

El Residente

REVISIÓN - OPINIÓN

Síndromes paraneoplásicos: revisión

Sergio Alejandro Arreola-Valdez*

RESUMEN. La incidencia del cáncer ha aumentado con el transcurso de los años, al igual que los avances científicos y tecnológicos para poder estudiarlo. Por lo anterior, se ha logrado una mejor detección y caracterización de síndromes paraneoplásicos, manifestaciones clínicas de malignidad ocasionadas por el tumor, las metástasis o el tratamiento (particularmente la inmunoterapia). En esta revisión se resaltan los síndromes más representativos de cada sistema, destacando el carcinoma pulmonar de células pequeñas y los tumores ginecológicos que se han relacionado con la gran mayoría de estos síndromes, algunos ejemplos a enfatizar son el síndrome de Lambert-Eaton, la encefalitis autoinmune y el síndrome carcinoide.

Palabras clave: Síndromes paraneoplásicos, cáncer, carcinoma pulmonar de células pequeñas, síndromes paraneoplásicos autoinmunes y neurológicos, tumores ginecológicos, inmunoterapia.

ABSTRACT. The incidence of cancer has increased over the years, as well as the scientific and technological advances to study it. Therefore, a better detection and characterization of paraneoplastic syndromes, clinical manifestations of malignancy caused by the tumor, metastasis or treatment (particularly immunotherapy) has been achieved. In this review, the most representative syndromes of each system are highlighted, specially the small cell lung cancer and gynecological tumors that has been related to the great majority of these syndromes, some examples to emphasize are the Lambert-Eaton syndrome, the autoimmune encephalitis and carcinoid syndrome.

Key words: Paraneoplastic syndromes, cancer, small cell lung cancer, autoimmune and neurological paraneoplastic syndromes, gynecological tumors, immunotherapy.

INTRODUCCIÓN

Los síndromes paraneoplásicos son manifestaciones clínicas de malignidad ocasionadas de manera indirecta por el tumor primario, metástasis o tratamiento a través de hormonas, citocinas y factores de crecimiento generados por la neoplasia o respuesta inmunita-

ria, pudiendo ser la primera manifestación clínica o un cáncer oculto.¹

De acuerdo con López-Riverol et al. únicamente el 8% de los síndromes paraneoplásicos son detectados en pacientes oncológicos a nivel mundial (2016), ya que éstos suponen un reto diagnóstico e incluso económico.

* Médico Residente de 2º año en Medicina Interna. Instituto Mexicano del Seguro Social, Servicio de Medicina Interna.

Correspondencia:

Sergio Alejandro Arreola-Valdez

Suiza Núm. 703, Col. La Luneta, CP 59680, Zamora, Michoacán. Tel: 3511232179

E-mail: se_ar_92@hotmail.com

Conflicto de intereses:

Todos los autores declaran que no existe ningún conflicto de intereses con respecto a la publicación de este artículo.

Recibido: 27 de noviembre de 2018. Aceptado con modificaciones: 9 de abril de 2019.

Este artículo puede ser consultado en versión completa en: www.medigraphic.com/elresidente

Existen diversos tipos de síndromes descritos en toda la literatura dependiendo del órgano o sistema al que se asocian, o bien por el sistema que desencadena el síndrome paraneoplásico. En esta revisión se pretende analizar los más importantes y hacer hincapié en el cáncer de pulmón (particularmente el carcinoma pulmonar de células pequeñas)⁴ y los tipos de cáncer ginecológico, debido a que son los más asociados con estos síndromes.^{2,3}

GENERALIDADES DEL CÁNCER

El origen del cáncer depende de una reprogramación del metabolismo celular y la adquisición de capacidades que se debe a mutaciones oncogénicas. Todos los tumores generan microambientes constituidos por células tumorales, células sanas adyacentes y células inmunitarias. Estas últimas tienen dos roles, pueden promover el crecimiento del tumor o matar células tumorales.

Las capacidades de las células tumorales que permiten la tumorigénesis se describen a continuación:

- 1) Señalización proliferativa sostenida a través de inhibidores del receptor factor de crecimiento epidérmico para poder activar la maquinaria intracelular de manera constante;
- 2) Evasión de supresores de crecimiento como los inhibidores de cinasa dependientes de ciclina;
- 3) Evitar destrucción inmunológica: a través de la activación de anti-CTLA-4 (un inhibidor de la activación en la sinapsis inmunológica);
- 4) Habilitar la inmortalidad replicativa por inhibidores de telomerasa;
- 5) Promover la infamación para proveer moléculas bioactivas que permiten la progresión de las otras características;
- 6) Activar la invasión y metástasis;
- 7) Inducir la angiogénesis al inhibir la señalización del factor de crecimiento endotelial vascular;
- 8) Estabilidad y mutación del genoma; al adquirir genes mutantes, las células incrementan las tasas de mutación, lo que compromete

te a los sistemas que monitorizan la integridad del genoma;

- 9) Resistencia a la muerte celular mediante la atenuación de la apoptosis;
- 10) Disregulación de la energía celular.⁴

Posteriormente, Pavlova N y Thompson C establecieron las adaptaciones metabólicas importantes sobre la progresión del cáncer, basados en la idea de que el cáncer necesita nutrientes de un microambiente frecuentemente escaso de éstos. Las alteraciones descritas fueron las siguientes: 1) disregulación en la ingesta de glucosa y aminoácidos, 2) uso de métodos oportunistas para adquirir nutrientes, 3) uso de glucólisis e intermediarios del ciclo tricarboxílico para biosíntesis y producción de NADPH, 4) demanda incrementada de nitrógeno, 5) alteraciones en la regulación del gen impulsado por metabolitos y 6) interacciones metabólicas con el microambiente.

Todas estas características pueden ser presentadas por ciertos tumores, empero, la gran mayoría de éstos expresará sólo algunas para sobrevivir.⁵

Estas características de las células tumorales permiten comprender lo amplia que es la interacción con otras células adyacentes y a distancia. Con las recientes investigaciones en la neuroinmunoendocrinología podemos comprender más sobre la patogénesis de los síndromes paraneoplásicos, ya que la interacción entre citocinas, hormonas, neurotransmisores y otros factores de señalización contribuyen a que pueda haber cambios sistémicos como en los casos de tumores ováricos o en pulmón y las grandes asociaciones con manifestaciones neurológicas, de las cuales se hablará a continuación.

Síndromes neurológicos paraneoplásicos

Descritos por Guichard y Vignon en 1949,³ se ha observado que se encuentran mediados por mecanismos inmunológicos propios del paciente con cáncer, debido a que la inmunoterapia y el tratamiento específico para el tu-

mor puede mejorar la evolución del síndrome paraneoplásico.⁶⁻⁸

La gran mayoría se desarrollan de manera aguda o subaguda, siendo los más comunes el síndrome de Lambert-Eaton con un 3.8% de incidencia y la encefalitis límbica (1.5%).⁹

El síndrome de Lambert-Eaton está asociado hasta en un 60% a cáncer, particularmente a carcinoma pulmonar de células pequeñas y se caracteriza por tener pronóstico relativamente bueno.⁹ Se expresa el anticuerpo contra el canal de potasio mediado por voltaje (anti-VGCC), siendo positivo en un 84% de las pruebas séricas y el 60-70% de origen paraneoplásico.¹⁷ Se ha descrito que las células cancerígenas pulmonares producen VGCC en su superficie y por reacción cruzada se producen autoanticuerpos que impiden la transmisión nerviosa de las neuronas autonómicas por regulación a la baja de sus receptores.¹⁰

En el caso de la encefalitis límbica debe tener los siguientes criterios: presentación subaguda (< 3 meses), anormalidades bilaterales en la secuencia T-2 atenuada de resonancia magnética, pleocitosis en líquido cerebroespinal, actividad epiléptica o de ondas lentas en lóbulos temporales en electroencefalograma y exclusión de otras posibles causas. Existen varias presentaciones.⁹

- 1) La encefalitis límbica vinculada a linfoma de Hodgkin es de curso benigno y tiene mejor respuesta a tratamiento, presenta autoanticuerpos anti-mGluR5.
- 2) Encefalitis límbica como síndrome paraneoplásico en menos de un 10%. Éste se relaciona con timoma y presenta anticuerpos anti-LGI1 (glioma inactivado rico en leucina 1).⁷ Algunas de las manifestaciones descritas son convulsiones en un 58-80%, alteraciones cognitivas en un 71% e hiponatremia en un 30-60% de los casos.¹⁰
- 3) Encefalitis límbica con anticuerpos anti-receptor- α -amino-3-OH-5-metiloxazol-4-ácido propiónico que se presenta en el 60% de los casos como paraneoplásico de cáncer pulmonar, de mama, timoma y teratoma; se caracteriza por manifestaciones psiquiátricas.

- 4) Acompañada de crisis convulsivas severas del lóbulo temporal, en ella se detectan anticuerpos anti-GAD65, se asocia con cáncer pulmonar y tímico, con mayor incidencia en varones de edad avanzada.
- 5) En la encefalitis límbica con predominio de convulsiones se encuentran anticuerpos anti-receptor de GABA, relacionados con carcinoma pulmonar de células pequeñas y cáncer pulmonar neuroendócrino.⁷

Una posible explicación a esta fisiopatología inmunológica es la expresión ectópica de proteínas neuronales, denominadas proteínas onconeuronales por el tumor y que induce la respuesta autoinmunitaria. No obstante, en otros casos son infecciones virales previas como en el 20% de las encefalitis autoinmunes que tienen el antecedente de encefalitis por virus de herpes simple,¹¹ las cuales responden a la inmunoterapia.

Respecto a los anticuerpos cuyos blancos son intraneuronales en la mayoría de los casos, se les denomina anticuerpos paraneoplásicos u onconeuronales, los cuales se detectan en suero o líquido cerebroespinal y deben ser caracterizados de acuerdo con los siguientes criterios:

- 1) Patrones reconocibles a través de inmunohistoquímica o especificidad confirmada por inmunoblot sobre proteínas recombinantes.
- 2) Número de casos reportados asociados a tumor.
- 3) Adecuada descripción del síndrome neurológico relacionado con los anticuerpos.
- 4) Identificación del anticuerpo sin ambigüedades.
- 5) La frecuencia de los anticuerpos en pacientes sin cáncer.¹⁰

La importancia de los anticuerpos onconeuronales radica en la asociación específica con algunos síndromes paraneoplásicos. Empero, es importante destacar que no se deben esperar los resultados de los anticuerpos para iniciar el tratamiento, ya que podría conducir a más complicaciones.

A continuación se describirán algunos de los anticuerpos mejor caracterizados y por tanto aceptados como apoyo diagnóstico:

1. Anti-Hu vinculada a carcinoma pulmonar de células pequeñas,⁷ se conoce también como ANNA1. Este antígeno pertenece a la familia de proteínas de unión a ARN en el núcleo de las neuronas, en carcinoma pulmonar de células pequeñas y neuroblastomas. La proteína HuD (ELAVL4) es la más inmunogénica y se ha sospechado que las alteraciones en sus genes podrían explicar el desarrollo de los tumores neuroendócrinos pulmonares.¹⁰ De acuerdo con el estudio de Pittock, su prevalencia alcanza 0.36% (2004). Se ha detectado en el contexto de encefalomielitis, neuropatía sensitiva, encefalitis límbica, degeneración cerebelar paraneoplásica, pseudo-obstrucción gastrointestinal crónica y opso-clonus mioclonus. Por estas últimas asociaciones en diferentes regiones encefálicas se le ha considerado como síndrome anti-Hu.¹²
2. Anti-Yo (PCA1) en degeneración cerebelosa asociada con tumores ginecológicos y cáncer de mama, junto con anti-Tr.¹² Sus efectos se deben a que su blanco es la célula de Purkinje.¹⁰ Su prevalencia en suero se ha descrito del 0.17%.¹³
3. Anti-NMDAR (receptor N-metil-D-aspartato) con la encefalitis autoinmunitaria, asociado a teratoma en mujeres jóvenes. Sin embargo, la negatividad de estos anticuerpos en líquido cerebroespinal no descarta el síndrome.⁷ Los datos clínicos asociados son cambios en la conducta, psicosis, alteraciones en la memoria, discinesias e inestabilidad autonómica.¹⁰
4. Anti-CRMP5: la proteína mediadora de respuesta de colapsina (CRMP5) es una proteína neuronal citoplásmica que se ha identificado en la retina y en el nervio óptico, aunque también de manera aberrante en carcinoma pulmonar de células pequeñas, lo que sugiere que una respuesta contra estas células tumorales conduce a la generación de autoanticuerpos hacia el tejido propio por reacción cruzada.¹⁰ Su prevalencia es del 0.35% en suero,¹³ mientras que en pacientes con cáncer pulmonar se encuentra en un 76%, aunque varía dependiendo las manifestaciones clínicas, ya que diversos estudios han encontrado títulos positivos en pacientes con alteraciones de la conducta en el contexto de adenocarcinoma prostático o datos de mielopatía con cáncer subyacente (principalmente carcinoma pulmonar).¹⁴
5. Anti-Ma2: se asocia con encefalitis, con afectación predominantemente en el sistema límbico supradiencefálico y ocasionalmente en cerebelo, correspondiendo a manifestaciones paraneoplásicas en un 90% de los casos, relacionadas con cáncer testicular de células germinales en un 53% y algunos tipos de cáncer pulmonar. Los pacientes con estos anticuerpos presentaban somnolencia (32%), narcolepsia y paresia de la mirada vertical (31%).¹⁵
6. Anti-VGCC: es otro anticuerpo bien caracterizado, pero a diferencia de los anteriores su blanco no es intracelular y es específico para el síndrome de Lambert-Eaton. No obstante, también se ha detectado en pacientes con degeneración cerebelosa particularmente los anticuerpos tipo P/Q que son suficientes para inhibir la función neuronal y transmisión sináptica, provocando ataxia cerebelosa.¹⁶
7. Anti-GABA: este otro anticuerpo tiene como blanco un receptor extracelular. Se describieron al no encontrar anticuerpos onconeurales positivos en pacientes con encefalitis límbica asociada con cáncer pulmonar y actualmente son los más comunes en estos casos, detectados principalmente en líquido cerebroespinal.¹⁰ Se ha vinculado también con timoma cercano al 30% de los casos.⁷

Síndromes cutáneos paraneoplásicos

En las manifestaciones más frecuentes y de fácil detección se encuentra la *acantosis nigricans*, caracterizada por placas hiperpigmentadas de textura y apariencia aterciopelada en zonas de fricción. Su asociación con el cáncer ronda alrededor del 50% de los casos en personas de la quinta década de la vida¹⁷ y generalmente aparece previo a la detección del cáncer. En algunos tumores como los adenocarcinomas (principalmente los gástricos) y en algunos casos re-

portados de carcinoma de cérvix, endometrio y ovario se incrementan los niveles del factor de crecimiento epidérmico y el factor transformante alfa, los cuales se unen a los receptores del factor de crecimiento epidérmico e incrementan la proliferación celular.¹⁸

Otro caso es el pioderma gangrenoso por disregulación de neutrófilos, aumento de los marcadores inflamatorios y autoinmunidad, se caracteriza por la aparición de lesiones violáceas papulares sin bordes bien delimitados, muy dolorosas alrededor de sitios estoma.

Existe un tipo de síndrome particularmente grave, conocido como síndrome multiorgánico autoinmune paraneoplásico (PAMS por sus siglas en inglés), ya que puede conducir a falla respiratoria progresiva secundaria a bronquiolitis obliterante y es considerado como indicador de muy mal pronóstico en pacientes con enfermedad de Castleman (asociada en un 18.4%). Respecto a esto último, estas dos enfermedades se relacionan con el HLA DRB1*03 y HLA-Cw*14; no obstante, así como ocurre en casos de malignidad, la resección del tumor o tratamiento específico de la enfermedad o neoplasia linfoproliferativa no es suficiente para controlar el desarrollo del PAMS.¹

El PAMS se asocia en un 84% a trastornos hematológicos, de los cuales está en primer lugar el linfoma no Hodgkin en un 38.6%, seguido de leucemia linfocítica crónica con 18.4%. El resto de los casos se vincula con sarcomas. Suele presentarse con lesiones orales erosivas, eritema de mucosa y extenderse a tracto digestivo así como ojos y genitales, las cuales también se asocian comúnmente a lesiones acrales similares a eritema multiforme. Por tanto, al simular un eritema multiforme, también se debe realizar diagnóstico diferencial con liquen plano, enfermedad contra huésped y penfigoide bulloso.¹⁹

Otro tipo de manifestación es el síndrome de Vohwinkel, una dermatosis también conocida como queratoderma palmoplantar, que se ha vinculado a mieloma, carcinoma gástrico, cáncer esofágico, pulmonar y vesical.²⁰

Su fisiopatología se explica en la mutación del gen LOR de la proteína locrina que envuel-

ve las células del estrato córneo, pero al distorsionarse ocurre pérdida del agua transepidérmica, conllevando a ictiosis.¹⁴ Clínicamente se observan lesiones hiperqueratósicas en palmas y plantas con patrón de panal de abejas o en nudillos en forma de estrella de mar, también puede haber placas en extremidades y característicamente se presentan bandas de constricción fibrosa en los dedos, denominadas *pseudoainhum*. Es más común en hombres y el manejo se basa en retinoides, corticosteroides y queratolíticos tópicos, así como isotretinoína oral.¹⁷

Síndromes endocrinológicos paraneoplásicos

El síndrome de Cushing es uno de los más comunes y se asocia con carcinoma de pulmón de células pequeñas, carcinoma pancreático y tumores neurales como es el caso del feocromocitoma, carcinoma medular de tiroides y carcinoide tímico.²¹ Su mecanismo depende de sustancias similares a ACTH (hormona adreno-corticotropa).¹⁷

Otro síndrome frecuente es la hipercalcemia paraneoplásica. Ésta se ha vinculado con carcinoma de mama, carcinoma de ovario de células pequeñas, carcinoma renal, leucemia o linfoma de células T en el adulto y en el carcinoma pulmonar de células pequeñas.¹⁷ Su presentación se explica por la secreción de una proteína relacionada con la hormona paratiroidea y una proteína similar a PTH que impiden la excreción renal de calcio y activan la resorción ósea, lo que incrementa los niveles de calcio sérico.¹⁸

El hiperaldosteronismo y el síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética (con retención excesiva de agua e hiponatremia hipoosmolar) también pueden presentarse en casos de linfoma no Hodgkin y carcinoma pulmonar de células pequeñas. Es importante recordar que el manejo de la hiponatremia en el caso de exceso de ADH debe ser lento para evitar mielinólisis pontina central.¹⁷

De manera aislada se han descrito casos de hipoglucemia secundarios a insuficiencia hepática, secreción de insulina o sustancias simila-

res, o por la demanda metabólica del tumor.²² La secreción de IGF-II (factor de crecimiento similar a insulina tipo II) se relaciona con varios tumores ginecológicos, la mayoría ováricos tipo carcinoide.¹⁸ Recientemente Dilenno N y cols. describieron un caso de hipoglucemia en un paciente con carcinoma renal (2018), el diagnóstico es complicado y se deben descartar otras causas como insulinomas o glucagonomas.

Un síndrome muy particular es el síndrome carcinoide, originado por células del sistema neuroendocrino que producen sustancias bioactivas, por ejemplo, la serotonina (la más frecuente), histamina, dopamina, sustancia P, ACTH y calcitriol que conducen a la excitación de músculo liso, agregación plaquetaria, vasoconstricción o vasodilatación.²³ Suele ocurrir en una tercera parte de las pacientes con tumores ováricos carcinoides con histología insular o por metástasis carcinoides a ovario.¹⁸

Síndromes hematológicos o vasculares paraneoplásicos

La trombocitopenia es otro de los datos paraneoplásicos, su etiología es multifactorial, siendo la quimioterapia sistémica la principal,²⁴ aunque puede ocurrir en el contexto de coagulación intravascular diseminada secundaria a productos que activan la cascada de coagulación y por tanto se genera trombocitopenia por consumo. Alcanza una prevalencia del 77.6% en pacientes con leucemia aguda promielocítica e incluso se reportan tasas del 100% en pacientes con leucemia aguda,²⁴ el 20% de los pacientes con adenocarcinoma metastásica y enfermedades linfoproliferativas, y hasta el 7% en tumores sólidos como el carcinoma de próstata.²⁵

El síndrome o fenómeno de Trousseau se caracteriza por trombosis venosa secundaria a los productos tumorales que activan la cascada de coagulación en los casos de carcinoma pancreático y carcinoma broncogénico.¹⁷

Incluimos aquí el síndrome de lisis tumoral, ya que se manifiesta ante la liberación masiva y súbita de los contenidos celulares hacia el torrente sanguíneo debido a la lisis de células

tumorales, lo que condiciona alteraciones electrolíticas como hiperkalemia, hiperfosfatemia, hipocalcemia e hiperuricemia, lo que puede ser mortal.²⁶ A diferencia de casi todos los síndromes mencionados, éste suele ocurrir posterior al tratamiento citotóxico o radioterapia, aunque también se han descrito casos espontáneos, particularmente en tumores de gran tamaño con alta replicación como el linfoma de Burkitt. Además de este último, el síndrome de lisis tumoral se asocia a linfoma no Hodgkin, leucemia mieloide aguda, leucemia promielocítica, leucemia mieloide crónica y mieloma múltiple.²⁷

Por otra parte, existen casos de eritrocitosis relacionada con tumores renales (hasta en un 50%), con tumor ovárico tipo quiste dermoide, tumor de células esteroideas, leiomioma uterino y tumor trofoblástico.²³ Los mecanismos involucrados incluyen la producción de eritropoyetina. Contrario a este síndrome, de manera aislada se ha descrito aplasia de células rojas, asociada a neoplasias tímicas, aunque no se conoce con exactitud la etiología.¹⁷

Cáncer pulmonar

De acuerdo con el Instituto Nacional de Cancerología y diferentes estudios epidemiológicos a nivel mundial, sabemos que el cáncer de pulmón corresponde a la primera causa de cáncer. En México se estima que corresponde al 12.7% y de esta etiología, el 76% corresponde a cáncer de pulmón de células no pequeñas, principalmente el adenocarcinoma.²⁸ Cabe mencionar que el carcinoma celular de células pequeñas es el más asociado con síndromes paraneoplásicos (38.4% de los casos de síndromes neurológicos).⁹

Asimismo, el desarrollo de nuevas inmunoterapias ha conducido a la aparición de síndromes paraneoplásicos o complicaciones dependientes de mecanismos autoinmunes, particularmente renales, hematológicos, cutáneos, vasculares y neurológicos.⁹

En el *cuadro 1* se registran los síndromes que se han asociado con cáncer pulmonar.

Aunque el síndrome de Pancoast no se considera como paraneoplásico, ya que su etiología

Cuadro I. Síndromes paraneoplásicos asociados con cáncer pulmonar.

<ul style="list-style-type: none"> • Encefalitis autoinmune • Encefalitis límbica • Síndrome de Lambert-Eaton • Síndrome anti-Hu • Neuropatía sensitiva • Degeneración cerebelosa • Seudoobstrucción gastrointestinal crónica 	<ul style="list-style-type: none"> • Síndrome de Pancoast • Síndrome de Cushing • Hiperaldosteronismo • Hipercalcemia • Síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética • Fenómeno de Trousseau 	<ul style="list-style-type: none"> • Osteoartropatía hipertrófica pulmonar • Síndrome de Vohwinkel • <i>Acantosis nigricans</i> • Dermatomiositis • Síndrome carcinoide (tumores neuroendocrinos)
----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

es por un mecanismo compresivo o invasivo, aquí lo mencionamos porque no debemos olvidar su importante asociación con el carcinoma escamoso, adenocarcinoma pulmonar y carcinoma de células gigantes. Al ser de etiología física, este síndrome depende de la localización del tumor y las manifestaciones incluyen síndrome de Horner (ptosis palpebral, miosis, enoftalmos, anhidrosis facial, ipsilaterales al tumor), dolor en el hombro, debilidad y atrofia de los músculos del miembro superior.²⁹

Tipos de cáncer ginecológico

En revisiones europeas sobre epidemiología se ha descrito que alrededor del 10.5% de los casos de cáncer de mama se asocian con manifestaciones neurológicas⁹ y particularmente en el caso de las neoplasias ováricas, el 80% de los síntomas neurológicos ocurren semanas o meses antes de la detección de la neoplasia.³⁰ Resulta destacable mencionar que aproximadamente el 50% de las defunciones ocurren a causa de estos síntomas.³¹

Se ha sospechado que estos síndromes son secundarios a metástasis, trastornos metabólicos o vasculares, neurotoxicidad e infecciones que condicionan daño funcional o estructural, un ejemplo es la degeneración cerebelar subaguda manifestada con marcha atáxica, ataxia troncal, disartria y nistagmo secundarias a la pérdida de células de Purkinje por anticuerpos (anti-Yo es el más asociado). Algunos otros son la encefalitis límbica, encefalitis anti-NMDAR, síndrome *opsoclonus-*

mioclonus, neuropatía sensorial paraneoplásica subaguda, síndrome de Lambert-Eaton (asociado con cáncer en más del 50% de los pacientes) y *miastenia gravis*.¹⁸

El 10% de los casos de *miastenia gravis* es paraneoplásico y a diferencia del que no está asociado, la positividad de los anticuerpos anti-acetilcolina no permite caracterizar a este síndrome.³⁰ Por otra parte, la resección del tumor es el mejor método para controlar las manifestaciones y, especialmente en la *miastenia gravis* en el contexto de cáncer ovárico, la ciclofosfamida es el tratamiento de elección por su mecanismo de citotóxico inmunosupresor.

Oftalmológicamente, se ha descrito la retinopatía asociada con cáncer caracterizado por degeneración retiniana con alteraciones del epitelio pigmentario y atenuación de vasos retinianos por pérdida de fotorreceptores ante la presencia de autoanticuerpos contra proteínas retinianas (como el anti-recoverina). Otros síndromes paraneoplásicos son muy raros, pero se han descrito la proliferación melanocítica uveal bilateral difusa, la neuropatía óptica paraneoplásica y la neuromielitis óptica.

Dermatológicamente reconocemos en la actualidad la dermatomiositis del adulto en el 25% asociada con casos de malignidad principalmente a cáncer de ovario, cervix y de mama, característicamente las vesículas cutáneas son un factor de riesgo muy alto, por lo que se requiere seguimiento con ultrasonido transvaginal y CA125 sérico cada seis meses por dos años, debido a que la actividad de la dermato-

miositis se relaciona con la evolución del tumor. Otros síndromes cutáneos son: la fascitis plantar, isquemia digital, amiloidosis, pénfigo paraneoplásico y *acantosis nigricans* rápidamente progresiva (probablemente secundaria a sustancias estimulantes de queratinocitos y de fibroblastos).

Así como en otros tipos de cáncer, también puede presentarse hipercalcemia, osteomalacia, hipertiroidismo, hipo o hiperglucemia, síndrome de Cushing, síndrome carcinoide y el síndrome de Zollinger-Ellison. Por otra parte, la trombocitosis/trombocitopenia, la neutrofilia, la anemia hemolítica e incluso la pancitopenia pueden presentarse en casos de leiomioma mixoide y adenocarcinoma ovárico y en la gran mayoría responder a corticosteroides.

Quizá uno de los síndromes más conocidos es el síndrome de Demons-Meigs que ocurre en el contexto del fibroma benigno o tumor ovárico similar a fibroma, acompañado de ascitis y derrame pleural; debemos diferenciarlo del pseudosíndrome de Meigs (o síndrome Tjalma) que presenta ascitis, derrame pleural, lupus eritematoso sistémico y CA 125 elevado.¹⁸

Las dos caras del tratamiento contra el cáncer y su relación con síndromes paraneoplásicos

Como se ha descrito en párrafos anteriores, la eliminación del tumor y la inmunoterapia temprana mejoran la evolución y pronóstico de los pacientes con síndromes paraneoplásicos, aunque aún no existen estudios con la suficiente evidencia para recomendar terapéuticas específicas en estas enfermedades.

Se argumenta que la respuesta al tratamiento depende de la severidad y del tiempo de evolución de la enfermedad, lo cual puede verse afectado por la gran gama de diagnósticos diferenciales que se deben considerar. Gomes Ferreira M et al. describieron un caso de encefalitis autoinmune asociada con teratoma cístico maduro, al que inicialmente se trató como una encefalitis infecciosa; sin embargo, al presentar deterioro neurológico se solicitaron estudios de

imagen, PCR para virus y tuberculosis, anticuerpos antineuronales, resultando negativos, por lo que iniciaron manejo con metilprednisolona y rituximab sospechando de etiología autoinmune; continuaron con la realización de ultrasonido pélvico donde encontraron una masa dependiente de anexo izquierdo y por laparotomía y análisis patológico se confirmó el diagnóstico de teratoma en conjunto con títulos elevados para anti-NMDAR en menos de dos semanas (2018). En el postoperatorio la paciente presentó mejoría clínica, aunque el tratamiento con anticuerpos monoclonales se interrumpió por datos de infección e iniciaron plasmaféresis y posteriormente con rituximab. Se dio tratamiento de soporte y a los cinco meses hubo descenso de los anticuerpos; la paciente se dio de alta con leves alteraciones en la marcha y disartria.³²

Sánchez-Pérez, S et al. describen el caso de un paciente con timoma irreseccable avanzado con lesiones queratósicas papulares múltiples en tronco y extremidades, así como lesiones hiperpigmentadas peribucles, erosiones reticuladas en mucosa oral de dos semanas de evolución, por lo que se realizó biopsia de las lesiones siendo compatibles con liquen plano erosivo con linfocitos intraepidérmicos, predominantemente, CD4+ y sospecharon de TAMA (por sus siglas en inglés de *Thymoma-Associated Multiorgan Autoimmunity*), un síndrome generado por células T defectuosas secundarias a falla en la selección negativa en timo como mecanismo de tolerancia inmunológica. Iniciaron tratamiento con prednisona oral y tacrolimus tópico. La evolución fue favorable y como sorpresa detectaron disminución de la masa tumoral ante prednisona como monoterapia (2018).

En los dos casos el control del tumor y del síndrome paraneoplásico dependió claramente del manejo quirúrgico (resección del tumor) o tratamiento médico adyuvante con corticosteroides. Como se mencionó en el apartado de generalidades de cáncer, los tumores dependen de un afluente inflamatorio que provea moléculas bioactivas que contribuyan al desarrollo

tumoral, si se retira el estímulo, es decir, el microambiente del tumor o bien si utilizamos inhibidores de los mecanismos inflamatorios a través de corticoesteroides, las manifestaciones del síndrome paraneoplásico pueden controlarse o desaparecer.

Relativamente controversial a lo anterior, también se han reportado casos en los que los tratamientos contribuyen a la aparición de los síndromes paraneoplásicos, como describen Ruelle L et al. 2017, secundaria a mecanismos autoinmunes. Un ejemplo de esto fue reportado por Murphy Neal y cols. al describir cáncer prostático neuroendocrino emergente a tratamiento, más frecuentemente debido a terapia antihormonal de segunda generación y de acuerdo con ellos se han documentado tan sólo otros 30 casos, principalmente con adenocarcinoma prostático con un mal pronóstico a un año. El paciente tenía diagnóstico de cáncer prostático Gleason 8 y al iniciar el tratamiento hormonal presentó resistencia a la terapia dirigida al receptor de andrógenos, elevación progresiva de antígeno prostático específico, ausencia de metástasis visceral y síndrome de Cushing paraneoplásico, por lo que se diagnosticó cáncer prostático resistente a castración metastásica. Los autores recomiendan terapias blanco para estos pacientes como AURKA (Aurora cinasa A) y EZH2 (histona metiltransferasa).³³

CONCLUSIONES

Los síndromes paraneoplásicos son entidades clínicas que podemos apreciar antes, durante o después de la detección del cáncer. Sin duda alguna, la detección de éstos irá en incremento, paralelo al aumento de la incidencia de cáncer en general, especialmente el cáncer pulmonar y los tumores ginecológicos. Muchos son los mecanismos que se han dilucidado, recientemente la autoinmunidad, en particular en síndromes neurológicos, ofrece una explicación más amplia por efectos de reacción cruzada de los antígenos propios con los expresados por el tumor, lo que depende del microambiente tumoral (citocinas, células del sistema inmunológico, anticuerpos, factores de crecimiento o estimulantes). Otras moléculas favorecedoras son las hormonas como podemos reconocer en la fisiopatología del síndrome de Cushing y la hipercalcemia de origen paraneoplásico.

Algo importante a reconocer es el papel de la terapia actual contra el cáncer en la resolución o la aparición de los síndromes paraneoplásicos, por lo que se debe tener especial cuidado al elegir el tratamiento y vigilar la evolución del paciente, pues la inmunoterapia se ha vinculado con síndromes neurológicos autoinmunes; y por el contrario, la inmunosupresión ha mejorado el pronóstico de muchos casos, pero previniendo las posibles complicaciones como infecciones.

BIBLIOGRAFÍA

1. Amber KT, Valdebran M, Grando SA. Paraneoplastic autoimmune multiorgan syndrome (PAMS): Beyond the single phenotype of paraneoplastic pemphigus. *Autoimmun Rev.* 2018; 17 (10): 1002-1010.
2. Ashour AA, Verschraegen CF, Kudelka AP, Kavanagh JJ. Paraneoplastic syndromes of gynecologic neoplasms. *J Clin Oncol.* 1997; 15 (3): 1272-1282.
3. López-Riverol O, Camacho-Limas CP, Gerson-Cwilich R. Síndromes paraneoplásicos. Diagnóstico y tratamiento. *Rev Hosp Jua Mex.* 2016; 83 (1-2): 31-40.
4. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell.* 2011; 144 (5): 646-674.
5. Pavlova NN, Thompson CB. The emerging hallmarks of cancer metabolism. *Cell Metab.* 2016; 23 (1): 27-47.
6. Martin-Moutot N, de Haro L, Seagar M. Dosage and specificity of anti-calcium channel antibodies in Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *Rev Neurol (Paris).* 2004; 160 (5 Pt 2): S28-S34.
7. Rosenfeld MR, Dalmau J. Paraneoplastic neurologic syndromes. *Neurol Clin.* 2018; 36 (3): 675-685.
8. 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.
9. 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.

10. 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.
11. Armangue T, Leypoldt F, Málaga I, Raspall-Chaure M, Martí I, Nichter C et al. Herpes simplex virus encephalitis is a trigger of brain autoimmunity. *Ann Neurol*. 2014; 75 (2): 317-3123.
12. Pujol JL, Di Mercurio JP, Carlander B. Anti-Hu antibodies: a remarkable immunological phenotype for several paraneoplastic syndromes. *Rev Mal Respir*. 2013; 30 (7): 521-523.
13. Pittock SJ, Kryzer TJ, Lennon VA. Paraneoplastic antibodies coexist and predict cancer, not neurological syndrome. *Ann Neurol*. 2004; 56 (5): 715-719.
14. Saleh, D, Tanner LS. Vohwinkel syndrome. In: Abai B, Abu-Gosh A, Acharya AB, Acharya U, Adigun R, Aeby TC et al, editors. *Stat pearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2018.
15. Dalmau J, Graus F, Villarejo A, Posner JB, Blumenthal D, Thiessen B et al. Clinical analysis of anti-Ma2-associated encephalitis. *Brain*. 2004; 127 (Pt 8): 1831-1844.
16. Liao YJ, Safa P, Chen YR, Sobel RA, Boyden ES, Tsien RW. Anti-Ca²⁺ channel antibody attenuates Ca²⁺ currents and mimics cerebellar ataxia *in vivo*. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2008; 105 (7): 2705-2710.
17. Kumar V, Abbas A, Aster J. Robbins & Cotran pathologic basis of disease. 9th edition. Canada: Elsevier Saunders; 2015.
18. Viau M, Renaud MC, Grégoire J, Sebastianelli A, Plante M. Paraneoplastic syndromes associated with gynecological cancers: A systematic review. *Gynecol Oncol*. 2017; 146 (3): 661-671.
19. Wang M, Wang X, Chen T, Zhao J, Peng Y, Chen X et al. Erosive oral lichen planus as a sign of paraneoplastic pemphigus. *J Dermatol*. 2016; 43 (8): 983.
20. Kallini JR, Sadeghani K, Khachemoune A. Paraneoplastic palmoplantar keratoderma secondary to metastatic uterine adenocarcinoma. *Cutis*. 2017; 99 (3): E32-E35.
21. Martín-Jiménez ML, Palacios-García N, Salas-Antón C, Armengod-Grao L, Aller-Pardo J. Feocromocitoma productor de corticotropina. *Endocrinol Nutr*. 2013; 60: 418-420.
22. DiIenno N, Han E, Maitland C, Kansara V. Hypoglycemia in renal cell carcinoma: a rare paraneoplastic syndrome. *Urology*. 2019; 124: 10-13.
23. van der Lely AJ, de Herder WW. Carcinoid syndrome: diagnosis and medical management. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2005; 49 (5): 850-860.
24. Liebman HA. Thrombocytopenia in cancer patients. *Thromb Res*. 2014; 133 Suppl 2: S63-S69.
25. Chang H, Kuo MC, Shih LY, Dunn P, Wang PN, Wu JH et al. Clinical bleeding events and laboratory coagulation profiles in acute promyelocytic leukemia. *Eur J Haematol*. 2012; 88 (4): 321-328.
26. Wilson FP, Berns JS. Tumor lysis syndrome: new challenges and recent advances. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2014; 21 (1): 18-26.
27. Delgado MD, Cestari JJ, Lestón-Tauret AH, Alemano G. Síndrome de lisis tumoral. Revisión bibliográfica a 90 años de su descripción. *Rev Nefrol Dial Traspl*. 2018; 38 (2): 148-159.
28. Instituto Nacional de Cancerología. Datos epidemiológicos del cáncer de pulmón. [Acceso 01 de noviembre de 2018]. Obtenido de: <http://cancerdepulmon.com.mx/#datos-epidemiol%C3%B3gicos>
29. Villalobos-Mora C, Mora-Hernández GA. Tumor de Pancoast. *Rev Med Cos Cen*. 2015; 72 (614): 153-157.
30. Simonsen M, Miyabe MM, Ouki HT, Galvão ACR, Leite D, Murayama BAR et al. Myasthenia as a paraneoplastic manifestation of ovarian Cancer. *Gynecol Oncol Rep*. 2018; 25: 35-36.
31. Zaborowski MP, Spaczynski M, Nowak-Markwitz E, Michalak S. Paraneoplastic neurological syndromes associated with ovarian tumors. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2015; 141 (1): 99-108.
32. Gomes-Ferreira M, Lapresa-Alcalde V, García-Sánchez MH, Hernández-Hernández L, Doyague-Sánchez MJ. Successful treatment of anti-NMDA receptor encephalitis with early teratoma removal and plasmapheresis: A case report. *Medicine (Baltimore)*. 2018; 97 (31): e11325.
33. Murphy N, Shen J, Shih A, Liew A, Khalili H, Yaskiv O et al. Paraneoplastic syndrome secondary to treatment emergent neuroendocrine tumor in metastatic castration-resistant prostate cancer: a unique case. *Clin Genitourin Cancer*. 2019; 17 (1): e56-e60.