

Cirugía y Cirujanos

Volumen 71
Volume

Número 2
Number

Abril-Junio 2003
April-June

Artículo:

Síndromes paraneoplásicos. Su asociación con el carcinoma pulmonar

Derechos reservados, Copyright © 2003:
Academia Mexicana de Cirugía

**Otras secciones de
este sitio:**

- 👉 **Índice de este número**
- 👉 **Más revistas**
- 👉 **Búsqueda**

***Others sections in
this web site:***

- 👉 ***Contents of this number***
- 👉 ***More journals***
- 👉 ***Search***



Medigraphic.com

Síndromes paraneoplásicos. Su asociación con el carcinoma pulmonar

Acad. Dr. Francisco Javier Ochoa-Carrillo,* Dra. Mariana Chávez-Mac Gregor,*
Dr. Dan Green-Renner,** Dr. León Green-Schneeweiss*

Resumen

Los síndromes paraneoplásicos son manifestaciones a distancia, sin relación con la diseminación de células tumorales, y que pueden preceder, acompañar o seguir el padecimiento neoplásico maligno. Los síndromes paraneoplásicos asociados a carcinoma pulmonar no son raros y tienen diversas manifestaciones clínicas capaces de afectar diversos órganos y sistemas de la economía. El diagnóstico de un síndrome paraneoplásico suele hacerse por exclusión, pues es indispensable descartar alteraciones sistémicas independientes o efectos asociados a la invasión tumoral. Es necesario considerar la importancia del estudio de los mecanismos y fenómenos que dan origen a estos síndromes, porque el mejor conocimiento de ellos ayudará a establecer diagnósticos más oportunos y a detectar recurrencias. En esta revisión se discuten los principales síndromes paraneoplásicos asociados a carcinoma pulmonar, así como sus mecanismos fisiopatológicos, manifestaciones clínicas, métodos diagnósticos y tratamiento.

Palabras clave: síndrome paraneoplásico, carcinoma pulmonar, neoplasia oculta.

Summary

Paraneoplastic syndromes are disorders of host organ function occurring at a site remote from the primary tumor and its metastases. Paraneoplastic syndromes associated with primary lung cancer are not uncommon, have diverse initial manifestations, and epitomize the systemic nature of human malignant disease. The spectrum of clinical features in patients with paraneoplastic syndromes is very wide. Although diagnosis is often one of exclusion, improved understanding of the pathogenesis involved in some of these syndromes has provided another means of recognizing these disorders and perhaps treating affected patients. In this update, we review paraneoplastic syndromes associated with lung cancer, potential mechanisms, clinical manifestations, diagnosis, and treatment.

Key words: Paraneoplastic syndrome, lung carcinoma, occult neoplasia.

Introducción

El carcinoma pulmonar (CP) representa un problema de salud pública a nivel mundial, en México, en conjunto con el cáncer de tráquea y de bronquios, ocupa el primer lugar de mortalidad por tumores malignos⁽¹⁾. Las manifestaciones clínicas del CP se presentan, por lo general, en relación a la

localización del tumor primario o de sus metástasis⁽²⁾. Sin embargo, no es rara la presencia de signos y síntomas a distancia, sin relación con la diseminación de células tumorales, y que pueden preceder, acompañar o seguir el padecimiento neoplásico maligno. Estas manifestaciones se conocen como síndromes paraneoplásicos (SP) y son alteraciones de diversos tipos que se originan -directa o indirectamente- en ciertos productos tumorales y no estrictamente en la invasión tumoral⁽³⁾.

El primer reporte de un SP fue hecho por Trousseau en 1825, quien describió un aumento en la incidencia de trombosis venosa en pacientes con cáncer⁽⁴⁾, desde entonces, cada vez se demuestra con mayor frecuencia la relación existente entre ciertos tumores y SP particulares.

En general los SP tienen gran importancia porque se encuentran presentes hasta en 15% de los pacientes con cáncer al diagnóstico, y hasta 70% de los enfermos con CP pueden presentar alguno de ellos durante la evolución de su enfermedad⁽⁵⁾. La presencia de los SP puede preceder el diagnóstico de malignidad hasta por dos años, o bien puede presentarse durante su curso clínico o como primer indicador de recurrencia⁽⁶⁾.

* Subdirección de Cirugía, Instituto Nacional de Cancerología, México D.F.

** Departamento de Oncología, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán. México, D.F.

Solicitud de sobretiros:

Acad. Dr. Francisco Javier Ochoa Carrillo
Camino a Santa Teresa N° 1055-123
Col. Héroes de Padierna, Delegación Magdalena Contreras.
México, D.F. 10700
Teléfono: 55.68.50.13 Fax: 56.52.43.95
E-mail: gpooncol@prodigy.net.mx

Recibido para publicación: 6-11-2000.

Aceptado para publicación: 11-02-2003.

Dada la diversidad de manifestaciones que pueden presentar y los diferentes sistemas que pueden verse afectados, el diagnóstico diferencial es difícil. Es fundamental descartar la presencia de otras patologías como la invasión directa del tumor o sus metástasis, infecciones, alteraciones hidroelectrolíticas, metabólicas o vasculares, y los efectos indeseables de los tratamientos⁽⁷⁾. La importancia de la identificación temprana y del seguimiento de los SP radica en su valor diagnóstico, porque pueden ser el primer signo de malignidad, además de que sus manifestaciones son potencialmente graves y capaces de comprometer la calidad de vida y la supervivencia de los pacientes.

Síndromes paraneoplásicos sistémicos

Se presentan debido a un proceso en el que, a diferencia de las condiciones fisiológicas normales con expresión transitoria de citocinas, las células tumorales sintetizan estos mediadores celulares de manera continua e inapropiada; causando así alteraciones en las vías de activación celular del organismo⁽⁵⁾. En enfermos con CP la frecuencia de la aparición de alguno de éstos va de 20 a 50%⁽⁸⁾.

La caquexia asociada a malignidad se presenta como parte del síndrome de desgaste que padece la mayoría de los pacientes con cáncer; se caracteriza por manifestaciones como anorexia, pérdida de peso, astenia, adinamia y alteraciones inmunológicas. Se ha demostrado que en este tipo de enfermos existe una tendencia a la hipoglucemia, disminución de la gluconeogénesis y aumento de la lipólisis y la proteólisis⁽⁹⁾.

Se ha demostrado que la anorexia, la pérdida de peso y diversas alteraciones metabólicas pueden estar en relación a alteraciones en las concentraciones del Factor de Necrosis Tumoral alfa (TNF- α)⁽¹⁰⁾. Investigaciones recientes han evidenciado que la Interleucina (IL)-1 induce también anorexia, y que existe la posibilidad de que otros factores tumorales, principalmente interleucinas y factores de crecimiento, tengan propiedades lipolíticas y favorezcan la movilización de ácidos grasos a nivel del tejido adiposo, y de aminoácidos a nivel muscular⁽¹¹⁾.

La fiebre de origen paraneoplásico, la cual en ocasiones es muy difícil de diferenciar de la fiebre de tipo infeccioso⁽¹²⁾, se ha atribuido a la capacidad de ciertos tumores de producir cantidades elevadas de citocinas como IL-1, IL-6, y TNF- α , actúan a nivel del centro termorregulador hipotálamico causando fiebre⁽¹³⁾.

Síndromes paraneoplásicos neurológicos (SPN)

El primer reporte que relacionó una neoplasia maligna con un síndrome neurológico específico, fue hecho por Deny Brown en 1948⁽¹⁴⁾ al describir la asociación existente entre

una neuropatía sensorial y pacientes con cáncer de células pequeñas de pulmón (CCPP). Los SP que afectan al sistema nervioso se presentan en 2% de los pacientes con cáncer⁽¹⁵⁾, y se asocian a CCPP en 80% de los casos⁽¹⁶⁾.

Los SPN son causados en la gran mayoría de los casos por una alteración inmunológica en la que ciertos tumores expresan antígenos similares o idénticos a proteínas que normalmente son expresadas únicamente por neuronas, y que por ello se han denominado antígenos onconeurales^(17,18). De esta manera, se inicia una respuesta inmune en contra de estos antígenos tumorales, en la que también se ven afectadas las neuronas que expresan ese tipo de antígenos⁽¹⁹⁾. Esta teoría se apoya en la caracterización de anticuerpos particulares en el suero y líquido cefalorraquídeo (LCR) de pacientes con SPN^(18,20-23), que al parecer son producidos dentro del sistema nervioso por clonas de células B activadas capaces de cruzar la barrera hematoencefálica⁽²⁴⁾.

Neuropatía sensorial paraneoplásica (NSP)/ encefalomielitis paraneoplásica (EP)

La NSP se caracteriza por tener un curso subagudo y grave, generalmente inicia con disestesias o parestesias distales en las extremidades y se asocia a una pérdida ponderal importante⁽²⁵⁾. Después de varias semanas el cuadro progresa y se vuelve bilateral, afecta las regiones proximales de las cuatro extremidades, el tronco, y finalmente la cara; no es raro encontrar daño a la mucosa oral y genital originando un cuadro de ganglionitis y radiculitis⁽²⁶⁾. La NSP se asocia a disfunción autonómica caracterizada por constipación, hipotensión ortostática y arreflexia pupilar. Los reflejos tendinosos se pierden, pero la actividad motora se mantiene intacta, por lo que los potenciales de acción sensitivos no son detectables y los motores son normales⁽²⁷⁾. La NSP se ha relacionado con la presencia de anticuerpos anti-Hu, que atacan proteínas presentes en los núcleos neuronales⁽²²⁾. La mayoría de los pacientes con este síndrome tiene un CCPP asociado. Los hallazgos patológicos son a nivel de los ganglios del asta dorsal con degeneración secundaria de las columnas posteriores⁽¹⁵⁾.

La EP puede dar cuadros muy variados con afección no sólo del encéfalo, sino también del cerebelo y la médula espinal. Una de las mejor caracterizadas es la encefalitis límbica, en la cual se presenta una disfunción cognitiva asociada a estados de confusión, depresión, agitación y ansiedad, así como pérdida de memoria y demencia; algunos pacientes pueden presentar convulsiones, vértigo, nistagmus, náusea y alucinaciones⁽²⁸⁾. La encefalitis límbica se ha asociado a CCPP y a la presencia de anticuerpos anti-Hu⁽²⁹⁾, sin embargo estudios recientes han descrito la presencia de anticuerpos anti-amfifisina⁽³⁰⁾, anti-Ta y anti-Ma dirigidos contra proteínas neuronales expresadas en el citoplasma y en el núcleo de las neuro-

nas^(26,31,32). Algunos reportes mencionan casos en los que este cuadro mejora tras la plasmaféresis, la terapia con gammaglobulina, o la inmunoadsorción de proteína A⁽³³⁾, sin embargo los resultados del tratamiento no son alentadores y el curso de la enfermedad tiene mal pronóstico.

Degeneración cerebelar paraneoplásica (DCP)

La DCP se presenta con mayor frecuencia en mujeres y en un tercio de los casos se asocia a CCPP^(16,33). Las principales manifestaciones clínicas son ataxia de las extremidades, incoordinación de la marcha, disartria y disfagia, que suelen acompañarse de nistagmus, diplopia, vértigo, pérdida auditiva sensorineural y alteraciones en los movimientos oculares. El cuadro generalmente progresa de manera rápida en semanas o meses hasta causar una invalidez grave⁽³⁴⁾. Esta entidad se vincula principalmente al anticuerpo anti-Yo, dirigido en contra de un grupo de péptidos que suelen expresarse en el citoplasma de las células de Purkinje^(22,23). El tratamiento de la DCP es poco efectivo, y por lo general se encamina a aliviar los síntomas cerebelosos, existen reportes de casos con mejoría tras la administración de inmunosupresores⁽³⁵⁾.

Síndrome de Lambert-Eaton (SL-E)

Se presenta como un cuadro de debilidad progresiva con afección predominante de la musculatura proximal, con disminución o ausencia de los reflejos. Es común la presencia de disfunción autonómica, boca seca, hipotensión postural, impotencia y debilidad de los músculos de la respiración. En casos avanzados se puede presentar involucre craneobulbar con datos de ptosis, diplopia y disfagia⁽³⁶⁾. El 60% de los casos de SL-E se asocia a enfermedad maligna, existen reportes en cáncer renal y linfoma, sin embargo 50% de los casos están asociados a CCPP, y se calcula que alrededor del 3-6% de los pacientes con este tipo de neoplasia desarrollan este síndrome⁽¹⁶⁾.

El SL-E de origen paraneoplásico, se caracteriza por la presencia específica de anticuerpos Anti-VGCC⁽³⁷⁾, que atacan los canales de calcio impidiendo su entrada en respuesta a los potenciales de acción con disminución de la liberación de acetilcolina en la unión neuromuscular y alteraciones en la conducción del estímulo nervioso⁽³⁸⁾. Por electromiografía se observa un incremento en la amplitud del potencial de acción muscular, después de estimulación nerviosa repetida, sin mejoría tras la administración de anticolinesterasa. El uso de piridostigmina y prednisona, y en casos graves plasmaféresis han demostrado revertir, o al menos controlar la sintomatología. El tratamiento antineoplásico también ha demostrado adecuado control de los síntomas.

Retinopatía

La retinopatía asociada a cáncer se ha descrito en pacientes con melanoma y neoplasias ginecológicas, sin embargo, la mayoría de los casos reportada se asocia a CCPP, y recientemente se han vinculado también con el CP de tipo epidermoide⁽³⁹⁾. Este síndrome se caracteriza por la presencia de anticuerpos dirigidos en contra de una proteína presente en los fotorreceptores llamada recuperina⁽²³⁾. Las manifestaciones clínicas principales son pérdida visual episódica, fotofobia, ceguera nocturna y alteraciones en la visión de color, el cuadro progresa hasta la pérdida de visión unilateral y avanza hasta afectar ambos ojos⁽¹⁵⁾. Jacobson y cols. describieron una tríada diagnóstica: fotosensibilidad, escotomas en anillo y borramiento de la arteriola de la retina en la exploración de fondo de ojo, que suele asociarse a alteraciones en la angiografía con fluoreceína⁽⁴⁰⁾. Lamentablemente el daño es irreversible y a pesar del tratamiento antineoplásico efectivo y a la mejoría en las condiciones generales del paciente, la visión no mejora⁽⁴¹⁾.

Opsoclonus/mioclonus (O/M)

Este síndrome afecta principalmente a niños con neuroblastoma y en 50% de los casos tiene un origen paraneoplásico⁽¹⁵⁾. El cuadro inicia de manera súbita generalmente antes de que se detecte el tumor, éste se caracteriza por movimientos oculares involuntarios, sacádicos y arrítmicos (opsoclonus); mioclonus de las extremidades y del tronco; ataxia, disartria e irritabilidad. Este síndrome se asocia al anticuerpo Anti-Ri, que identifica antígenos presentes en los núcleos neuronales^(18,23). Rara vez afecta a adultos y cuando se presenta se asocia a tumores sólidos, como carcinoma de mama, ovario, vesícula y pulmón. Particularmente en el CP se ha reportado en pacientes con histología de células pequeñas y asociado con anticuerpos anti-Hu^(16,42).

Síndromes paraneoplásicos cutáneos-conectivos-reumáticos

Al igual que en los SP sistémicos, los mecanismos patogénicos que condicionan la afección dermatológica y reumatológica asociada a cáncer están en relación a la liberación tumoral de sustancias activas como las citocinas, que de manera directa o indirecta favorecen la aparición de dermatosis o daño al tejido conectivo. La producción y liberación de estas sustancias por las células tumorales ocasionan una respuesta anormal con daño celular y reacciones cruzadas que, tras el depósito de complejos inmunes, condicionan una respuesta inflamatoria^(43,44).

Hipocratismo digital (HD)

El HD, también conocido como dedos en palillo de tambor, se caracteriza por una reacción proliferativa con aumento en la convexidad del lecho ungueal con adelgazamiento de las falanges distales⁽⁴⁵⁾. La causa se desconoce, recientemente se han reportado niveles elevados del factor de crecimiento de hepatocitos, en comparación con pacientes con cáncer pero sin HD⁽⁴⁶⁾. Otros mecanismos propuestos para explicar la etiopatogenia de esta entidad son alteraciones locales en la oxigenación tisular, dilatación de la vasculatura distal mediada por sustancias producidas por el tumor, impactación de megacariocitos y plaquetas a nivel de la falange distal y la generación de una respuesta inflamatoria⁽⁴⁵⁾.

Aproximadamente 35% de los pacientes con CP presentan HD, su incidencia es mayor en mujeres y el tipo histológico que más se ha asociado a este SP es el tipo no-células pequeñas, sin embargo existen reportes en los que el tipo de histológico no tiene influencia en la proporción de pacientes con HD⁽⁴⁷⁾.

Osteoartropatía pulmonar hipertrófica (OPH)

De los casos de OPH, 80 a 90% se asocia a CP del tipo histológico no-células pequeñas. Se caracteriza por inflamación dolorosa del tercio distal de brazos, piernas y articulaciones adyacentes, y formación ósea a lo largo de los huesos tubulares de las extremidades⁽⁴⁸⁾. Por lo general se presenta asociada con hipocratismo digital y más del 20% de los pacientes con CP tienen ambas alteraciones. El estándar de oro para establecer el diagnóstico es la presencia de una delgada línea opaca de hueso recién formado que se observa separada de la corteza por una banda radiolúcida en la radiografía⁽⁴⁹⁾.

Acantosis nigricans (AN)

Esta dermatosis es una lesión papuloescamosa, definida como una hiperplasia verrucosa pigmentada que se presenta en las áreas de flexión del cuerpo. Se caracteriza por la presencia de pequeñas pápulas hiperqueratósicas hiperpigmentadas, que se describen como "musgo o terciopelo"⁽⁵⁰⁾. El diagnóstico suele establecerse por clínica, histológicamente se observa hiperqueratosis con adelgazamiento del estrato córneo, papilomatosis confluyente y reticulada⁽⁵¹⁾. La aparición súbita de AN en adultos, particularmente cuando se presentan lesiones que afecten mucosas, sugieren la existencia de una enfermedad maligna⁽⁷⁾. Las asociaciones más frecuentes son con neoplasias intraabdominales, principalmente carcinoma gástrico. Cuando se asocia a CP los tipos histológicos relacionados son el adenocarcinoma y el carcinoma epidermoide⁽⁵²⁾.

Eritemas reactivos

Son causados por respuestas cutáneas inespecíficas a etiologías sistémicas. En relación al CP el más frecuente es el eritema gyratum repens, también conocido como síndrome de Gammel. Esta entidad se caracteriza por lesiones migratorias, concéntricas, eritemato-urticaroides, pruriginosas, que pueden tener bordes prominentes y pueden afectar todo el cuerpo, aunque por lo general respetan cara, manos y pies^(51,52).

El eritema multiforme es otra dermatosis que suele asociarse a neoplasias. Se presenta con manifestaciones dérmicas conocidas como lesiones "en diana", son acrales, centrípetas, simétricas y polimorfas, constituidas por eritema, máculas, pápulas, vesículas y ampollas, que suelen acompañarse de fiebre y síntomas generales. Las lesiones se distribuyen característicamente en cara, tronco, codos, rodillas, palmas y plantas son características, a nivel histológico suele evidenciarse necrosis, degeneración hidrópica de la capa basal e infiltrados linfocitocíticos perivasculares^(53,54).

Dermatomiositis-polimiositis (DP)

Es una enfermedad difusa del tejido conectivo, caracterizada por polimiositis simétrica de la musculatura estriada bilateral y proximal, que se acompaña de manifestaciones cutáneas. Puede presentarse como una enfermedad autoinmune primaria, sin embargo en 20% de los casos se asocia a la presencia de una neoplasia interna. La forma paraneoplásica de la DP se observa de manera más frecuente en hombres y en mayores de 40 años de edad. La principal neoplasia asociada es el CP, aunque también se presenta con relativa frecuencia en tumores de mama, ovario, estómago, bazo y médula ósea^(55,56).

Vasculitis

Son un grupo heterogéneo de alteraciones multisistémicas que pueden producir disfunción orgánica secundaria a inflamación vascular. Aproximadamente 5% de los pacientes con vasculitis presentan una neoplasia asociada. Se caracteriza por migración leucocitaria como consecuencia del depósito de complejos inmunes a nivel vascular; asociados a una reacción de hipersensibilidad tipo III⁽⁴⁴⁾. Las vasculitis que se relacionan a malignidad, están mediadas en un alto porcentaje por antígenos tumorales que favorecen la activación celular.

La vasculitis cutánea necrotizante afecta piel y mucosas, se asocia a daño renal, gastrointestinal, pericárdico y neurológico, acompañándose de signos y síntomas articulares. La forma paraneoplásica de esta entidad ocurre en presencia de tumores pulmonares, renales, prostáticos y colónicos, así como en relación a linfomas y leucemias⁽⁵⁷⁾.

Otros SP cutáneos-conectivos-reumáticos

Otras alteraciones que se pueden encontrar asociados a cáncer en general y a CP en particular son la tilosis, que es una entidad en la que se presenta un incremento en la queratosis palmo-plantar; la hipertrichosis lanuginosa que se caracteriza por la aparición repentina de pelo delgado, corto y sin pigmentación a nivel de cara, axilas, miembros y tronco^(43,51); alteraciones vesículo-ampollosas como el pénfigo relacionadas principalmente con CP de tipo no-células pequeñas⁽⁵⁸⁾; padecimientos reumatológicos como la esclerodermia y el lupus eritematoso generalizado (LEG) que también se han asociado en pequeños porcentajes a cuadros paraneoplásicos^(2,44,56).

Síndromes paraneoplásicos endocrino-metabólicos

Las alteraciones endocrinas y metabólicas paraneoplásicas son comunes en los pacientes con neoplasias pulmonares, su incidencia se estima en al menos 10% de los pacientes con CP⁽⁵⁹⁾. Su presencia está directamente relacionada a la capacidad de las células tumorales de producir hormonas, precursores hormonales, citocinas o péptidos capaces de actuar sobre órganos blanco y producir efectos a nivel sistémico⁽⁶⁰⁾.

Para entender mejor los mecanismos que dan origen a estas entidades, es necesario recordar que los tumores de tejidos adultos diferenciados comparten capacidades sintéticas con otras células que provienen del mismo análogo embrionario. Cuando un tumor es muy poco diferenciado, la constante replicación celular ocasiona pérdida de capacidad de producir los compuestos que originalmente sintetizaba, y las células tumorales adquieren la capacidad de sintetizar otro tipo de productos que pueden causar alteraciones metabólicas o hidroelectrolíticas^(61,62).

Hipercalcemia

La hipercalcemia asociada a malignidad se presenta a lo largo del curso de la enfermedad en aproximadamente 20-40% de los pacientes con cáncer, siendo probablemente el SP más frecuente⁽⁶³⁾.

La principal causa de la hipercalcemia asociada al cáncer es la presencia de metástasis óseas en las que existe un incremento en la resorción de calcio ocasionada por la acción directa de las células tumorales sobre el hueso. Sin embargo, en 20% de pacientes con hipercalcemia asociada a cáncer no existe evidencia de metástasis óseas. Estas observaciones propiciaron la búsqueda de otros factores causales de la entidad. Así se han descrito prostaglandinas con actividad osteolítica, citocinas y factores activadores de osteoclastos, así como el péptido relacionado a paratohormona (pr-

PTH), que se ha postulado como el principal factor humoral implicado en la patogénesis de la hipercalcemia de origen paraneoplásico⁽⁶⁴⁾. Este péptido se expresa de manera normal en pequeñas cantidades en los queratinocitos, en la placenta y en diversos tejidos fetales⁽⁶⁵⁾, la similitud de nucleótidos en el amino terminal hace que el pr-PTH pueda unirse al receptor de la PTH ocasionando los efectos característicos de la paratohormona⁽⁶⁶⁾.

Los primeros que estimaron la incidencia de hipercalcemia asociada a CP fueron Bender y Hansen⁽⁶⁷⁾, quienes tras revisar una larga serie de pacientes, encontraron niveles elevados de calcio sérico en 12.5% de los pacientes, siendo más frecuentes en el carcinoma epidermoide y adenocarcinoma. En estudios recientes, Nishigaki y cols. encontraron elevación en las concentraciones séricas y urinarias de pr-PTH en 23% de los pacientes con CP de tipo no células pequeñas a pesar de tener niveles séricos normales de calcio, y en todos los pacientes con hipercalcemia⁽⁶⁸⁾.

Los signos y síntomas suelen ser inespecíficos, se presenta: astenia y adinamia, fatiga, anorexia, náusea, debilidad muscular con miopatía proximal y constipación, la poliuria y polidipsia suele condicionar la aparición de disfunción tubular renal, acidosis, glucosuria, aminoaciduria e hiperfosfaturia. Sin tratamiento los pacientes pueden desarrollar alteraciones neurológicas como letargia, depresión, psicosis, ataxia, estupor y coma. A nivel cardiovascular se presenta hipertensión, bradicardia y en el electrocardiograma resulta evidente un acortamiento del intervalo QT^(64,69).

Síndrome de secreción ectópica de ACTH

Su asociación a CCPP fue descrito por Brown en 1928⁽⁷⁰⁾, pero fue hasta 1969 en que Liddle y cols. demostraron que en los tumores primarios y en las metástasis de pacientes que cursaban con síndrome de Cushing existían grandes cantidades de hormona adrenocorticotrópica (ACTH) biológicamente activa⁽⁷¹⁾.

Actualmente se sabe que este síndrome se asocia a tumores que poseen propiedades de tipo neuroendócrino y que contienen células APUD. El 50% de los casos corresponde a CP, predominantemente de células pequeñas⁽⁵⁹⁾. Se estima que 7-10% de los pacientes con esta neoplasia cursan con este síndrome presentando manifestaciones clínicas, sin embargo la frecuencia subclínica parece ser hasta de 70%^(6,60).

Distintos tejidos son capaces de producir pequeñas cantidades de precursores de ACTH, que actúan de manera paracrina. Sin embargo, algunos tumores tienen la capacidad de producir estos precursores en mayor concentración, además de contar con el potencial enzimático para transformarlos en sustancias biológicamente activas, capaces de producir un efecto sistémico que se manifiesta como un síndrome de Cushing⁽⁷²⁾.

El cuadro clínico del síndrome de Cushing es resultado del exceso de glucocorticoides circulantes, sin embargo, en los pacientes en los que se presenta como un SP el cuadro no siempre se acompaña de jiba, obesidad central, facies en "luna llena", hirsutismo y estrías, esto es debido a que el curso rápido y maligno de la enfermedad neoplásica subyacente, no permite que los efectos del cortisol en el metabolismo proteico y graso se manifiesten⁽⁷³⁾. Las manifestaciones características de los pacientes con síndrome de producción ectópica de ACTH son de rápido desarrollo, clínicamente se presenta pérdida de peso, síndrome de desgaste, debilidad muscular, hipertensión, edema y en algunos casos hiperpigmentación, así como datos de hipoglicemia e hipocalemia⁽⁷⁴⁾.

Para establecer el diagnóstico de síndrome de producción ectópica de ACTH es indispensable descartar una enfermedad de Cushing, la cual tiene un origen hipofisiario. Para ello son de gran utilidad las mediciones séricas y urinarias de cortisol, ACTH y de sus precursores; que suelen estar más elevadas en el síndrome de Cushing paraneoplásico. Así mismo cabe señalar que en la enfermedad de Cushing no suele presentarse hipocalemia, y que los niveles de ACTH y cortisol no se suprimen tras la administración de dexametasona^(59,60,74). Existen casos en los que el diagnóstico diferencial es más complicado, pues ciertos carcinoides bronquiales capaces de inducir un síndrome de Cushing, pueden mostrar disminución en las concentraciones de cortisol y de ACTH tras la supresión con dexametasona en altas dosis⁽⁷⁵⁾. En casos como éste, en los que no se puede descartar completamente el origen hipofisiario del cuadro, el estudio indicado es la medición de ACTH en muestras bilaterales de los senos petrosos inferiores tras la administración de hormona liberadora de corticotropina^(76,77).

Los pacientes con síndrome de Cushing paraneoplásico, principalmente aquellos con CCPP tienen pobre pronóstico, en estos casos la supervivencia parece disminuir un promedio de seis meses debido, no sólo al mal estado general a estos pacientes, sino también a una pobre respuesta a la quimioterapia y a un mayor índice de efectos adversos tras la administración de la misma^(74,78,79).

Síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética (SIADH)

Es la causa más frecuente de hiponatremia asociada a cáncer, descrito por primera vez en 1957 por Schwartz y cols.⁽⁸⁰⁾ como una hiponatremia dilucional. Actualmente se sabe que este síndrome se presenta en 2% de los pacientes oncológicos⁽⁶³⁾, siendo el CCPP la neoplasia asociada más frecuente, con una presentación clínica hasta de 10% y una subclínica de más de 60%⁽¹⁶⁾. Otras neoplasias en las que se ha reportado cáncer de próstata, páncreas, colon, corteza adrenal, así como tumores de cabeza y cuello⁽⁷⁾.

El SIADH de origen paraneoplásico se explica por la producción ectópica, y que se mantiene pese a la caída de la osmolaridad, de la hormona antidiurética (ADH) y sus precursores, así como del péptido natriurético auricular (ANP) por las células tumorales^(81,82).

Los criterios para establecer el diagnóstico del SIADH están bien establecidos, debe existir^(83,84): hiponatremia, hiposmolaridad sérica, aumento en la excreción urinaria de sodio e hiperosmolaridad urinaria en ausencia de tratamiento con diuréticos. Es necesario comprobar la función renal, adrenal y tiroidea normal, así como descartar otras causas de depleción de volumen así como cirrosis e insuficiencia cardíaca. El cuadro clínico depende de las concentraciones séricas de sodio, de la capacidad del organismo de compensar este estado a través de la disminución en la ingesta de líquidos, y de acostumbrarse a niveles crónicamente bajos de sodio⁽⁸⁴⁾. La mayoría de los pacientes experimenta aumento de peso secundario a la retención de líquido, distribuido tanto en el espacio extra como en el intracelular, muchos de ellos son asintomáticos o cursan con molestias poco específicas. Con niveles de menores de 125 meq/L se presenta un cuadro de debilidad progresiva, letargia, somnolencia y confusión, con niveles inferiores a 110 meq/L el cuadro puede evolucionar hasta producir crisis convulsivas y coma^(83,85).

Hipoglicemia

La hipoglicemia que se presenta como SP y que no se asocia a tumores provenientes de células de los islotes de Langerhans es bastante rara. Las neoplasias asociadas a esta situación son de tipo mesenquimatoso y los hepatocarcinomas, aunque también hay reportes de hipoglucemia paraneoplásica por CP⁽⁶⁰⁾.

Los mecanismos implicados en la patogenia de la hipoglucemia en pacientes con cáncer es muy variada, se ha demostrado un consumo excesivo de glucosa por las células tumorales, además de que la desnutrición y el síndrome de desgaste pueden alterar las vías de la gluconeogénesis. Además, existen factores de crecimiento con actividad similar a la insulina (IGF-1, IGF-2), que al parecer son la piedra angular de la patogénesis de la hipoglucemia como SP⁽⁸⁶⁾. Se han encontrado cantidades elevadas de estos factores en pacientes con hipoglicemia y cáncer⁽⁸⁷⁾, cabe señalar que dichos factores de crecimiento no sólo tienen propiedades similares a la insulina, sino que además tienen un importante potencial anabólico, mitogénico, y de regulación del crecimiento, regeneración y diferenciación celular, que sugiere quizá actúen como factores en el desarrollo de ciertos tumores⁽⁸⁸⁾.

Otra teoría que se ha establecido para entender el origen paraneoplásico de la hipoglicemia, es la que postula que quizá ciertas neoplasias sean capaces de estimular proliferación

en los receptores de insulina por un mecanismo aún no bien dilucidado⁽⁸⁹⁾. El cuadro clínico puede ir desde ansiedad, debilidad, confusión, letargia y en casos graves pueden presentarse convulsiones y coma⁽⁹⁰⁾. El tratamiento debe enfocarse en el control tumoral, tras lo cual el cuadro de hipoglucemia suele desaparecer. En casos de difícil manejo la administración de glucagón, prednisona y un suplemento de glucosa permanente han demostrado cierta eficacia⁽⁹¹⁾.

Hipofosfatemia

La hipofosfatemia que se presenta como SP se ha definido como un cuadro de osteomalacia oncogénica. Su frecuencia es muy baja, asociándose por lo general con tumores de origen mesenquimatoso, aunque también existen reportes en los que se vincula a esta entidad con cáncer prostático y con CCPP⁽⁶⁰⁾.

La etiopatogenia de este SP se ha explicado al postular que ciertos tumores secretan una sustancia proteica capaz de inhibir el transporte renal de fosfato dependiente de sodio, induciendo fosfatemia y con ello una disminución importante en los niveles séricos de fosfato en el organismo⁽⁹²⁾. El cuadro clínico de estos pacientes se caracteriza por dolor óseo y debilidad muscular proximal. Los hallazgos de laboratorio son hipofosfatemia, concentraciones séricas notablemente disminuidas de 1,25-Dihidroxi Vitamina D y fosfatemia^(60,63). La osteomalacia oncogénica provoca alteraciones en la mineralización del osteoide por deficiencia en las concentraciones de fosfatos, ocasionando un reblandecimiento óseo generalizado que predispone al paciente a sufrir fracturas ante traumatismos muy leves. Es importante señalar que la principal característica que apoya el origen paraneoplásico de la hipofosfatemia, es su invariable resolución tras el tratamiento del tumor⁽⁹³⁾.

Ginecomastia

La hormona gonadotropina coriónica humana (hCG), la hormona luteinizante (LH) y la foliculo estimulante (FSH) son glucoproteínas que comparten secuencias idénticas de aminoácidos en su subunidad alfa. Se han encontrado niveles séricos elevados de esta subunidad en 30% de los pacientes con CCPP y en 9% de los pacientes con CP de tipo epidermoide⁽⁷⁾. Por otra parte, la subunidad beta específica de la hCG se ha detectado en la orina de un alto porcentaje de individuos con neoplasias ginecológicas o pulmonares^(94,95). Lo anterior sugiere que esta glicoproteína no sólo es producida por las células trofoblásticas, sino que puede ser sintetizada por diversas líneas celulares y actuar a través de los esteroides sexuales como un sistema de señal de tipo paracrino⁽⁹⁶⁾.

Existen reportes en los que se asocian los niveles elevados de hCG, LH y FSH con un cuadro de ginecomastia, aun-

que no es claro el mecanismo que ocasiona este crecimiento glandular. Se ha postulado que estas hormonas pueden estimular a las células de Leydig, alterando la conversión de andrógenos circulantes, con incremento subsecuente en las concentraciones de estrógenos⁽⁹⁷⁾.

Misceláneos

El potencial de las células tumorales de producir sustancias capaces de ejercer un efecto humoral sistémico en el organismo es muy amplio, los principales cuadros endocrino-metabólicos que se asocian al CP ya han sido descritos, sin embargo se mencionarán brevemente otras entidades de sobreproducción hormonal que también se vinculan con este tipo de neoplasias.

Pese a que no existan manifestaciones clínicas específicas, se han descrito alteraciones en la concentración de calcitonina en 50% de los pacientes con CCPP y en 10% de los que tienen un CP de tipo epidermoide⁽⁹⁸⁾. En individuos con carcinoma broncogénico se han encontrado niveles plasmáticos elevados de prolactina por medio de radioinmunoensayo, los cuales se vuelven indetectables tras la resección del tumor y que, aunque no se asocian a un cuadro clínico particular, pueden ocasionar una disminución en la libido en hombres y galactorrea en mujeres⁽⁹⁹⁾. Los reportes que relacionan la presencia de una malignidad a nivel pulmonar con un cuadro de acromegalia han permitido que, tras la medición del gradiente arterio-venoso de la GH en el lecho tumoral, se confirme la capacidad de ciertos tumores de sintetizar esta hormona⁽¹⁰⁰⁾. Otras alteraciones metabólicas que se han asociado al CP son la hiperamilasemia generada por la producción ectópica de amilasa⁽¹⁰¹⁾ y la hipouricemia, cuyo mecanismo etiopatogénico aún no ha sido determinado⁽¹⁰²⁾.

Síndromes paraneoplásicos hematológicos

Las alteraciones que pueden ser detectadas en una citología hemática y frotis de sangre periférica y que de esa forma indican la presencia de enfermedades neoplásicas malignas no hematológicas, son múltiples y frecuentes. Estas enfermedades tienen efecto tanto con los elementos corpusculares de la sangre como en los sistemas que se encargan de mantener la hemostasia dentro del organismo.

Anemia

La anemia asociada a CP ocurre como SP en 20% de los pacientes y generalmente tiene un curso lento y manifestaciones moderadas, rara vez la hemoglobina desciende por debajo de 7 ó 6 g/dl. Los casos de anemia grave suelen estar relacionados directamente a invasión tumoral, ya sea por-

que el tumor condiciona hemorragia aguda o crónica, o porque existe mieloptisis (invasión tumoral a nivel de la médula ósea). Como diagnósticos diferenciales es necesario considerar también las deficiencias nutricionales y los efectos del tratamiento⁽¹⁰³⁾.

La anemia como SP se caracteriza por ser normocrómica o ligeramente hipocrómica, con niveles bajos de hierro y cifras normales o ligeramente elevadas de ferritina, comportándose como la anemia causada por procesos inflamatorios crónicos. En los casos de anemia hemolítica, el curso suele ser más grave con cifras bajas de hemoglobina a las que el paciente desarrolla tolerancia. Este tipo de anemias están mediadas por respuestas autoinmunes policlonales, y son causadas ya sea por una reacción cruzada contra antígenos tumorales, o por una disfunción inmune en la cascada del complemento^(104,105).

Estudios recientes han demostrado una disminución en la vida media de los eritrocitos de los pacientes con cáncer, que está determinada por una disminución en la resistencia osmótica de la membrana, este hallazgo tiene importancia clínica porque al parecer el metabolismo del hierro se encuentra alterado en los eritrocitos senescentes⁽¹⁰⁴⁾.

El tratamiento de la anemia en pacientes con cáncer es fundamental y ante todo debe ser individualizado, es fundamental el control de la neoplasia subyacente, sin embargo hay que considerar también los efectos mielosupresivos que de manera inmediata pueden empeorar el cuadro⁽⁷⁾.

Alteraciones leucocitarias

La leucocitosis en pacientes con cáncer debe ser diferenciada de alteraciones causadas por agentes infecciosos, particularmente cuando el cuadro se acompaña de fiebre. La leucocitosis se produce por liberación de citocinas y factores estimuladores de colonias que favorecen la proliferación celular. Su presencia se ha asociado a pacientes con CP de tipo epidermoide, que muestran niveles elevados de IL-1, IL-6, TNF- α y G-CSF. La leucocitosis puede llegar a ser tan importante, que se presenta como una reacción leucemoide y puede confundirse con un proceso mieloproliferativo primario⁽¹⁰⁴⁾. Incrementos específicos, como la monocitosis o la eosinofilia se relacionan particularmente con la presencia de linfomas y leucemias, sin embargo han sido también descritos en relación a CP, aunque con baja frecuencia^(106,107).

En cuanto a la leucopenia, la mayoría de los casos se asocian a efectos secundarios del tratamiento. Sin embargo en individuos con tumores sólidos como el cáncer de pulmón, mama, colon y ovario se han encontrado anticuerpos dirigidos en contra de proteínas específicas de la membrana de los granulocitos condicionando neutropenia⁽¹⁰⁴⁾. Este tipo de alteraciones hematológicas confieren en general, un pobre pronóstico al paciente, pues lo hacen más propenso a

procesos infecciosos. La alteración de la respuesta inmune celular a nivel de linfocitos T y B, interfiere no sólo con la activación de la cascada del complemento, sino que también afecta los mecanismos humorales, rompiendo las vías reguladoras que permiten al organismo defenderse de patógenos, aumentando con ello la morbi-mortalidad⁽¹⁰⁸⁾.

Alteraciones plaquetarias

La trombocitopenia suele ser resultado de la terapia anti-neoplásica o de la infiltración tumoral de la médula ósea, sin embargo, existe un pequeño porcentaje de casos en que se presenta como un SP. El cuadro suele caracterizarse por la presencia de petequias y hemorragia espontánea o que se presenta ante estímulos leves sobre todo en piel y mucosas.

La fisiopatología de la trombocitopenia de origen paraneoplásico aparentemente se explica por la pérdida en la regulación inmune, en la que se altera la tolerancia a los elementos propios, dando como resultado un hipermetabolismo plaquetario, con incremento en su recambio y disminución de su vida media. Así mismo se ha postulado que existe una reacción cruzada en la que ciertos anticuerpos dirigidos en contra de antígenos tumorales condicionan destrucción plaquetaria a nivel esplénico^(104,109).

La trombocitosis es una alteración relativamente frecuente en pacientes con CP particularmente en el CCPP. Interleucinas como la IL-6, o compuestos como la trombopoyetina pueden ser producidas por el tumor, condicionando proliferación de megacariocitos en médula ósea, con elevaciones importantes en la cuenta plaquetaria^(107,110).

Coagulopatías

Las alteraciones en los sistemas de coagulación asociadas a cáncer abarcan cuadros desde trombosis hasta síndromes hemorragíparos; y están en relación con elevaciones en las concentraciones de ciertos factores de la coagulación, tiempos de tromboplastina reducidos o inactivos, aumento en el tiempo de protrombina y alteraciones en la concentración de ciertas enzimas fibrinolíticas⁽¹¹¹⁾.

En pacientes con adenocarcinoma pulmonar se ha descrito un cuadro en el que la tendencia a la hemorragia se explica por un cuadro de hiperfibrinogenólisis en el que los niveles de fibrinógeno y antiplasmina se encuentran francamente disminuidos⁽¹¹¹⁾. Se ha descrito la liberación de citocinas con actividad procoagulante por parte de las células tumorales y, se sabe que los tumores de tipo mucinoso liberan residuos de ácido siálico y péptidos con acción similar a la de la tromboplastina que son capaces de activar de manera local o sistémica la cascada de la coagulación^(104,112).

La coagulopatía más importante y por lo tanto más estudiada es la coagulación intravascular diseminada (CID), que

representa un estado de afección global del sistema de coagulación. Este trastorno trombohemorrágico se caracteriza por una activación anormal de la secuencia de coagulación que causa la formación de microtrombos a nivel de prácticamente la totalidad de la microcirculación del organismo. Como consecuencia de la diátesis trombótica, se presenta un cuadro de consumo de plaquetas, fibrina y factores de coagulación que de manera secundaria activan los mecanismos de fibrinólisis. La CID puede por lo tanto, manifestarse clínicamente con signos y síntomas muy diversos, ya sea relacionados con hipoxia tisular, en infartos provocados por trombos, o como una coagulopatía de consumo en la que la depleción de los elementos necesarios para la hemostasia condicionan hemorragias múltiples en distintas partes de la economía^(113,114).

Existen dos mecanismos principales que desencadenan la CID. El primero es la liberación a la circulación del factor tisular o sustancias tromboplásticas con lesión difusa de células endoteliales⁽¹¹⁴⁾; se ha establecido que el moco liberado por ciertos adenocarcinomas puede activar de manera directa al factor X (factor de Stuart), dando como resultado activación del sistema de coagulación e inhibición de su control. El otro factor desencadenante de la CID es el daño endotelial, causado principalmente por depósito de complejos antígeno-anticuerpo, que, al promover la liberación de factor tisular, favorece la agregación plaquetaria y activa la vía intrínseca de la coagulación⁽¹¹⁵⁾.

Otro SP que se presenta con relativa frecuencia en pacientes con tumores sólidos es la trombosis. Se presenta como de diversos fenómenos que causan alteraciones en los sistemas de coagulación y que generan un cuadro de hipercoagulabilidad, que en casos extremos puede conducir a una hemorragia por consumo. La trombosis venosa profunda (TVP) se asocia de manera importante a pacientes con CP y tiene relevancia clínica ya que además de que puede ser la piedra angular para iniciar la búsqueda de una malignidad, puede afectar negativamente la y puede ser causa de tromboembolismo pulmonar^(116,117). Pese a que son más frecuentes los cuadros de TVP en miembros inferiores, en un reporte reciente se ha vinculado de manera más específica un origen paraneoplásico en los cuadros que afectan primordialmente miembros superiores⁽¹¹⁸⁾.

Síndromes paraneoplásicos renales

Se presentan casi exclusivamente como un síndrome nefrótico (SN). La asociación entre un SN idiopático y una neoplasia es de aproximadamente 10%⁽¹¹⁹⁾, los tumores que se han relacionado con mayor frecuencia son CP, colon y estómago. La glomerulonefritis membranosa y la membranoproliferativa, son las más frecuentes. Las manifestaciones clínicas son las de un SN con edema periférico, hipoalbuminemia

y albuminuria. Los hallazgos histopatológicos son adelgazamiento de la membrana basal glomerular, por microscopía electrónica se encuentran depósitos subepiteliales que con estudios de inmunofluorescencia han demostrado ser inmunoglobulinas (IgG) y proteínas del sistema de complemento⁽¹²⁰⁾.

La fisiopatología del daño renal asociado a cáncer se desconoce, sin embargo se ha establecido que la acumulación de ciertos productos tumorales y el depósito de complejos inmunes inducen esclerosis y alteraciones en la permeabilidad de las membranas glomerulares⁽¹²¹⁾. Estos datos se sustentan con la identificación de antígenos tumorales que al depositarse en los glomerulos renales causan daño a la membrana basal. El mecanismo etiopatogénico de entidades como la enfermedad de depósitos de IgG monoclonal y la nefropatía de cadenas ligeras, que se han asociado a procesos mielo y linfoproliferativos, ejemplifica claramente que el depósito de paraproteínas y citocinas que actúan como factores de crecimiento pueden favorecer esclerosis glomerular y actuar como factores causales o desencadenantes del daño renal^(119,121).

Los SP comprenden gran variedad de cuadros clínicos cuyas manifestaciones pueden simular otras entidades, además de ser capaces de afectar cualquier parte de la economía, reafirmando las implicaciones sistémicas de las enfermedades malignas. El estado general de los pacientes oncológicos suele afectarse de manera importante ante la presencia de cualquiera de estos síndromes que provocan un desequilibrio en el organismo, dificultando además, el tratamiento y agregando complicaciones capaces de disminuir la supervivencia de estos pacientes.

Establecer el diagnóstico de estos síndromes es fundamental porque ante su presencia se debe iniciar una búsqueda para encontrar la neoplasia subyacente; instaurar el tratamiento de la misma e implementar diversas terapias que disminuyan la sintomatología propia del cuadro.

Muchos de los aspectos fisiopatológicos de los SP se desconocen, pero en general son resultado de la interacción entre la tríada formada por el tumor, el factor mediador y el órgano blanco; y que por tanto son reflejo de la comunicación que existe entre las células del huésped y las tumorales. Así mismo su estudio favorecerá el entendimiento de los procesos de carcinogénesis; ampliará las líneas de investigación y permitirá una integración clínica enfocada en mejorar la calidad de vida de los pacientes con cáncer.

Referencias

1. Registro Histopatológico de las neoplasias malignas en México, 1999 México: Dirección General de Epidemiología, Secretaría de Salud.
2. Samet JM. The epidemiology of lung cancer. *Chest* 1993;103 (suppl): 20S.
3. Marchioli CC, Graziano L. Paraneoplastic syndromes associated with small cell lung cancer. *Chest Surg Clin North Am* 1997;7(1):65-80.

4. Trosseau A. Phelegmasia alba dolens. In: Clinique medicale de l'Hotel-Dieu de Paris. Vol. 3. London: New Sydenham Society; 1865. pp.695-727.
5. Nathanson L, Hall CT. Paraneoplastic syndromes. *Semin Oncol* 1997;24(3):265-268.
6. Patel MA, Davila GD, Peters GS. Paraneoplastic syndromes associated with lung cancer. *Mayo Clin Proc* 1993;68:278-287.
7. De Vita VT. Cancer principles and practice of oncology. 5th ed. Philadelphia, PA, USA: JB Lippincott; 1997.
8. Andersen HA, Prakash UB. Diagnosis of symptomatic lung cancer. *Semin Respir Med* 1982;3:165-175.
9. Albertch TJ, Canada WT. Cachexia and anorexia in malignancy. *Hematol Oncol Clin North Am* 1996;10:791-800.
10. Moldawer LL, Rogy MA, Lowry SF. The role of cytokines in cancer cachexia. *J Parent Ent Nutr* 1992;16:43S-49S.
11. Puccio M, Nathanson L. The cancer cachexia syndrome. *Semin Oncol* 1997;24:266-287.
12. Cunha BA. Fever of unknown origin. *Infect Dis Pract* 1995;19:14-15.
13. Dinarello AC, Bunn AP. Fever. *Semin Oncol* 1997;24:288-298.
14. Denny-Brown D. Primary sensory neuropathy with muscular changes associated with carcinoma. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1948;11:73-87.
15. Dalmau JO, Posner JB. Paraneoplastic syndromes affecting the nervous system. *Semin Oncol* 1997;24(3):318-328.
16. Marchiolli CC, Graziano SL. Paraneoplastic syndromes associated with small cell lung cancer. *Chest Surg Clin NA* 1997;7(1):65-80.
17. Jaekle DE. Autoimmunity in paraneoplastic neurological syndromes: closer to the truth? *Ann Neurol* 1999;45(2):143-145.
18. Darnell RB. Onconeural antigens and the paraneoplastic neurologic disorders: at the intersection of cancer, immunity and the brain. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996;93:4529-4536.
19. Dropcho EJ. Neurological paraneoplastic syndromes. *J Neurol Sci* 1998;153(2):264-278.
20. Lennon VA. Paraneoplastic autoantibodies: the case for a descriptive generic nomenclature. *Neurology* 1994;44:2236-2240.
21. Lang B, Vincent A. Autoimmunity to ion-channels and other proteins in paraneoplastic disorders. *Curr Opin Immunol* 1996;8(6):865-871.
22. Dalmau JO, Posner JB. Paraneoplastic syndromes. *Arch Neurol* 1999;56:405-408.
23. Inuzuka T. Antibodies in paraneoplastic neurological syndromes. *Am J Med Sci* 2000;319:217-226.
24. Furneaux HF, Reich L, Posner JB. Autoantibody synthesis in the central nervous system of patients with paraneoplastic syndromes. *Neurology* 1990;40:1085-1091.
25. Rubin DI, Kimmel DW, Cascino TL. Outcome of peroneal neuropathies in patients with systemic malignant disease. *Cancer* 1998;83:1602-1606.
26. Amato AA, Sanelli PC, Anderson MP. Case records of the Massachusetts General Hospital. Case 38-2001. A 51-year-old woman with lung cancer and neuropsychiatric abnormalities. *N Engl J Med* 2001;345(24):1758-1765.
27. Graus F, Bonaventura Y, Uchuya M. Indolent anti-Hu associated paraneoplastic sensory neuropathy. *Neurology* 1994;44:2258-2261.
28. Hat PE, Schan F, Macsweeney E. Paraneoplastic limbic encephalitis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998;64:160.
29. Alamowitch S, Graus F, Uchuya ML. Limbic encephalitis and small cell lung cancer, clinical and immunological features. *Brain* 1997;120:923-928.
30. Dropcho JE. Antiampiphysin antibodies with small-cell lung carcinoma and paraneoplastic encephalomyelitis. *Ann Neurol* 1996;39:659-667.
31. Darnell BR. The importance of defining the paraneoplastic neurologic disorders. *N Engl J Med* 1999;340(23):1831-1833.
32. Sillevs SP, Grefkens J, de Leew B et al. Survival and outcome in 73 anti-Hu positive patients with paraneoplastic encephalomyelitis/sensory neuronopathy. *J Neurol* 2002;249(6):745-753.
33. Bachelor TT, Platten M, Hochberg FH. Immunoadsorption therapy for paraneoplastic syndromes. *J Neurooncol* 1998;40:131-136.
34. Lui S, Mezrich J, Brek J. Expressions of Purkinje cell antigens in ovarian tumor and presence of anti-Purkinje cell antibodies in the serum of patients with paraneoplastic cerebellar degeneration. *Neurology* 1995;45(S4):A228.
35. Dropcho EJ. Autoimmune central nervous system paraneoplastic disorders: mechanisms, diagnosis and therapeutic options. *Ann Neurol* 1995;37(S1):S102-S113.
36. Saunders DB. Lambert-Eaton myasthenic syndrome: clinical diagnosis, immune mediated mechanisms, and update to therapies. *Ann Neurol* 1995;37(S1):S63-S73.
37. Takamori M, Komai K, Iwasa K. Antibodies to calcium channel and synaptotagmin in Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *Am J Med Sci* 2000;319:204-208.
38. Levin KH. Paraneoplastic neuromuscular syndromes. *Neurol Clin* 1997;15:597-614.
39. Salgai R, Hedges TR, Rizk M, Reimer RH, Skarin AT. Cancer-associated retinopathy in a patient with non-small-cell lung carcinoma. *Lung Cancer* 1998;22:149-152.
40. Jacobson DM, Thirkill CE, Tipping SJ. A clinical triad to diagnose paraneoplastic retinopathy. *Ann Neurol* 1990;28:162.
41. Kashiwabara K, Nakamura H, Kishi K, et al. Cancer-associated retinopathy during treatment for small-cell lung carcinoma. *Intern Med* 1999;38:597-601.
42. Hersh B, Dalmau JO, Dangoid F. Paraneoplastic opsoclonus-myoclonus associated with anti-Hu antibody. *Neurology* 1994;44:1754-1755.
43. Sabir S, James WD, Schuchter LM. Cutaneous manifestations of cancer. *Curr Opin Oncol* 1999;11:139-144.
44. Carsons S. The Association of malignancy with rheumatic and connective tissue diseases. *Semin Oncol* 1997;24:360-372.
45. Sridhar SS, Lobo CF, Altman RD. Clubbing in lung cancer. *Chest* 1998;114:1535-1537.
46. Hojo S, Fujita J, Yamadori Y. Hepatocyte growth factor and digital clubbing. *Intern Med* 1997;36:44-46.
47. Baughman RP, Cunther KL, Buchsbaum JA, Lower EE. Prevalence of digital clubbing in bronchogenic carcinoma by a new digital index. *Clin Exp Rheumatol* 1998;16:21-26.
48. Dickinson CJ. The aetiology of clubbing and hypertrophic osteoarthropathy. *Eur J Clin Invest* 1993;23:330-338.
49. Farhey Y, Luggen M. Seropositive, symmetric polyarthritis in a patient with poorly differentiated lung carcinoma: carcinomatous polyarthritis, hypertrophic osteoarthropathy or rheumatoid arthritis? *Arthritis Care Res* 1998;11:146-149.
50. Schwartz RA. Acanthosis nigricans. *J Am Acad Dermatol* 1994;31:1-19.
51. Silvestris N, Chetta G, Sasso N, Lccarelli A, Berardi T. Mucocutaneous paraneoplastic syndromes, a clinical-pathological review. *J Exp Clin Cancer Res* 1998;17:453-464.
52. Cohen PR, Kurzrock R. Mucocutaneous paraneoplastic syndromes. *Semin Oncol* 1997;24:334-359.
53. Drago F, Parodi A. Persistent erythema multiforme: report of two new cases and review of literature. *J Am Acad Dermatol* 1995;33:366-369.
54. Lomholt H, Thertrup-Pedersen K. Paraneoplastic skin manifestations of lung cancer. *Acta Dermatol Venereol* 2000;80:200-202.
55. Maoz CR, Langevitz P, Livneh A et al. High incidence of malignancies in patients with dermatomyositis and polymyositis: an 11-year analysis. *Semin Arthritis Rheumatol* 1998;27:319-324.
56. Leandro MJ, Isenberg DA. Rheumatic diseases and malignancy is there an association? *Scand J Rheumatol* 2001;30(4):185-188.
57. Lotti TM, Comacchi C, Ghersetich Y. Cutaneous necrotizing vasculitis. Relation with systemic disease. *Adv Exp Med Biol* 1999;455:115-125.
58. Setterfield J, Shirlaw PJ, Lazarova Z, Bryant BM, Bhogal BS. Paraneoplastic cicatricial pemphigoid. *Br J Dermatol* 1999;141:127-131.
59. Keffer JH. Endocrinopathy and ectopic hormones in malignancy. *Hematol Oncol Clin North Am* 1996;10:811-823.

60. Odell WD. Endocrine/metabolic syndromes of cancer. *Semin Oncol* 1997;24:299-317.
61. Daughaday WH, Deuel TF. Tumor secretion of growth factors. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1991;20:539-547.
62. Russell PJ, O'Mara SM, Raghavan D. Ectopic hormone production by small cell undifferentiated carcinoma. *Mol Cell Endocrinol* 1990;71:1-12.
63. Barri YM, Knoche JP. Hypercalcemia and electrolyte disturbances in malignancy. *Hematol Oncol Clin North Am* 1996;10:775-790.
64. Mndy GR, Guise TA. Hypercalcemia of malignancy. *Am J Med* 1997;103:134-141.
65. Broadus AE, Mangin M, Ikeda K, Insogna KL, Weie EC, Burtis WJ. Humoral hypercalcemia of cancer: identification of a novel parathyroid hormone-like peptide. *N Engl J Med* 1988;319:556-563.
66. Stewler GJ. The physiology of parathyroid hormone-related protein. *N Engl J Med* 2000;342:177-185.
67. Bender RA, Hansen H. Hypercalcemia in bronchogenic carcinoma. *Ann Intern Med* 1974;80:295-308.
68. Nishigaki Y, Ohsaki Y, Toyoshima E, Kikuchi K. Increased serum and urinary levels of parathyroid hormone-related protein COOH terminus in non-small cell lung cancer patients. *Clin Cancer Res* 1999;5:1473-1481.
69. Wysolmerski JJ, Broadus AE. Hypercalcemia of malignancy: the central role of parathyroid hormone related protein. *Annu Rev Med* 1994;45:189-195.
70. Brown WH. A case of pluriglandular syndrome: diabetes of bearded women. *Lancet* 1928;2:1022-1023.
71. Liddle GW, Nicholson WE, Island DP. Clinical and laboratory studies of ectopic humoral syndromes. *Recent Prog Horm Res* 1969;25:283-314.
72. Stewart PM, Gibson S, Crosby SR. ACTH precursors characterize the ectopic ACTH syndrome. *Clin Endocrinol* 1994;40:199-204.
73. Amer KM, Ibrahim NB, Forrester-Wood CP, Saad RA, Scanlon M. Lung carcinoid related Cushing's syndrome: report of three cases and review of the literature. *Postgrad Med J* 2001;77(909):464-467.
74. Dall'Asta C, Santambrogio L, Castellani M, Ambrosi B. Difficulties in diagnosis and treatment of ectopic ACTH-producing tumors of the chest. *Eur J Cardiothorac Surg* 2002;21(1):149-151.
75. Lim SC, Lim HS, Tan CE, Wong ZW, Fong CM. A case report of a patient with bronchial carcinoid tumor and late presentation of Cushing's syndrome. *Ann Acad Med Singapore* 1998;27:272-276.
76. Oldfield EH. Petrosal sinus sampling with and without corticotropin releasing hormone for the differential diagnosis of Cushing's syndrome. *N Engl J Med* 1992;325:897-900.
77. Wajchenberg BL, Mendoca BB, Liberman B. Ectopic ACTH syndrome. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1995;53:139-151.
78. Delisle L, Boyer MJ, Warr D. Ectopic corticotropin syndrome and small cell carcinoma of the lung: clinical features, outcome and complications. *Arch Intern Med* 1993;153:746-752.
79. Collichio FA, Woolf PD, Brower M. Management of patients with small cell lung carcinoma and the syndrome of ectopic corticotropin secretion. *Cancer* 1994;73:1361-1367.
80. Schwartz WB, Bennett W, Curelop S. A syndrome of renal sodium loss and hyponatremia probably resulting from inappropriate accretion of antidiuretic hormone. *Am J Med* 1957;23:529-542.
81. Shumizu K, Nakano S, Nakano Y. Ectopic atrial natriuretic peptide production in small cell lung cancer with the syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion. *Cancer* 1991;68:2284-2288.
82. Gross AJ, Steinberg SM, Reilly JG. Atrial natriuretic factor and arginine vasopressin production in tumor cell lines from patients with lung cancer and their relationship to serum sodium. *Cancer Res* 1993;53:67-74.
83. Shapiro J, Richardson GE. Hyponatremia of malignancy. *Crit Rev Oncol Hematol* 1995;18:129-135.
84. Kumar S, Berl T. Sodium. *Lancet* 1998;352:220-231.
85. Hillier TA, Abbott RD, Barrett EJ. Hyponatremia: evaluating the correction factor for hyperglycemia. *Am J Med* 1999;106:399-406.
86. Grunenberger F, Bachellier P, Chenard MP et al. Hepatic and pulmonary metastases from a meningeal hemangiopericytoma and severe hypoglycemia due to abnormal secretion of insulin-like growth factor. *Cancer* 1999;85:2245-2248.
87. Phillips LS, Robertson DG. Insulin-like growth factors and non-islet cell tumor hypoglycemia. *Metabolism* 1993;42:1093-1098.
88. Pavelic K, Pavelic ZP, Cabrijan T, Karner I, Samarzija M, Stambrook P. Insulin-like growth factor family in malignant hemangiopericytomas: the expression and role of insulin-like growth factor I receptors. *J Pathol* 1999;188:69-75.
89. Stuart CA, Prince MJ, Peters EJ. Insulin receptor proliferation: a mechanism for tumor-associated hypoglycemia. *J Clin Endocrinol Metab* 1986;63:879-885.
90. Baserga R. The insulin-like growth factor I receptor: a key to tumor growth? *Cancer Res* 1995;55:249-252.
91. Teale JD, Marks V. Glucocorticoid therapy suppresses abnormal secretion of big IGF-II by non-islet cell tumors inducing hypoglycemia. *Clin Endocrinol* 1998;49:491-498.
92. Cai Q, Hodson SF, Kao PC. Brief report: inhibition of renal phosphate transport by a tumor product in a patient with oncogenic osteomalacia. *N Engl J Med* 1994;330:1679-1680.
93. Wilkins GE, Granleese S, Hegele RG. Oncogenic osteomalacia: evidence for a humoral phosphaturic factor. *J Clin Endocrinol Metab* 1995;80:1628-1634.
94. Yoshimura M. Assessment of urinary beta-core fragment of human chorionic gonadotropin as a new tumor marker of lung cancer. *Cancer* 1994;73:2745-2749.
95. Walker R, Crebbin V, Stern J. Urinary gonadotropin peptide as a marker of malignancies. *Anticancer Res* 1994;14:1703-1710.
96. Stenman UH, Alftan H, Ranta T. Serum levels of human chorionic gonadotropin in non-pregnant woman and men are modulated by gonadotropin-releasing hormone and sex steroid. *J Clin Endocrinol Metab* 1990;71:1318-1321.
97. Braunstein GD. Gynecomastia. *N Engl J Med* 1993;328:490-498.
98. Roos BA. Plasma immunoreactive calcitonin in lung cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 1980;50:659-664.
99. Ozarda AT. Prolactin-secreting tumors. *J Surg Oncol* 1983;22:9-10.
100. Melmed S. Extrapituitary acromegaly. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1991;20:507-511.
101. Galus M, Schiffman R, Olkowska D. Massive liver necrosis associated hyperamylasemia. *Liver* 1998;18:205-207.
102. Boskir A, Simsek B, Güngört A, Torun M. Ascorbic acid and uric acid in lung cancer patients. *J Clin Pharm Ther* 1999;24:43-47.
103. Frenkel EP, Bick RL, Rutherford CJ. Anemia of malignancy. *Hematol Oncol Clin North Am* 1996;10:861-873.
104. Staszewski H. Hematological paraneoplastic syndromes. *Semin Oncol* 1997;24:329-333.
105. Ulvestad E, Berentsen S, Shammass FV. Clinical immunology of agglutinin disease. *J Haematol* 1999;63:259-266.
106. Dunphy CH, Batanian JR. Biphentotypic hematological malignancy with T-lymphoid and myeloid differentiation: association with t(3;12)(p25;q24.3). Case report and review of literature. *Cancer Genet Cytogenet* 1999;114:51-57.
107. Kato N, Yasukawa K, Onozuka T, Kimura K. Paraneoplastic syndromes of leukocytosis, thrombocytosis, and hypercalcemia associated with squamous cell carcinoma. *J Dermatol* 1999;26:352-358.
108. Emmanouilides C, Glaspy J. Opportunistic infections in oncologic patients. *Hematol Oncol Clin North Am* 1996;10:841-860.
109. Gordon LI, Kwaan HC. Thrombotic microangiopathy manifesting as thrombotic thrombocytopenic purpura/hemolytic uremic syndrome in the cancer patient. *Semin Thromb Hemost* 1999;25:217-221.
110. Estrov Z, Talpaz M, Malig G. Elevated plasma thrombopoietin activity in patients with related thrombocytosis. *Am J Med* 1998;98:551-558.

111. Morrisin M. An analysis of the blood picture in 100 cases of malignancy. *J Lab Clin Med* 1932;17:1071-1078.
112. Bick RL. Alterations of hemostasis in malignancy. In: Bick RL, Bennett JM, Brynes RK (editors). *Hematology: clinical and laboratory practice*. St. Louis, MO, USA: C.V. Mosby 1993.
113. Bick RL, Strauss JF, Frenkel EP. Thrombosis and hemorrhage in oncology patients. *Hematol Oncol Clin North Am* 1996;4:875-907.
114. Bick RL. Disseminated intravascular coagulation: objective clinical and laboratory diagnosis, treatment and assessment of therapeutic response. *Semin Thromb Haemost* 1996;22:69-81.
115. Bick RL, Baker WF. Disseminated intravascular coagulation syndromes. *Hematol Pathol* 1992;6:1-13.
116. Kazmers A, Groehn H, Meeker C. Acute calf vein thrombosis: outcomes and implications. *Am Surg* 1999;65:1124-1128.
117. Monreal M, Prandoni P. Venous thromboembolism as first manifestation of cancer. *Semin Thromb Haemost* 1999;25:131-136.
118. Girolami A, Prandoni P, Bagatella P, Girolami B. Venous thromboses of upper limbs are more frequently associated with occult cancer as compared with those of lower limbs. *Blood Coagul Fibrinol* 1999;10:455-457.
119. Maesaka JK, Mittal SK, Fishbane S. Paraneoplastic syndromes of the kidney. *Semin Oncol* 1997;24:373-381.
120. Alpers C. Glomerulopathies of dysproteinemias, abnormal immunoglobulin deposition and lymphoproliferative disorders. *Curr Opin Nephrol* 1994;3:349-355.
121. Usalan C, Emri S. Membranoproliferative glomerulonephritis associated with small cell lung carcinoma. *Int Urol Nephrol* 1998;30:209-213.