

ARCHIVO HISTÓRICO



El presente artículo corresponde a un archivo originalmente publicado en el **Boletín de la Escuela de Medicina**, actualmente incluido en el historial de **Ars Medica Revista de ciencias médicas**. El contenido del presente artículo, no necesariamente representa la actual línea editorial. Para mayor información visitar el siguiente

vínculo: <http://www.arsmedica.cl/index.php/MED/about/submissions#authorGuidelines>

Síndromes paraneoplásicos

*A. León R.

INTRODUCCION

Existen numerosas alteraciones fisiológicas que acompañan al cáncer, y que no son resultado directo del crecimiento neoplásico. Tales manifestaciones sistémicas indirectas se denominan síndromes paraneoplásicos e incluyen problemas frecuentes en los pacientes con cáncer, como fiebre, anorexia, baja de peso y anemia.

Se estima que más de 3/4 de todos los pacientes de cáncer presenta algún síntoma o signo paraneoplásico durante la evolución de su enfermedad. Algunos pacientes pueden ser asintomáticos y el trastorno puede demostrarse sólo por medio de pruebas de laboratorio. En otros casos, por el contrario, las manifestaciones indirectas del tumor pueden ser más serias que el tumor mismo, y aun amenazar la vida del paciente.

Muchos de los efectos sistémicos del cáncer se deben a la producción anormal por el tumor de sustancias fisiológicamente activas como péptidos, hormonas, prostaglandinas y antígenos. La producción de algunas de estas sustancias puede tener una explicación genética. Debido a que todas las células del cuerpo descienden de un mismo óvulo fertilizado, cada

célula tiene el mismo material genético. En el proceso de diferenciación, sin embargo, las células se hacen altamente especializadas y la mayor parte de las funciones se reprime. Durante la transformación neoplásica, la represión de algunas funciones específicas desaparece, dando por resultado la secreción descontrolada de productos celulares normales, lo que se manifiesta en trastornos fisiológicos. En efecto, parece ser que la des-represión genética es mucho más común en la enfermedad maligna, que lo que se pensaba.

La manera más efectiva de tratar los problemas sistémicos causados por sustancias ectópicas y otros mecanismos, sería tratar el cáncer mismo. Sin embargo, si el tumor maligno no puede tratarse directamente y sus efectos indirectos hacen peligrar la condición general del paciente o su sobrevida, el médico debe manejar el problema por medio de las medidas específicas o el tratamiento sintomático.

En el presente artículo se revisan algunos de los síndromes paraneoplásicos más frecuentes, pudiendo existir otros, y en la idea que irán apareciendo algunos nuevos.

ETIOLOGIA

Los síndromes paraneoplásicos pueden originarse de los siguientes modos: Sustancias biológicamente activas producidas por el tumor, como proteínas, o polipéptidos, incluyendo hormonas peptídicas, sus precursores, pros-

*Departamento Hematología y Oncología, Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile.

taglandinas, proteínas fetales, como antígeno carcinoembrionario y alfafetoproteína, otras proteínas, como inmunoglobulinas y enzimas producidas y liberadas por los tumores.

Autoinmunidad o producción de complejos inmunes y supresión inmune.

Producción de "receptor ectópico" o bloqueo competitivo de la acción hormonal normal por hormonas biológicamente inactivas producidas por el tumor.

"Contacto prohibido" en el cual hay liberación de enzimas (por ejemplo, fosfatasa alcalina placentaria) u otros productos que normalmente no circulan, que ocurre por vasculatura tumoral anormal o ruptura de la membrana basal, permitiendo la ocurrencia de reacciones antigénicas, inapropiada iniciación de funciones fisiológicas normales y otras manifestaciones tóxicas.

Causas desconocidas.

DIAGNOSTICO DIFERENCIAL

Los síndromes paraneoplásicos deben distinguirse de:

Invasión directa por el tumor primario o sus metástasis.

Obstrucción causada por el tumor o productos tumorales.

Anormalidades vasculares.

Infecciones.

Alteraciones de líquidos y electrolitos.

Toxicidad del tratamiento antineoplásico, incluyendo quimioterapia, radioterapia, inmunoterapia y antibioterapia.

ALTERACIONES GENERALES

Fiebre

Ocurre frecuentemente en pacientes con cáncer, y generalmente es causada por infección, pero puede ocurrir en ausencia de ésta. Se define la fiebre paraneoplásica, como la fiebre inexplicada que coincide con el crecimiento tumoral, desaparece rápidamente al reseca o controlar el tumor, y reaparece con el crecimiento del tumor.

La fiebre se asocia con ciertos tumores malignos específicos. Es frecuente en la enfermedad de Hodgkin, pero también ocurre con menos

frecuencia en los otros linfomas, el sarcoma de Ewing y el hipernefrona localizado. Puede presentarse, sin embargo, en cualquier tumor maligno, especialmente si ha dado metástasis hepáticas. Los mecanismos que se postulan para explicar la fiebre incluyen la necrosis tumoral, inflamación, liberación de toxinas y la producción de pirógenos endógenos.

Anorexia y pérdida de peso

La anorexia, pérdida de peso y alteraciones del gusto se ven frecuentemente en los pacientes con cáncer. Un tercio o más de los pacientes con cáncer está en balance nitrogenado negativo, pero puede estar en balance positivo y aún mantener un déficit calórico. Este síndrome no guarda relación con la masa tumoral, tipo de tumor o sitio de ubicación del tumor. Las alteraciones pueden ser consecuencia directa del tumor mismo o pueden ocurrir a causa del impacto psicológico del cáncer, y pueden aparecer como síntomas precoces de la enfermedad o ante la presencia de tumor masivo.

Otras causas demostradas de anorexia y baja de peso, son la producción de péptidos anorexígenos, balance nitrogenado negativo (debido a aminoácidos tumorales no reutilizados), desacople de la fosforilación oxidativa y falla en la tolerancia a la glucosa (ver capítulo Nutrición y cáncer).

Acidosis láctica

La acidosis láctica grave o fatal se ha diagnosticado más frecuentemente en pacientes con cáncer avanzado. El exceso de ácido láctico generalmente ocurre en aquellos casos en que las células tumorales proliferan rápidamente, como la leucemia aguda o los linfomas indiferenciados.

Debe plantearse el diagnóstico de acidosis láctica en los pacientes que tienen estas enfermedades y que presentan acidosis metabólica grave inexplicable, ya que el balance ácido-base puede restablecerse con la administración de líquidos y electrolitos. Esto es especialmente importante porque los tumores que causan acidosis láctica son a menudo los más sensibles a la quimioterapia y se puede lograr la curación si la acidosis láctica se diagnostica y se trata.

TRASTORNOS DE LA FUNCION DE LA MEDULA OSEA

Anemia

Es frecuente en el paciente de cáncer, que se le produzca anemia por varios mecanismos diferentes. Las causas principales son la pérdida de sangre debida a los efectos directos del tumor (ulceración del tubo digestivo con hemorragia), o invasión de la médula ósea por tumor. Los tratamientos mielosupresivos, también producen anemia. Además, la anemia de las neoplasias malignas, puede deberse a uno o más de los siguientes mecanismos: metabolismo anormal del hierro, lo que causa bajo hierro sérico, baja de la capacidad sérica de unión al hierro y atrapamiento de hierro en el hígado; acortamiento del tiempo de sobrevivencia del eritrocito, eritropoyesis inefectiva, hiperesplenismo, hemólisis autoinmune, destrucción microangiopática de los eritrocitos, deficiencia nutricional, incluyendo deficiencia vitamínica, y ejemplos raros de aplasia aislada de la serie roja, como se ve en el timoma.

Eritrocitosis

El aumento de la masa de eritrocitos, no secundario a hipoxemia ni asociado a una pamielopatía primaria como la policitemia vera puede deberse a la presencia de cantidades aumentadas de eritropoyetina o sustancia similar, producida por tumores renales (especialmente hipernefromas), hepatomas, hemangiomas cerebelares o tumores uterinos. En estos casos se postula la producción excesiva de eritropoyetina, secundaria a hipoxemia sistémica o renal localizada.

Trombocitopenia y trombocitosis

La trombocitosis ocurre en el 30 a 40% de los pacientes de cáncer.

La trombocitopenia no explicada por la terapia mielosupresiva puede deberse a púrpura trombocitopénico idiopático, hiperesplenismo o coagulación intravascular diseminada.

Un aumento del recuento de plaquetas es frecuente entre los pacientes con cáncer. La trombocitosis no explicada se asocia habitual-

mente a un cáncer no diagnosticado y debe hacer buscar un cáncer oculto.

Leucocitosis

Ocasionalmente un recuento elevado de granulocitos no explicado, puede ser causado por un cáncer, especialmente por un tumor que produzca necrosis e inflamación. En raras ocasiones, puede verse un cuadro leucemoide. Las metástasis en médula ósea se presentan frecuentemente como un síndrome leucoeritroblástico, con anormalidad de la morfología de los eritrocitos, granulocitos inmaduros y plaquetas gigantes. Debe descartarse que los pacientes con leucocitos tengan infección o leucemia.

ALTERACIONES DE LAS PROTEINAS SERICAS

En pacientes con cáncer, se ha visto una elevación no específica de la alfa₂ globulina o una hipergamaglobulinemia policlonal. La gamopatía monoclonal generalmente se asocia con tumores de células plasmáticas o linfomas y más raramente con otros cánceres, pudiendo asociarse con un aumento de las células plasmáticas, aparentemente benignas, en la médula ósea. Muy raramente, la cura de un carcinoma se ha acompañado de la desaparición de la proteína anormal. Algunas de las asociaciones de anomalías de las proteínas con cánceres pueden ser sólo coincidencias, debido a que los viejos frecuentemente tienen gamopatía benigna monoclonal. La hipogamaglobulinemia es característica de la leucemia linfocítica crónica y de algunos linfomas linfocíticos.

COAGULOPATIAS

Una forma grave de trombosis venosa recurrente diseminada (tromboflebitis migratoria) se ha asociado desde antiguo con el cáncer de páncreas y con otros tumores malignos. Se desconoce su patogenia.

La coagulación intravascular diseminada puede ocurrir en pacientes con cáncer avanzado, especialmente en los que tienen metástasis hepáticas, pero sin sepsis demostrable. El síndrome de coagulación intravascular disemina-

da se manifiesta típicamente por una reducción en los niveles de procoagulantes, fibrinógeno y plaquetas, y la aparición de productos de fraccionamiento de la fibrina en el suero.

Los pacientes con enfermedad maligna avanzada pueden tener endocarditis trombotica no bacteriana (endocarditis marántica) y los coágulos pueden dar embolias fatales.

ALTERACIONES NEUROLOGICAS Y MUSCULARES

Se han asociado numerosos síndromes neurológicos y neuromusculares con las enfermedades malignas (tabla 1) y aunque su histopatología está a menudo bastante bien caracterizada, se desconoce su etiología.

Las complicaciones neuromusculares del cáncer incluyen trastornos neuromusculares, miositis y dermatomiositis, síndrome miasténico (síndrome de Eaton-Lambert), miopatía carcinomatosa, polineuropatía distal sensorial y motora, neuropatía sensorial carcinomatosa, mielopatía necrotizante, mielitis subaguda, encefalitis límbica y leucoencefalopatía progresiva multifocal.

Tabla 1
SINDROMES NEUROMUSCULARES
PARANEOPLASICOS

| |
|---|
| Trastorno neuromuscular (frecuente) |
| Miopatía Miositis y dermatomiositis Síndrome miasténico (síndrome de Eaton-Lambert) |
| Miopatía carcinomatosa |
| Neuropatía |
| Polineuropatía distal sensorial y motora (frecuente) |
| Neuropatía carcinomatosa sensorial (rara) |
| Mielopatía (rara) |
| Mielopatía necrotizante |
| Mielitis subaguda |
| Degeneración cerebelar subaguda |
| Encefalopatía |
| Encefalitis límbica (muy rara) |
| Leucoencefalopatía progresiva multifocal (rara) |

Las complicaciones neuromusculares se deben diferenciar siempre de los efectos directos del tumor sobre los nervios periféricos, la médula espinal o el cerebro. Si se busca con cuidado, las complicaciones neuromusculares se en-

cuentran en el 5 a 10% de los pacientes con cáncer y más de la mitad de ellos corresponde a cáncer pulmonar, generalmente, del tipo de células en avena o células pequeñas.

PRODUCCION ECTOPICA DE HORMONAS

Existen varios síndromes endocrinos que pueden ser causados por hormonas fisiológicamente activas, producidas en forma ectópica por tumores. Tales hormonas pueden ser idénticas a las normales o ser similares.

No se incluyen en este grupo de tumores productores de hormonas ectópicas, los tumores de tejidos que normalmente producen hormonas, como el coriocarcinoma testicular y los tumores ováricos o uterinos. Aunque estos tumores pueden producir alteraciones profundas que deben reconocerse y tratarse, por definición no se trata de tumores productores de hormonas ectópicas.

Los trastornos más importantes causados por la producción de hormonas ectópicas y los cánceres más frecuentemente asociados, se ven en la tabla 2.

Los síndromes paraneoplásicos causados por la producción de hormonas polipeptídicas son los más frecuentes y mejor comprendidos. Para establecer una etiología paraneoplásica en la alteración de la producción de una hormona, debe asegurarse en forma concluyente que el tumor es el productor de la hormona.

En el diagnóstico diferencial de los síndromes endocrinos paraneoplásicos, debe considerarse las posibilidades de que la hormona sea producida por células benignas, como el adenoma paratiroideo; que sea producida por un tumor maligno de un órgano endocrino, como un carcinoma suprarrenal; que haya alteraciones de la producción de hormonas como resultado directo de la infiltración tumoral de un órgano endocrino; que existan alteraciones en la producción de una hormona por un tratamiento o por infección; y por último, que la alteración sea realmente paraneoplásica.

La producción paraneoplásica de una hormona, generalmente será independiente de los mecanismos reguladores normales. Fuera de la demostración de niveles elevados de una hormona, independientes de los mecanismos de

Tabla 2
SINDROMES ENDOCRINOS PARANEOPLASICOS

| HORMONA | SINDROME | CANCERES COMUNES |
|------------------------------|---------------------------------|---|
| ACTH | Cushing completo o parcial | Pulmón (cél. en avena) Tiroides (medular) Timoma Carcinoide Páncreas (cél. no beta) |
| ADH | SIADH | Pulmón (cél. en avena y otros) Páncreas Linfomas |
| Gonadotrofina | Ginecomastia Pubertad precoz | Pulmón Ovario (disgerminoma) Suprarrenal |
| MSH | Hiperpigmentación | Pulmón (cél. en avena) |
| PTH | Hiperparatiroidismo | Riñón Pulmón Ovario |
| TSH | Hipertiroidismo | Coriocarcinoma Testículo (embrionario) Mola Pulmón |
| Calcitonina | Hipocalcemia | Tiroides (medular) Pulmón Mama |
| Substancias insulino-símiles | Hipoglicemia | Tumores retroperitoneales |

control normal, se requiere de algunos hechos para atribuir al tumor la producción de una hormona o un síndrome paraneoplásico. Estos son: caída de los niveles hormonales luego del tratamiento o remoción del tumor, mantención de niveles hormonales elevados luego de la extirpación de la glándula "normal" de origen de la hormona, demostración de una gradiente arteriovenosa de niveles hormonales a través del tumor, demostración de síntesis y secreción de la hormona por tejido tumoral in vitro y, finalmente, demostración de síntesis y secreción en cultivo clonal in vitro de las células tumorales.

En los últimos 10 años se ha descubierto un gran número de hormonas polipeptídicas, principalmente en el tubo digestivo y sistema nervioso central, algunas de las cuales pueden ser causa de síndromes paraneoplásicos. Muchas de ellas son producidas en forma ectópica por el carcinoma pulmonar de células pequeñas.

Con el desarrollo del radioinmunoensayo (RIA) y el screening de pacientes de cáncer, se ha encontrado que la producción hormonal anormal en estos pacientes es más frecuente de lo que se pensaba, y mucho más frecuente que los síndromes paraneoplásicos clínicamente evidentes, debido a que muchas veces los precursores de las hormonas, de gran peso molecular, o las subunidades secretadas por los tumores, son biológicamente inactivos, pero se pueden detectar por RIA.

SINDROME ACTH/CUSHING

La ACTH deriva de la prohormona, llamada pro-opiocortina o "ACTH grande", que contiene 4 secuencias repetitivas basadas en el núcleo ACTH/MSH. La importancia de la promolécula es que puede ser dividida en muchos fragmentos biológicamente activos, que incluyen actividad estimuladora suprarrenal para sintetizar

corticosteroides y andrógenos (ACTH), estimulación de los melanocitos-actividad pigmentaria (MSH) y actividad opiácea (beta-LPL, beta-endorfina y metaenkefalina).

Cuadro clínico

La promolécula puede circular sin efecto clínico evidente, porque es biológicamente inactiva y no puede unirse a receptores. Las características clínicas del síndrome de secreción ectópica de ACTH incluyen hipokalemia, hiperglicemia, edema, debilidad y atrofia muscular, hipertensión y pérdida de peso. Los otros signos que se ven en el síndrome de Cushing (obesidad centrípeta, estrías cutáneas, cara de luna, joroba de búfalo e hiperpigmentación), rara vez se ven. El hirsutismo puede comenzar a ser un signo paraneoplásico, con el aumento de la incidencia del cáncer pulmonar en las mujeres, que se está observando.

Es casi seguro que otros efectos clínicos de la secreción ectópica de ACTH, producidos por los otros fragmentos de la molécula comenzarán a aparecer, como síndromes neurológicos (comportamiento mental anormal, disminución de la actividad, catatonia, caquexia-anorexia), analgesia inadecuada y otros estados asociados con los opioides endógenos.

Frecuencia de la producción de ACTH por los tumores

El tumor que con mayor frecuencia produce ACTH ectópica es el cáncer pulmonar, particularmente el carcinoma de células pequeñas. El síndrome de Cushing clínicamente evidente se encuentra entre el 0.4 y 2% de los cánceres pulmonares y en alrededor del 5% de aquellos de células pequeñas. Los cánceres pulmonares representan más de la mitad de los casos clínicamente evidentes, y los carcinoides y cánceres de la cresta neural (feocromocitoma, neuroblastoma y carcinoma medular de tiroides) aportan un 15% de los casos cada uno y el carcinoide bronquial y los timomas representan un 10% cada uno.

La frecuencia de niveles de ACTH elevados detectados por RIA es significativamente mayor que el síndrome de Cushing ectópico. También se ha encontrado que la frecuencia de

niveles elevados matinales en ayunas de cortisol con supresión de dexametasona (49-71%) sin supresión de dexametasona (38%) es más alta que la frecuencia del síndrome ectópico.

Aunque estas diferencias pueden deberse a la presencia de ACTH "grande" inactiva o al estrés, se ha sugerido que los tumores secretan sólo pequeñas cantidades de hormona en exceso. La ACTH ectópica no se secreta bajo control del feedback normal, entra al plasma sin seguir las variaciones diurnas normales lo que desajusta el ritmo diurno normal y es suprimida por la dexametasona exógena. Sin embargo, no es suficiente para causar anomalías clínicas. Así el síndrome de ACTH ectópica ocurre sólo en los raros tumores que secretan grandes excesos de hormona activa.

Casi todos los extractos de tumores de cáncer pulmonar de células pequeñas tienen niveles elevados de ACTH y LPH, detectado por RIA. Los otros tipos histológicos varían en positividad entre 6 y 40%. Aunque los tipos de cáncer pulmonar de células no pequeñas tienen niveles de cortisol elevados, el mecanismo de esto no se conoce. Asimismo, la frecuencia de síndromes clínicos asociados a ACTH ectópico y la función adrenal no están bien descritos para otros tipos tumorales.

Histología de los tumores productores de ACTH

Estos tumores pueden agruparse en 2 categorías: el grupo carcinoide-células en avena y el grupo feocromocitoma-neuroblastoma, ambos derivados probablemente de las células de Kulchitsky. Los tumores de otros órganos aparte del pulmón, como timo (carcinoide tímico), tiroides (carcinoma medular), esófago, estómago, páncreas, intestino delgado, apéndice, glándula salival, ovario, testículo, cuello uterino y próstata, tienen origen en uno u otro grupo.

Diagnóstico del Síndrome Pro-opiocorticoide ectópico

Alrededor del 40% de los pacientes que se presentan con un síndrome de Cushing evidente tienen un Cushing hipofisiario con tumor de

tectable, el 28% tiene síndrome de Cushing hipofisiario sin tumor, el 17% tiene un Cushing suprarrenal, en tanto que el 15% tiene un síndrome de Cushing ectópico, que se presenta generalmente en hombres adultos.

El diagnóstico clínico generalmente se sospecha ante un paciente de edad con un carcinoma pulmonar de células pequeñas o un paciente con alcalosis hipokalémica inexplicada, especialmente si se acompaña de edema, hipertensión, gran debilidad o atrofia muscular, cambios mentales o intolerancia a la glucosa. La ACTH de más de 200 pg/ml es altamente sugerente de producción ectópica de ACTH.

En el 95% de los casos de producción ectópica de la hormona, los niveles de ACTH y cortisol no se suprimirán (reducción de al menos un 40% de los valores previos) luego de la administración de dexametasona; esta falta de supresión es prácticamente diagnóstica de producción ectópica de ACTH.

Tratamiento del síndrome de Producción Ectópica de ACTH

El tratamiento debe ser dirigido primariamente al tumor. En el caso de los carcinoides esto se hace con cirugía y en los timomas con cirugía o radioterapia. En el caso del cáncer de células pequeñas del pulmón, debe hacerse con quimioterapia y radioterapia.

Si el tratamiento del tumor falla, se puede inhibir la producción suprarrenal de corticoides con drogas como aminoglútetimida, o'p'DDD o metapirona.

SINDROME DE SECRECION INAPROPIADA DE HORMONA ANTIDIURETICA (SIADH)

La asociación de hiponatremia y cáncer pulmonar fue descubierta en 1938; el síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética (ADH, arginina vasopresina, AVP) se demostró que era causado por la estimulación de la hipófisis posterior que secreta AVP en la presencia del tumor torácico, el cual es el responsable de la producción AVP. La AVP, oxitocina y neurofisinas se han encontrado en los tumores por RIA.

Cuadro clínico

El cuadro clínico de SIADH consiste en hiponatremia, orina de osmolalidad inapropiadamente mayor que el plasma, concentración urinaria de sodio alta e hiponatremia. Esto ocurre por acción de la AVP en el túbulo renal, con retención de agua. La hiponatremia ocurre por pérdida renal de sodio y dilución por retención de agua. El mecanismo de la natriuresis no está bien claro, pero podría incluir un aumento de la carga de sodio filtrada, una disminución de la secreción de aldosterona o una disminución de la reabsorción tubular de sodio.

La principal sintomatología clínica proviene de la intoxicación acuosa (hipo-osmolalidad e hiponatremia) y se manifiesta por alteraciones mentales, confusión, letargo, comportamiento psicótico, convulsiones, coma y, ocasionalmente, muerte. Pueden existir cambios focales neurológicos asociados a la intoxicación de agua por la SIADH sola, sin metástasis cerebrales.

Debido a la asociación de la SIADH con el cáncer pulmonar de células pequeñas, que tiene alta frecuencia de metástasis cerebrales, todos los pacientes portadores de carcinoma pulmonar de células pequeñas con síntomas neurológicos deben tener una medición de sodio sérico para descartar hiponatremia y todos los pacientes con carcinoma de células pequeñas, con hiponatremia y síntomas neurológicos también deben evaluarse para descartar metástasis cerebrales.

Diagnóstico de producción ectópica de AVP y SIADH

La hiponatremia es el modo habitual de presentación de la SIADH debido al uso rutinario de electrolitos séricos en la evaluación de los pacientes. Ocasionalmente los pacientes se presentan con síntomas neurológicos. El primer problema es diferenciar la SIADH de las múltiples otras causas de hiponatremia (tales como el uso de diuréticos, insuficiencia cardíaca, hepática o renal, causas dilucionales e insuficiencia suprarrenal, de la hipófisis anterior o tiroidea).

Además, varias drogas pueden impedir la excreción del agua libre ya sea actuando en el túbulo renal o induciendo la secreción de AVP,

entre las que se cuentan la clorpropamida, diuréticos tiazídicos y drogas antineoplásicas como ciclofosfamida, vincristina, y la morfina.

Para separar estas causas de hiponatremia de la SIADH debe demostrarse lo siguiente:

- Hipo-osmolalidad (generalmente menos de 280 mOsm/kg)
- Osmolalidad urinaria mayor que la del plasma (generalmente igual o mayor a 500 mOsm/kg)
- Excreción urinaria continua de sodio, sin diuréticos (generalmente mayor de 20 mEq/l)
- Ausencia de signos de depleción de volumen
- Función renal normal
- Función tiroidea y suprarrenal normal

Las causas más importantes de SIADH son:

Tumores:

Carcinoma pulmonar de células pequeñas

Otros tipos

Enfermedades torácicas:

Infección (TBC, absceso, neumonía viral o bacteriana), estenosis mitral

Enfermedades del SNC:

Trauma (fractura de cráneo, concusión, hemorragia subdural o subaracnoidea, trombosis)

Lesiones intracraneanas que ocupan espacio (tumores primarios y metastásicos)

Infecciones (meningitis, encefalitis, lues)

Vasculitis (lupus)

Guillain-Barré

Porfiria intermitente aguda

Dolor y stress

Drogas:

Clorpropamida

Morfina

Nicotina

Etanol

Ciclofosfamida

Vincristina

Idiopáticas

Frecuencia y tipos tumorales

La gran mayoría de los tumores que producen AVP son carcinomas de células pequeñas del pulmón, sin embargo, se ha visto la SIADH con otros tumores como carcinomas de próstata, suprarrenal, esófago, páncreas, duodeno,

colon, carcinoide bronquial, timoma, cánceres de cabeza y cuello y linfomas.

En series grandes se ha visto que alrededor del 9% de los pacientes con cáncer pulmonar de células pequeñas tiene una SIADH clínicamente evidente con hiponatremia. Las mediciones de AVP por RIA muestran cifras mucho mayores, de 32 a 44%. Efectuando sobrecarga acuosa, se ha demostrado que entre el 53 y 68% de los pacientes con cáncer pulmonar de células pequeñas tiene una SIADH subclínica.

Tratamiento de la SIADH

Debe ir dirigido a la causa, la cual en la mayoría de los casos es el cáncer pulmonar, requiriendo en algunos casos de manejo específico del problema de retención acuosa con restricción de agua, solución salina hipertónica y furosemida.

HIPERCALCEMIA

La hipercalcemia es común en los pacientes con cáncer; alrededor del 10% de los pacientes con cáncer tendrán hipercalcemia y entre el 10 y 15% de éstos, la hipercalcemia no estará asociada a metástasis ósea.

Los tumores que más se asocian a hipercalcemia son el cáncer de mama (15% de los casos, pero, generalmente, con metástasis óseas), cáncer pulmonar (10%), y mieloma múltiple (más del 50%, pero, generalmente, asociada a compromiso óseo).

Existen varios mecanismos que explican la hipercalcemia en pacientes con cáncer, los que incluyen las metástasis óseas, la coexistencia de hiperparatiroidismo primario, la producción ectópica por el tumor de PTH, prostaglandinas (PGE_1 y PGE_2), factor activador osteoclástico (OAF) y otros factores osteolíticos.

HIPOCALCEMIA

En los pacientes con metástasis ósea la hipocalcemia ocurre en el 16% y la hipercalcemia sólo en el 9%. No es raro ver hipocalcemia en metástasis osteoblásticas en cánceres de mama, próstata y pulmón. Si bien es cierto que la hipocalcemia no llega a la tetania, estudios refinados de músculo y nervio indican que ella compro-

mete la función neuromuscular del paciente. La calcitonina producida por el tumor pudiera ser la responsable de la hipocalcemia, aunque esto no ha sido demostrado claramente. No existe tratamiento específico para la hipocalcemia salvo en los raros casos de tetania, en que puede administrarse calcio.

PRODUCCION TUMORAL DE CALCITONINA

La calcitonina, hormona polipeptídica, es producida normalmente por las células parafooliculares (células C) de la tiroides. Su acción fisiológica consiste en liberar el calcio desde el hueso y aumentar la excreción renal de calcio, sodio y fosfato. Esta substancia se encuentra aumentada en el carcinoma medular de tiroides y su medición por RIA sirve para detectar la presencia de tumor residual en pacientes operados por cáncer medular y para identificar los pacientes con neoplasia endocrina múltiple tipo II.

No existe síndrome clínico descrito derivado de la producción anormal de calcitonina, como ocurre, por ejemplo, en el carcinoma medular de tiroides.

Se ha descrito algunos otros tumores que también producen calcitonina, como el cáncer pulmonar: entre el 48 y 64% de los pacientes de cáncer pulmonar de células pequeñas tiene niveles plasmáticos de calcitonina elevados, y alrededor del 10% de los carcinomas epidermoides y células grandes. La excreción urinaria de calcitonina se encuentra elevada en el 75% de los pacientes con cáncer pulmonar, pero sólo en el 17% de aquellos con carcinoma de células pequeñas y en alrededor de la mitad de los pacientes con carcinoma epidermoide o adenocarcinoma. El valor de calcitonina como marcador del cáncer pulmonar aún no ha sido establecido, pese a que los valores de calcitonina se correlacionan con la etapa clínica de tumor en 67%.

Otros tumores que también se asocian con calcitonina plasmática aumentada son el cáncer de mama, de colon, gástrico y los tumores carcinoides. Utilizando técnicas de RIA en extractos tumorales, se ha demostrado calcitonina en cánceres de pulmón, feocromocitomas, carci-

noides malignos, cánceres de mama, colon, estómago, esófago, páncreas y melanoma.

Debido al hecho de que existen varias otras condiciones que se asocian a calcitonina elevada (como la hipercalcemia, insuficiencia renal crónica, anemia perniciosa, embarazo, pancreatitis, etc.), su uso como método de screening para la detección precoz del cáncer parece dudoso.

PRODUCCION TUMORAL DE HORMONAS GLICOPROTEICAS PLACENTARIAS E HIPOFISIARIAS

Gonadotrofinas

La producción excesiva de gonadotrofinas por algunos tumores puede producir pubertad precoz, ginecomastia y oligomenorrea y además, hipertiroidismo.

La secreción de gonadotrofina puede ocurrir como consecuencia de tumores hipofisarios, trofoblásticos (coriocarcinoma y mola), tumores germinativos de testículo, ovario y localizaciones extragonadales y más raramente por otros tumores como adenocarcinoma pulmonar en el adulto y hepatoblastoma en el niño.

La medición de gonadotrofinas sirve como marcador en el diagnóstico y tratamiento de los tumores trofoblásticos y el cáncer testicular.

Las hormonas con propiedades gonadotróficas son la hormona folículo-estimulante (FSH), la hormona luteinizante (LH) y la gonadotrofina coriónica (HCG); las tres están compuestas de dos cadenas polipeptídicas, una subunidad alfa y una beta. Ambas subunidades son necesarias para que exista actividad biológica, siendo la beta la que le confiere especificidad biológica e inmunológica. Puesto que los niveles de FSH y LH varían ampliamente en condiciones normales, y la HCG normalmente sólo se produce en la placenta, y por lo tanto sólo se encuentra normalmente en la mujer embarazada, se utiliza el RIA para la subunidad beta de HCG, como el mejor medidor de producción anormal paraneoplásica de gonadotrofinas.

La gonadotrofina coriónica se encuentra elevada, aparte de los casos de cánceres germinativos de testículo y ovario en varios otros cánceres como pulmonar, mamario, colorectal, pancreático, gástrico, prostático, hepatoma, etc.,

llegando a ser detectable la subunidad beta o la alfa en hasta la mitad de los casos. Hay varias condiciones benignas que se acompañan de elevación de la HCG, como enfermedades benignas pulmonares, mamarias y gastrointestinales, lo cual quita especificidad a este hallazgo en un paciente.

Diagnóstico diferencial

Para que se produzca el síndrome clínico se requiere de la producción de ambas subunidades de la hormona y de la existencia de un huésped adecuado, por ejemplo hombre, para ginecomastia.

La situación clínica habitual es la de un hombre con ginecomastia no explicable. Ante este caso, se debe efectuar examen de los testículos, radiografía de tórax y medir la subunidad beta de HCG por RIA, para descartar cáncer testicular o cáncer germinativo extragonadal y cáncer pulmonar.

HIPOGLICEMIA

La hipoglicemia frecuentemente se produce por los insulinomas. La hipoglicemia asociada a tumores de células no insulares es un síndrome paraneoplásico raro y no bien caracterizado. Las otras causas de hipoglicemia asociadas a tumores son: tumores mesenquimáticos en el 64% (mesotelioma, fibrosarcoma, neurofibrosarcoma, hemangiopericitoma), hepatoma en el 21%, carcinomas suprarrenales en el 6%, cánceres gastrointestinales en el 5% y tumores misceláneos en el 5%. Los tumores generalmente son bastantes grandes con un peso promedio de 2,4 kg, generalmente invaden el hígado y son de larga evolución. Los mesoteliomas son la causa más común de hipoglicemia y alrededor de la mitad ocurre en el abdomen y la otra en el tórax.

SÍNDROME CARCINOIDE

Los tumores carcinoides son tumores de crecimiento lento que derivan de las células entrocromafines de Kultschitzky y, generalmente, aparecen en el intestino, bronquio o estómago, o más raramente, en otros sitios de origen embriológico similar (páncreas, tiroides o terato-

mas). Son tumores raros, el síndrome carcinoide se asocia más frecuentemente con tumores primarios del íleon con metástasis hepáticas. El tumor de origen apendicular, que es el más frecuente, raramente da metástasis o se asocia al síndrome carcinoide.

Los tumores carcinoides metastásicos tienen un crecimiento muy lento, pero a menudo dan molestias por liberación de sustancias biológicamente activas. La serotonina es la sustancia principal producida por los tumores carcinoides; su metabolito, el ácido 5-hidroxi indol acético (5-HIAA), se encuentra aumentado en la orina de los pacientes (hasta 300 mg/día: 10-25 mg/día es límite, más de 25 mg/día es diagnóstico de tumor carcinoide). Otras sustancias que pueden ser responsables de los síntomas son las kininas, histamina, catecolaminas, prostaglandinas y ACTH.

Las características clínicas más importantes del síndrome carcinoide son:

1. Flushing cutáneo: se producen fenómenos periódicos vasomotores, con intenso enrojecimiento y palidez de la cabeza y el cuello. Después de un tiempo, pueden aparecer telangectasias púrpuras en las áreas de vasodilatación.
2. Hipermotilidad intestinal: este trastorno produce episodios de borborigmo, dolor cólico abdominal y diarrea explosiva.
3. Broncoconstricción: esta complicación, que puede ser inusualmente refractaria al tratamiento, ocurre en alrededor de la mitad de los pacientes, produciendo ataques de asma.
4. Lesiones cardiovasculares: hay asociación de lesiones valvulares derechas con este síndrome. Existe insuficiencia tricuspídea y estenosis de la arteria pulmonar.

El diagnóstico de síndrome carcinoide es evidente cuando todos o la mayor parte de los hechos clínicos están presentes, pero se hace más difícil cuando la sintomatología es menos florida. El diagnóstico se hace generalmente por la demostración de aumento de la excreción urinaria de 5-HIAA a niveles de más de 25 mg/día. El valor normal de excreción es de hasta 9 mg/día y los valores detectados en pacientes con síndrome carcinoide van de 50 a 500 mg/día.

El tratamiento de los pacientes con síndrome carcinoide debe ser hecho por especialistas. Algunos pacientes necesitan sólo tratamiento mínimo debido a la lenta velocidad de crecimiento del tumor. En los casos de diarrea importante, debe darse hidratación adecuada, apoyo nutricional y opiáceos. Las drogas que interfieren con los efectos de las sustancias biológicamente activas producidas por el tumor son de utilidad limitada; entre ellas se encuentran las fenotiazinas, los bloqueadores alfa adrenérgicos y la ciproheptadina. La quimioterapia citotóxica tie-

ne utilidad limitada, pero se puede obtener respuestas parciales con el uso de ciclofosfamida, melfalán, 5-fluoracilo y estreptozotocina. A veces, la resección de grandes masas tumorales logrará paliación de los síntomas.

OTROS SINDROMES

Existe una variedad de otros síndromes paraneoplásicos: cutáneos, gastrointestinales, articulares, metabólicos etc., que son menos frecuentes y no se tratarán aquí. □