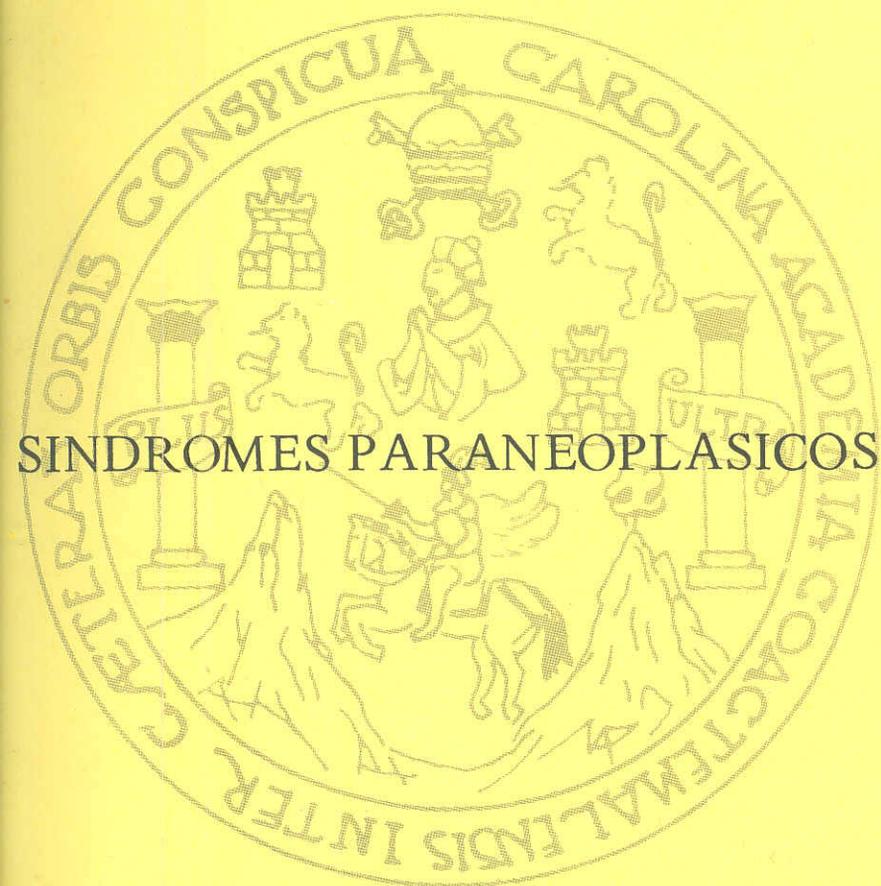


UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA

FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS



SINDROMES PARANEOPLASICOS

HERNAN MOLINA KIRSCH

Guatemala, Febrero de 1978

PLAN DE TESIS

	Pág.
INTRODUCCION	1
OBJETIVOS	3
MATERIALES Y METODOS	5
FRECUENCIA Y TIPOS	5
MEDIADORES	7
PATOGENESIS Y DISCUSION	9
REVISION BIBLIOGRAFICA	19

SINDROMES PARANEOPLASICOS

INTRODUCCION

Mucha de la morbilidad asociada con el cáncer no es el resultado directo de la invasión neoplásica o de la interferencia mecánica con la función normal de los órganos. Fiebre, anemia, anorexia o caquexia, pueden ser extremas en un paciente con un carcinoma del pulmón del tamaño de una moneda de veinticinco centavos, mientras que una mujer puede tener un cáncer de la mama de un kilogramo de peso y no mostrar ningún cambio en su peso, apetito o actividades. Muchos de los tumores afectan la función del huésped por la elaboración de productos circulantes que actúan sobre órganos distantes del tumor. Existen patrones en la producción de tales productos, los cuales son característicos para una gran cantidad de tumores, al igual que hay patrones de respuesta de los órganos del huésped que puedan resultar en la producción de hipercalcemia, anemia, Hiper cortisolismo o hipoinmunidad, etc. Las consecuencias metabólicas de los estados neoplásicos pueden ser clasificadas por lo menos parcialmente en base de la patofisiología de la célula y tejido neoplásico. El cuidado total paliativo de un paciente con cáncer avanzado frecuentemente involucra la atención primaria de estos síndromes.

OBJETIVOS

1. Dar a conocer el síndrome en vista de que no existe ninguna tesis ni trabajo de investigación en el país previo al presente. Dicho trabajo tendrá utilidad para médicos y estudiantes de medicina.
2. Muchas veces la causa de muerte en si no es por invasión directa del neoplasma sino por los productos liberados por él, los cuales son los responsables de los diferentes tipos de síndromes paraneoplásicos; por lo cual es necesario que sean conocidos por los médicos.
3. Puede ser la primera manifestación de una neoplasia, y este aviso temprano, si es reconocido a tiempo, podría en algún momento diagnosticar a tiempo la entidad para ofrecerle al paciente un tratamiento que le permita mayor y mejor sobrevida.
4. Considerar cuando se encuentran estos síndromes la posibilidad de que no se trata de un síndrome endocrino puro sino que plantear en el diagnóstico diferencial y estudiar la posibilidad de que se trate de un proceso neoplásico maligno oculto.

MATERIALES Y METODOS

Revisión de literatura mundial enero 1960 hasta octubre 1977.

FRECUENCIA Y TIPOS:

Aproximadamente el 150/o de los pacientes hospitalizados con enfermedad maligna avanzada tendrán efectos sistémicos clínicamente detectables en órganos distantes del tumor primario y los cuales no son debidos a la presencia de depósitos tumorales metastáticos. La búsqueda cuidadosa usualmente nos mostrará la existencia de un número igual de síndromes subclínicos. Durante el período de vida del paciente, los chances de que desarrolle un síndrome paraneoplásico progresa llegando a alcanzar 50 a 750/o.

FRECUENCIA:

1. La producción ectópica de hormona se ve más comúnmente en un 1/3 de todos los síndromes.
2. Tejido conectivo 1/6 del total.
3. Hematológicos 1/6 del total.
4. Neuromuscular 1/6 del total.

MEDIADORES

1. Producción de hormonas que se parecen a las hormonas normalmente producidas, ejemplo Hormona adrenocotricotrópica ACTH, Hormona estimulante de los melanocitos MSH, Hormona antidiurética ADH.
2. Sustancias activas inmunológicamente, ejemplo proteínas del mieloma múltiple.
3. Sustancias activas fisiológicamente, ejemplo la serotonina, activadora de la plasmina.
4. Productos celulares normales que usualmente no son liberados a la circulación del organismo, ejemplo tirosinodasa, mucina.
5. Comúnmente hay macromoléculas producidas por células somáticas, pero que se encuentran en lugares equivocados por ejemplo "ACE" en el plasma, o que aparecen en tiempo equivocado ejemplo alfa feto-proteínas o bien producidas en cantidades anormales. El término "ONCOMOLECULA HETEROTOPICA", ha sido empleado para describir estas sustancias.

PATOGENESIS; LIBERACION DE FUNCIONES SINTETICAS

Todas las células somáticas contienen un número completo e igual de complemento cromosómico. La diferenciación estructural y funcional se lleva a cabo por represión masiva selectiva de la mayoría de las capacidades genéticas de las células en un tejido. A este respecto las células tumorales están liberadas:

1. En el grado por el cual su capacidad de dividirse es inhibida.
2. En el grado por el cual las colonias de células originadas en una misma yema histogenética restringen sus capacidades endócrinas especializadas, ejemplo el tejido renal produce eritropoyetina solamente cuando hay hipoxia tisular, los carcinomas de células renales pueden producir la hormona; siendo la liberación de dicha hormona independiente del mecanismo de control que es la hipoxia tisular.
3. De aquí que las células tumorales que se originan de tejidos que forman una hendidura branquial tales como el pulmón pueden empezar a segregar productos de otros tejidos derivados de la misma yema embriológica, ejemplo pituitaria anterior. Esto trae como resultado que algunos cánceres del pulmón estén asociados o produzcan ACTH, ADH y MSH. La producción del cáncer del pulmón de paratohormona puede representar una liberación o bien síntesis de productos de tejidos de otra hendidura branquial: Paratiroides. Los carcinomas medulares del tiroides comúnmente producen calcitonina.
4. La síntesis de una hormona anormal por células tumorales ineficientes puede resultar en la producción de grandes cantidades de un producto el cual bloquea el sitio receptor o interfiere con el control de una hormona activa, ejemplo carcinoma del riñón puede producir una molécula anormal de eritropoyetina la cual bloquea los receptores de la médula ósea y causa anemia. Tales hormonas anormales pueden ser precursores hormonales (Prohormona) tales como gastrina "GRANDE" (4) o ACTH "GRANDE" o un fragmento monomérico.

5. Las células "APUD" se hayan comúnmente envueltas, éstas son derivados neuroectodérmicos migratorios, los cuales en el embrión pasan hacia los órganos internos tales como el pulmón (Células de Kolschitzky) o intestino (Carcinoide).

PATOGENESIS: CONTACTOS PROHIBIDOS

En el momento que las células cancerosas epiteliales no son inhibidas por contacto, ellas invaden la membrana basal y segregan sus productos especializados dentro de los espacios tisulares o en cavidades secretorias tales como el conducto de una glándula, lumen del intestino o del bronquio. Siendo estos productos extraños a los tejidos pueden excitar reacciones antigénicas en otros tejidos del huésped con el resultado de fenómenos autoinmunes tales como fiebre, ortopatía y vasculitis.

El endotelio de los tumores no es contínuo con el de los capilares normales, y la mayor parte de la circulación intratumoral es sinusoidal con la sangre circulando directamente entre las paredes sin endotelio de las células tumorales. Los glóbulos rojos son dañados por el contacto con otras superficies que no sea el endotelio vascular de aquí que, una hemolisis del tipo del que ocurre en la válvula de Starr se observa en los tumores.

Las células que regularmente mueren en grandes números en el cuerpo son descamadas (piel, intestino, mama, endometrio, esperma, etc.), en las superficies o bien deshechadas o eliminadas por mecanismos especializados (glóbulos rojos y glóbulos blancos). El cuerpo humano tiene una capacidad limitada para disponer de otras células que mueren *in situ*. Las células tumorales frecuentemente mueren (muerte espontánea elevada de células hijas defectuosas) y lo hacen en lugares prohibidos liberando polipéptidos y otros productos que son inflamatorios (fiebre) y antigénicos.

SINDROME PARANEOPLASTICOS COMO PRODUCTO DE LIBERACION DE FUNCIONES SINTETICAS:

YEMA HISTOGENETICA	TEJIDO NORMAL	PRODUCTO NORMAL	TIPO DE TUMOR	SINDROME TUMORAL
Bolsa de Rathke Branquia	Hipofisis	ADH	Pulmón, carcinoma páncreas	Schwartz-Bartter
	Anterior	ACTH	Pulmó	Cushing
		MSH	Pulmón	Pigmentación
		Gonadotropinas	Pulmón	Dedos en palillo de tambor (estrónos)
	Paratiroides	Parathormona	Pulmón, riñón vejiga, ovario, endometrio hígado, estómago, recto	Hipercalcemia
	Tiroides	Calcitonina	Carcinoma medular	Hipocalcemia policitemia
Timo	Desconocido	Timoma	Anemia aplásica Síndrome miasténico	
Intestion proximal	Páncreas	Insulina	1. Tumor de los islotes 2. Hígado 3. Cáncer retroperitoneal.	Hipoglicemias
			Activador de plasmina	Páncreas
Cresta urogenital	Riñón	Pseudoeritropoyetina	Cáncer renal ovario y endometrio	Eritremia
			Bloqueador de eritropoyetina	Cáncer renal ovario y endometrio
	Próstata	Activador de plasmina	Adeno carcinoma	Fibrinólisis intravascular

SINDROME PARANEOPLASTICO COMO UN PRODUCTO TUMORAL QUE INDUCE DISMINUCION EN REACCIONES INMUNES:

Inmunidad Disminuida: b) \$) AE 1G*

1. Enfermedad de Hodgkin: Reemplazo de los linfocitos "T" conduce a pérdida de la inmunidad celular, ésta a su vez conduce a:

a) Infecciones virales, ejemplo: Herpes Zoster y leucoencefalopatía multifocal.

b) Infecciones por hongos, ejemplo: Histoplasmosis criptococosis.

c) Infecciones por bacilos ácido alcohol resistentes.

2. Mieloma: Reemplazo de los inmunocitos humorales "B" conduce a producción de gamma globulinas anormales, la cual a su vez predispone a las infecciones bacterianas.

Condiciones Autoinmunes Adquiridas:

1. Enfermedad de Hodgkin: La liberación de antígeno causa producción de un anticuerpo, el cual resulta en la producción de:

a) Anemia hemolítica adquirida.

b) Artritis y enfermedades del tejido conectivo.

2. Cáncer de la mama: La liberación de antígeno causa producción de un anticuerpo el cual ocasiona:

a) Anemia hemolítica.

b) Degeneración del cerebelo.

3. Cáncer del pulmón: Liberación de antígenos que causan reacciones inmunes celulares, las cuales resultan en:

a) Degeneración cerebelar

b) Neuropatía periférica.

4. La mayoría de los antígenos están asociados con un

tumor, son específicos tisulares pero débilmente antigénicos de aquí que tales síndromes sean tan raros. La mayoría de los cánceres de origen epitelial están separados del mesenquima y son más antigénicos que los tumores del tejido conectivo.

5. La teoría de la "Autoinmunidad Oncognitiva" puntualiza que las mayorías de las enfermedades autoinmunes, ejemplo: Dermatomiositis, artritis reumatoidea y colitis ulcerativa, son manifestaciones de reconocimiento crónico selectivo y destrucción de cánceres pequeños, con destrucción inevitable del epitelio y de otros tejidos normales (8).

ENFERMEDADES PARANEOPLASTICAS COMO REACCIONES POR ORGANOS ESPECIFICOS:

MEDULA OSEA:

1. La "Estimulación" de la producción de elementos de la médula ósea como respuesta a la secreción de productos segregados por "Hormonas" tumorales.

PRODUCTO	TUMOR	SINDROME
Eritropoyetina	Cáncer del riñón	Eritremia
	Cáncer del ovario	Eritremia
Hemolisinas	Linfomas	Anemia hemolítica
	Cáncer de la mama	Anemia hemolítica
Citoquininas	Cáncer del pulmón	Leucocitosis

2. Disminución en la producción de elementos de la médula ósea por "Chalonas" producidas por los tumores.

PRODUCTO	RUMOR	SINDROME
Producción tímica	Timoma	Anemia aplástica
Anaeritropoyetina	Cáncer de células renales	Anemia

MATRIZ OSEA:

1. Contacto directo con células tumorales.

PRODUCTO	TUMOR	SINDROME
Substancias hormonales fibrogénicas	Cáncer de mama, estómago y colon	Mielofibrosis, Anemia eritroleucoblástica
Osteolisis por contactos directos	Mieloma, cáncer de próstata y mama	Hipercalcemia

2. Efectos hormonales de un tumor distante.

PRODUCTO	TUMOR	SINDROME
Igual a paratohormona	Pulmón	Hipercalcemia
Calcitonina	Cáncer de mama	Hipocalcemia
	Adenoma o carcinoma de células claras de paratiroides	Hipocalcemia

SISTEMA NERVIOSO CENTRAL:

1. "Estimulación" (Hormona).

PRODUCTO	TUMOR	SINDROME
Mediador desconocido "Depresión" (Chalona) Producto catabolismo de las proteínas del huésped presentes en la sangre actúa en los sentidos del gusto y del olfato.	Pulmón Todos los tumores	Maníacos Caquexia, anorexia

SUBSTANCIA BLANCA:

1. "Depresión" (Chalona).

PRODUCTO

TUMOR

SINDROME

Mediador desconocido	Cáncer de pulmón	Neuropatía periférica
Mediador desconocido	Cáncer del riñón	Hipotensión Ortostática
	Cáncer del colon	Hipotensión Ortostática

ENDOCRINOS:

1. Tonadas

PRODUCTO	TUMOR	SINDROME
Gonadotropinas	Pulmón, hígado	Androgenico, Feminización.
2. Suprarrenales ACTH Invasión Directa	Pulmón, hígado, timo Mama, Pulmón	Cushing Addison
3. Páncreas: Gastrina Insulina	Cáncer pancreático Tumores retroperitoneales	Zollinger-Ellison Hipoglicemia

RIÑONES

ADH Ca	Pulmón Mieloma y mama	Schwartz-Bartter Hipercalcemia-Uremia
Acido Urico	Leucemia, Linfoma	Nefropatía

TEJIDO CONECTIVO

Inmunoglobulinas	Linfoma, Mieloma	Artritis y vasculitis amiloide.
------------------	------------------	---------------------------------

ENFERMEDAD PARANEOPLASTICA SIN MECANISMOS PATOGENICOS EVIDENTES: (No explicables por las hipótesis arriba mencionadas)

1. Producción de hipercalcemia por cáncer del riñón y leucemia mielógena.
2. Producción de ACTH por cáncer de la prostata.
3. Producción de gonadotropinas por hepatoblastomas.
4. Falta de producción de TSH por el pulmón y otros cánceres derivados de hendiduras branquiales.
5. Falta de producción de hormonas tiroideas por el pulmón, tiroides u otros cánceres derivados de hendiduras branquiales.
6. Pigmentación melanótica de la piel y acantosis nigricans en cáncer del colon.

MANEJO DE SINDROMES PARANEOPLASICOS:

El tratamiento del tumor produce un control prolongado del mismo en la mayoría de los casos. La mayoría de los síndromes paraneoplásicos se ven en cánceres avanzados, de tal suerte que la cura del tumor y de los síndromes no es posible, sin embargo si un cáncer del pulmón no es factible tratarlo por cirugía o radioterapia es aconsejable resecarlo o darle radiación para interferir con la hipercalcemia secundaria a PTH.

1. Uso de actinomicina D para inhibir la biosíntesis de la sustancia similar a la paratohormona producida por el cáncer renal.
2. Uso de Op'DDD, metapyropone, o aminaglutetinide para inhibir la respuesta suprarrenal a la ACTH producidos por cánceres del pulmón o del timo y en esa forma evitar la producción del síndrome de Cushing, diabetes, fracturas óseas o alcalosis hipocalcémica.

En varios pacientes es muy importante el tratamiento de los síntomas y signos y probablemente es lo único que se puede hacer por ellos algunos de los síndromes y tipo de terapia empleada que pueden ser de ayuda incluyen:

S INDROME

Anemia hemolítica
 Anemia aregenerativa
 Eritremia
 Hipocalcemia
 Hipercalcemia
 Hiperadrenocortisismo
 Neuropatía
 Caquexia-anorexia
 Hipogammaglobulinemia
 Hipotensión postural
 Hipoglicemia
 Fibrinólisis

TERAPIA CORRESPONDIENTE

Prednisona 30 mgm/día. p.o.
 Testosterona de repuesto 600 mgm/semana I.M.
 Sangría, estrógenos
 Hipervitaminosis D
 Mitramicina 25 nanogramos/Dg I.V. x 2
 OP'DDD, metapiropona, aminoglutetemida
 Prednisona 30 mgm/día P.O.
 Testosterona de repuesto 600 mgm/semana I.M.
 Gammaglobulina humana 2-3 semanas I.M.
 9-alfa-fluorhidrocortison NaCl P.O.
 Estreptozotocina, diazoxide
 Prednisona 30 mgm/ día P.O.

REVISION BIBLIOGRAFICA

1. Proceedings of the First International Conference on the Paraneoplastic Syndromes. Annals of the New York Academy of Sciences. In Press.
2. Liddle, GW; Nichelson, WD; Island DP; Orth, DN; Abe, I and Loweder, SC; Clinical and Laboratory studies of ectopic humoral syndromes, Recent Prog. Hormone Res. 25:283, 1959.
3. Bower, BF and Gordan, GS: Hormonal effects of non-endocrine tumors, Ann. Rev. Med. 16:83, 1965.
4. Yalow, RS and Berson, SA: Further studies on the nature of immunoreactive gastrin in human plasma. Gastroenterology 60:203, 1972.
 - a) Gregory, RA and Tracy, JH; Isolation of two "Big Gastrins" from Zollinger-Ellison Tumor Tissue. Lancet 3:787, 1972.
5. Upton, V and Anatruda, TT: Evidence for the presence of tumor peptides with corticotropin-releasing-factor-like activity in the ectopic ACTH Syndrome. New England Journal of Medicine 285:419, 1971.
6. Braunstein, GO; Vatukaitis, JL, and Ross, GT: The In Vivo behaviour of human chorionic gonadotropin after dissociation into sub-units. Endocrinology 35:1030, 1972.
7. Pearse, AGE and Polak, JM: Neural crest origin of the endocrine polypeptide (APUD) cells of the gastrointestinal tract and pancreas. Gut 12:783, 1971.
8. Muggia, F.M., and Heinemann, H.O. Hypercalcemia Associated with neoplastic Disease. Annals Intern. Med. 73:281, 1980.
9. Riggs, B.L., Arnaud, C.D., Reynolds J.C., Et al.

- Immunologic Differentiation of Primary Hyperparathyroidism from Hyperparathyroidism due to nonparathyroid cancer. *J. Clin. Invest.* 60:2079, 1971.
10. Powell D., Singer, F.R., Murray, T.M., et al. Non-parathyroid Humoral Hypercalcemia in patients with neoplastic diseases. *N.E.g.l. J. Med.* 289: 176. 1973.
 11. Ratcliffe, J.E.G. Tumor and Plasma ACTH. concentration in patients with and without the ectopic ACTH Syndrome. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1:27, 1972.
 12. Ross, E.J. Cancer and the adrenal Cortex. *Proc. R. Soc. Med.* 59:335, 1966.
 13. O'Riordan, J.L., Blanshand, G.P., Moxham, A., et al. Corticotrophin Secreting Carcinomas. *Q.J. Med.*, 35:137, 1966.
 14. Schwartz, W.B., Bennet, W., Curelop, S., et al A syndrome of renal sodium loss and hyponatremia probably resulting from innapropriate secretion of antidiuretic hormone. *Am. J. Med* 23:259, 1957.
 15. Bartter, F.C., Schwartz, W.B. The Syndrome of innapropriate secretion of antidiuretic hormone. *Ann. J. Med.* 42:790, 1967.
 16. Marks, L.J., Beade, B., Klein, L.A., et al. Inappropriate Vasopresin Secretion and Carcinoma of pancreas. *Am. J. Med.* 45:967, 1968.
 17. Lambert, E.H., and Rooke, E.D. The remote effects of cancer on the nervous system. New York: Grune and Stratton, 1965. pp. 67ff.
 18. Rooke, E.D. Myastenia and Malignant intrathoracic tumor. *Med. Clin. North Am.* 44:977, 1960.
 19. Lambert, E.H. Deffects of Neuromuscular Transmission in Syndromes other than Myasthenia Gravis. *Ann. N.Y. Acad. Sciences.* 135:367, 1966.

Br. HERNAN MOLINA KIRSCH

Dr. H. FEDERICO CASTRO
Asesor

Dr. JULIO CABRERA
Revisor

Dr. JULIO DE LEON
Director de Fase III

Dr. MARIANO GUERRERO ROJAS
Secretario General

Vo. Bo.

Dr. CARLOS ARMANDO SOTO
Decano