulmonar. Cuando se observa leucocitosis en ausencia de un proceso infeccioso o en ausencia de la administración de corticoesteroides, se debe considerar la presencia de un tumor. Los niveles de leucocitos pueden llegar a ser $> 50,000/\text{mm}^3$ y se relacionan más con el cáncer de pulmón de células grandes, aunque las demás estirpes pueden presentarlo también. Se han reportado casos de hipercalcemia aunada a la leucocitosis, los cuales están asociados a mal pronóstico.¹³

Hipereosinofilia. Niveles extremadamente altos de eosinófilos se han relacionado con procesos malignos de base, dentro de los cuales se puede encontrar el cáncer pulmonar. La hipereosinofilia $> 1.5 \times 10^9/\text{L}$ suele indicar un mal pronóstico y la presencia de una actividad tumoral más agresiva.¹³

Trombocitosis. La prevalencia de trombocitosis (plaquetas $> 400,000/\text{mm}^3$) al momento del diagnóstico de cáncer pulmonar se ha observado en 13 a 32%, y se cree que está relacionada con la liberación de IL-6 por parte de las células tumorales. Se ha reportado una menor tasa de supervivencia en pacientes con cáncer pulmonar y

trombocitosis que en aquellos que no presentan dicha alteración hematológica.¹³

Tromboembolismo venoso. Los pacientes con cáncer pueden presentar un cuadro de tromboembolismo venoso como manifestación inicial, y de éstos, el cáncer pulmonar tiene un riesgo 20 veces incrementado de presentar dicha entidad, principalmente el grupo de pacientes con cáncer pulmonar de células no pequeñas.^{6,21} De este grupo, el cáncer pulmonar de células escamosas es el que mayor riesgo tiene de presentar dicha entidad. A su vez, la aparición de episodios de tromboembolismo venoso puede estar relacionada con la presencia de metástasis. Se ha encontrado que en las células cancerígenas presentes en el cáncer pulmonar, son capaces de producir factor tisular, encargado de iniciar la cascada de la coagulación. El tratamiento anticoagulante se basa más que nada en el uso de heparina de bajo peso molecular.⁶

Síndrome de Trousseau. Antes definido como una tromboflebitis migratoria asociada a un proceso maligno, es un síndrome que abarca un estado de hipercoagulabilidad relacionado con cáncer. La fisiopatología es compleja, sin embargo, probablemente se relacione con la presencia de coagulación intravascular diseminada mediada por el factor X, principalmente en adenocarcinomas. El manejo con base en heparinas de bajo peso molecular se ha utilizado para las distintas manifestaciones de este síndrome paraneoplásico.^{6,13}

SÍNDROMES DERMATOLÓGICOS

Estos síndromes paraneoplásicos tienden a ser atípicos, sin embargo, existen los postulados de Curth (Tabla 3), que nos permiten establecer la relación entre un proceso maligno subyacente y manifestaciones cutáneas. Algunos de los más comunes son los que se presentan a continuación.²²

Acantosis nigricans. Es el engrosamiento e hiperpigmentación de la piel en áreas intertriginosas. Este síndrome

paraneoplásico puede estar relacionado con cáncer pulmonar de células no pequeñas. Algunos pacientes tienden a desarrollar “callos palmares”, engrosamiento aterciopelado y rugosidades palmares. Estas manifestaciones disminuyen una vez iniciado el manejo de la malignidad de base. Cuando los callos palmares ocurren sin la presencia de acantosis nigricans, el sitio más común de malignidad que suele estar presente es pulmón.²³ El uso de retinoides tópicos también ha demostrado ser de utilidad en esta clase de pacientes.⁶

Eritrodermia. Este síndrome paraneoplásico se caracteriza por la presencia de un eritema difuso y descamación cutánea, envolviendo, por lo menos, 90% de la superficie corporal total. Existe una asociación entre tumores sólidos y esta entidad, y puede estar relacionada con otros síndromes paraneoplásicos como dermatomiositis. La eritrodermia como manifestación inicial de un cáncer pulmonar es extremadamente rara, aunque crucial para evitar retrasos en el diagnóstico de dicho cáncer, ya que este síndrome tiende a manifestarse en etapas tardías de la enfermedad.²⁴

Eritema gyratum repens. Síndrome paraneoplásico raro caracterizado por placas pruriginosas y serpiginosas, policíclicas, que tiende a parecerse a granos de madera. Esta entidad suele diseminarse rápidamente, iniciando en tórax y extendiéndose a las extremidades. Los pacientes refieren prurito intenso y puede haber eosinofilia periférica; suele ser más común en hombres que en mujeres. El cáncer pulmonar es la neoplasia maligna a la que más se ha asociado. Este síndrome suele preceder al diagnóstico de dicho cáncer en un promedio de siete meses, por lo que siempre que se desarrolle eritema *gyratum repens* se debe descartar un proceso maligno subyacente. Esta condición suele resolverse al manejar el proceso neoplásico de base.²³

Hipertrichosis lanuginosa. Síndrome asociado a cáncer pulmonar de presentación más frecuente en varones. Puede estar relacionado tanto con la estirpe de células pequeñas como de no pequeñas. La producción tumoral de factores de crecimiento fibroblásticos conduce al crecimiento de vellos. Clínicamente se manifiesta de manera cefalocaudal, inicia con el crecimiento de lanugo en la frente, oídos y orejas, extendiéndose al tórax y extremidades, pero respetando palmas, plantas y genitales. Se puede diagnosticar tanto antes como después del proceso maligno de base, incluso en etapas metastásicas. Suele resolverse con el manejo de la neoplasia maligna de base.²³

Vasculitis leucocitoclástica cutánea. Enfermedad vascular inflamatoria caracterizada por el involucro de la piel e infiltración de leucocitos polimorfonucleares en los vasos de pequeño calibre, aunado a la presencia de leucocitosis, necrosis fibrinoide y extravasación de eritrocitos. Se han reportado casos de asociaciones entre esta entidad y el

Tabla 3: Postulados de Curth.

Criterios mayores:

1. Comienzo simultáneo de la neoplasia y la dermatosis
2. Evolución paralela de las dos afecciones

Criterios menores:

1. Asociación estadísticamente significativa de las lesiones cutáneas y el tipo de neoplasia
2. Malignidad uniforme (un mismo tipo de tumor provoca una misma manifestación cutánea)
3. Rareza de la patología cutánea

Se deben cumplir forzosamente los criterios mayores.

cáncer pulmonar de tipo adenocarcinoma y de células escamosas, donde tiende a aparecer antes o al momento del diagnóstico de dicha neoplasia.^{13,25} Se postula que los antígenos tumorales inducen la formación de inmunocomplejos, los cuales se depositan en las paredes de los vasos sanguíneos, estimulando un efecto autoinmune.²⁵

Las manifestaciones clínicas se caracterizan por la presencia de un rash de morfología variada que incluye urticaria, púrpura, *livedo reticularis*, úlceras, nódulos, vesículas hemorrágicas, entre otros. Las extremidades inferiores suelen ser las más afectadas, acompañadas de dolor y ardor. La biopsia de piel es el estándar de oro para el diagnóstico de este síndrome paraneoplásico. El tratamiento basado en la resección quirúrgica del cáncer pulmonar ha demostrado disminuir las manifestaciones cutáneas de dicho síndrome. También se puede incluir dentro de su manejo, el uso de corticosteroides e inmunosupresores como la ciclofosfamida.¹³

Síndrome de vena cava superior. Esta entidad se produce por una compresión a nivel de la convergencia de las venas braquiocefálicas y el resto del drenaje venoso de la porción superior del corazón, provocando congestión venosa colateral. Clínicamente se manifiesta como edema facial y en el cuello, así como ronquera e incluso proptosis. La causa más común de este síndrome es de naturaleza maligna, siendo el cáncer pulmonar de estirpe de células pequeñas el proceso maligno más frecuente. El tratamiento que más común y rápidamente reduce el tamaño de la masa neoplásica que produce la compresión es la radioterapia.²³

Síndromes glomerulares. El cáncer pulmonar se asocia usualmente a síndromes nefróticos; la glomerulopatía membranosa es la forma más común en que se manifiesta dicho síndrome. Estos síndromes nefróticos suelen estar presentes desde antes o al momento del diagnóstico del cáncer. La resección del tumor primario, quimioterapia o radioterapia, tienden a resolver este síndrome paraneoplásico. En los casos de recurrencia o progresión, los síndromes nefróticos reaparecen. Los regímenes a base de carboplatino son los que se usan preferentemente, debido a su efecto nefrotóxico.^{6,26,27}

CONCLUSIONES

La gran variedad de síndromes paraneoplásicos que están asociados a cáncer pulmonar, nos pueden permitir dilucidar el tipo de estirpe de dicha neoplasia, así como también nos puede orientar a saber si la enfermedad se encuentra en estadios tempranos o avanzados. Algunos de los síndromes ya mencionados incluso nos pueden permitir determinar el pronóstico del cáncer pulmonar y la agresividad de éste. En la mayoría de estas entidades, el tratamiento del proceso maligno de base ayudará a disminuir las manifestaciones de estos síndromes paraneoplásicos.

REFERENCIAS

1. Midthun DE. UpToDate. Uptodate.com. 2020. Available in: https://www.uptodate.com/contents/overview-of-the-risk-factors-pathology-and-clinical-manifestations-of-lung-cancer?search=paraneoplastic%20syndromes%20lung%20cancer&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1
2. Cancer Today. Gco.iarc.fr. 2018. Available in: https://gco.iarc.fr/today/online-analysis-table?v=2018&mode=cancer&mode_population=continents&population=900&populations=900&key=asr&sex=0&cancer=39&type=1&statistic=5&prevalence=0&population_group=0&ages_group%5B%5D=0&ages_group%5B%5D=17&group_cancer=1&include_nmsc=1&include_nmsc_other=1
3. Tan W. Non-small cell lung cancer (NSCLC): practice essentials, background, pathophysiology [Internet]. Emedicine.medscape.com. 2019 [cited 25 March 2020]. Available in: <https://emedicine.medscape.com/article/279960-overview>
4. Stella GM, Kolling S, Benvenuti S, Bortolotto C. Lung-seeking metastases. *Cancers (Basel)*. 2019; 11 (7): 1010. doi: 10.3390/cancers11071010.
5. Thomas K, Gould M. UpToDate. Uptodate.com. 2020. Available in: https://www.uptodate.com/contents/overview-of-the-initial-evaluation-diagnosis-and-staging-of-patients-with-suspected-lung-cancer?search=lung%20cancer&source=search_result&selectedTitle=2~150&usage_type=default&display_rank=2
6. Anwar A, Jafri F, Ashraf S, Jafri MAS, Fanucci M. Paraneoplastic syndromes in lung cancer and their management. *Ann Transl Med*. 2019; 7 (15): 359. doi: 10.21037/atm.2019.04.86.
7. Nikoomeh K, Choi J, Arabian S. Paraneoplastic syndrome as the presentation of limited stage small cell carcinoma. *BMC Pulm Med*. 2018; 18 (1): 169. doi: 10.1186/s12890-018-0729-y.
8. Bentea G, Sculier C, Grigoriu B, Meert AP, Durieux V, Berghmans T et al. Autoimmune paraneoplastic syndromes associated to lung cancer: a systematic review of the literature: Part 3: Neurological paraneoplastic syndromes, involving the central nervous system. *Lung Cancer*. 2017; 106: 83-92. doi: 10.1016/j.lungcan.2017.01.017.
9. Sculier C, Bentea G, Ruelle L, Grigoriu B, Coureau M, Gorham J et al. Autoimmune paraneoplastic syndromes associated to lung cancer: A systematic review of the literature: Part 5: Neurological auto-antibodies, discussion, flow chart, conclusions. *Lung Cancer*. 2017; 111: 164-175. doi: 10.1016/j.lungcan.2017.07.026.
10. Shen K, Xu Y, Guan H, Zhong W, Chen M, Zhao J et al. Paraneoplastic limbic encephalitis associated with lung cancer. *Sci Rep*. 2018; 8 (1): 6792. doi: 10.1038/s41598-018-25294-y.
11. Maddison P, Gozzard P, Sadalage G, Ambrose PA, Chapman CJ, Murray A et al. Neuronal antibody detection and improved lung cancer prediction in Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *J Neuroimmunol*. 2020; 340: 577149. doi: 10.1016/j.jneuroim.2020.577149.
12. Cai G, Sun X, Yu J, Meng X, Li J. Non-small cell lung cancer associated with late-onset Lambert-Eaton myasthenic syndrome and paraneoplastic cerebellar degeneration. *Neurol Sci*. 2020; 41 (5): 1277-1279. doi: 10.1007/s10072-019-04139-0.
13. Kanaji N, Watanabe N, Kita N, Bandoh S, Tadokoro A, Ishii T et al. Paraneoplastic syndromes associated with lung cancer. *World J Clin Oncol*. 2014; 5 (3): 197-223. doi: 10.5306/wjco.v5.i3.197.
14. Ruelle L, Bentea G, Sideris S, El Koulali M, Holbrechts S, Lafitte JJ et al. Autoimmune paraneoplastic syndromes associated to lung cancer: A systematic review of the literature Part 4: Neurological paraneoplastic syndromes, involving the peripheral nervous system and the neuromuscular junction and muscles. *Lung Cancer*. 2017; 111: 150-163. doi: 10.1016/j.lungcan.2017.07.025.

15. Efthymiou C, Spyratos D, Kontakiotis T. Endocrine paraneoplastic syndromes in lung cancer. *Hormones (Athens)*. 2018; 17 (3): 351-358. doi: 10.1007/s42000-018-0046-0.
16. Kosuda A, Shirahata T, Kudo N, Uehara Y, Miyawaki M, Hagiwara A et al. Long-term survival of a patient with small cell lung cancer secreting ADH and ACTH simultaneously, following the prolonged use of amrubicin. *Intern Med*. 2020; 59 (1): 107-112. doi: 10.2169/internalmedicine.2838-19.
17. Dimitriadis GK, Angelousi A, Weickert MO, Randeve HS, Kaltsas G, Grossman A. Paraneoplastic endocrine syndromes. *Endocr Relat Cancer*. 2017; 24 (6): R173-R190. doi: 10.1530/ERC-17-0036.
18. Agarwal KA, Soe MH. Beyond the dual paraneoplastic syndromes of small-cell lung cancer with ADH and ACTH secretion: a case report with literature review and future implications. *Case Rep Oncol Med*. 2018; 2018: 4038397. doi: 10.1155/2018/4038397.
19. Suarez A, Faber B, Stanton A. A smoker with joint pain. *BMJ*. 2017; 358: j3149. doi: 10.1136/bmj.j3149.
20. Zhang T, Wu Q, Qin S, Wang Z, Li Y, Wang R et al. Lung cancer with dermatomyositis as the initial diagnosis: a case report. *Mol Clin Oncol*. 2019; 11 (1): 59-62. doi: 10.3892/mco.2019.1851.
21. Gameiro R, Gomes R, Jorge V, Picado B, Goncalves FM, Araújo JL. A paraneoplastic syndrome to remember: a case of disseminated intravascular coagulation in lung cancer. *Eur J Case Rep Intern Med*. 2019; 6 (6): 001134. doi: 10.12890/2019_001134.
22. Karthik R, Mohan N, Ravi Kumar PT, Fenn SM. Cutaneous manifestations of internal malignancy. *Int J Contemp Med Res*. 2017; 4 (4): 935-939. Available in: https://www.ijcmr.com/uploads/7/7/4/6/77464738/ijcmr_1410_may_20.pdf
23. Owen CE. Cutaneous manifestations of lung cancer. *Semin Oncol*. 2016; 43 (3): 366-369. doi: 10.1053/j.seminoncol.2016.02.025.
24. Arandes-Marcocci J, Iglesias-Sancho M, Setó-Torrent N, Fernández-Figueras MT. Erythroderma as first manifestation of squamous cell lung cancer: rare case report. *An Bras Dermatol*. 2020; 95 (1): 67-70. doi: 10.1016/j.abd.2019.05.004.
25. Holbrechts S, Gorham J, Sideris S, Meert AP, Durieux V, Berghmans T et al. Autoimmune paraneoplastic syndromes associated to lung cancer: A systematic review of the literature: Part 2: Hematologic, cutaneous and vascular syndromes. *Lung Cancer*. 2017; 106: 93-101. doi: 10.1016/j.lungcan.2017.01.016.
26. Durieux V, Coureau M, Meert AP, Berghmans T, Sculier JP. Autoimmune paraneoplastic syndromes associated to lung cancer: A systematic review of the literature. *Lung Cancer*. 2017; 106: 102-109. doi: 10.1016/j.lungcan.2017.01.015.
27. Aytekin A, Ozet A, Bilgetekin I, Ogut B, Ciltas A, Benekli M. A case of membranous glomerulopathy associated with lung cancer and review of the literature. *Mol Clin Oncol*. 2017; 7 (2): 241-243. doi: 10.3892/mco.2017.1295.