

CLÍNICA Y SÍNDROMES PARANEOPLÁSICOS

Mercedes García-Salmones Martín, Ángela Ramos Pinedo, Eva Belén de Higes Martínez

RESUMEN

La clínica del cáncer de pulmón depende de factores como la localización inicial del tumor, el tamaño y el grado de afectación de estructuras por crecimiento local así como por metástasis o síndromes paraneoplásicos. En este capítulo se describen las posibles manifestaciones clínicas.

INTRODUCCIÓN

Las manifestaciones clínicas del cáncer de pulmón son muy variables, desde inexistentes a floridas dependiendo, fundamentalmente, de factores como la localización inicial del tumor, el tamaño y el grado de afectación de estructuras por crecimiento local así como de la aparición de metástasis a distancia o de síndromes paraneoplásicos. Todo ello va a depender, obviamente, del tipo histológico y de su conducta biológica así como del estadio de extensión en el cual se encuentre.

Es frecuente en la actualidad llegar a la sospecha diagnóstica por el hallazgo de una alteración radiológica en ausencia de síntomas achacables a la propia enfermedad, ya que hasta el 10% de los pacientes está asintomático en el momento del diagnóstico, si bien la evolución espontánea de la enfermedad conducirá inexorablemente a la aparición de síntomas.

Los síntomas y signos iniciales más frecuentes del cáncer de pulmón son la tos, la molestia o el dolor torácico, la disnea, la hemoptisis, la astenia, la anorexia y la pérdida de peso. La aparición de uno o varios de estos síntomas en personas de riesgo (varón, mayor de 40 años, antecedentes de neoplasia, tabaquismo) debe alertar acerca de la posibilidad de padecer un cáncer de pulmón.

La extensión local puede dar lugar a un síndrome de Pancoast, disfonía por afectación del nervio recurrente, parálisis frénica o un síndrome de vena cava superior.

La extensión extratorácica puede originar un dolor óseo, adenopatías supraclaviculares o trastornos neurológicos focales o generales.

Por otra parte, aproximadamente un 10% de los enfermos desarrolla manifestaciones locales o sistémicas llamadas síndromes paraneoplásicos como la hipercalcemia, la hiponatremia, los síndromes de secreción inadecuada de la hormona antidiurética y de Cushing, la osteoartropatía hipertrófica néumica, las acropaquias, la polimiositis y la dermatomiositis.

FORMA DE PRESENTACIÓN Y MANIFESTACIONES CLÍNICAS INICIALES

Sólo de un 5 a un 10% de los enfermos no van a presentar ninguna manifestación clínica en el momento del diagnóstico. La aparición de síntomas no es nunca específica pero su presencia en pacientes de riesgo nos orientará a la realización de pruebas complementarias que nos lleven al diagnóstico⁽¹⁾.

La frecuencia en que aparecen estos síntomas es muy variable^(2,3) (Tabla 1).

Distinguiremos síntomas secundarios al crecimiento del tumor primario (síntomas producidos por el propio tumor, central o periférico, por extensión por contigüidad o por metástasis ganglionar), síntomas por metástasis a distancia, y síntomas por síndrome paraneoplásico (Tabla 2).

El dolor va a ser, en gran número de casos, el síntoma que más va a preocupar a los pacientes. Alrededor del 30% de los casos de

TABLA 1. Formas de presentación y manifestaciones clínicas iniciales en el cáncer de pulmón

Asintomático	5-15%
Tos	55%
Hemoptisis	15-30%
Dolor torácico	15-40%
Disnea	15-40%
Anorexia y pérdida de peso	20-30%
Dolor óseo	5-15%
Síndrome paraneoplásico	0-10%

Modificado de: Sánchez de Cos Escuin J. Carcinoma broncogénico: epidemiología, factores etiológicos y manifestaciones clínicas.

carcinoma broncogénico en fases iniciales y del 72 % de los pacientes en casos más avanzados, presentan dolor.

En torno al 65-70 % de los casos, ese dolor estará causado por invasión local o metastásica por parte del tumor de estructuras, óseas o neurológicas fundamentalmente.

El 10 % de los pacientes tendrá dolor causado por procesos previos degenerativos ajenos a la neoplasia y hasta en un 25 % el dolor puede ser atribuido al propio tratamiento⁽⁴⁾. Así, puede aparecer dolor tras la cirugía (post-toracotomía, neuropático, costal), tras la radioterapia (por daños en la piel o tejidos subcutáneos, fibrosis del plexo braquial, mielopatía postradioterapia), o tras la quimioterapia (polineuropatía crónica tras cisplatino, vincristina o procarbazona).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS DEBIDAS AL CRECIMIENTO Y EXTENSIÓN REGIONAL DEL CÁNCER DE PULMÓN

Están causadas por el propio tumor o por la presencia de adenopatías aumentadas de tamaño. Pueden aparecer de esta manera dolor torácico por invasión local de la pared torácica, síndrome de vena cava superior, etc. La posible sintomatología, lógicamente, varía en función de la localización y el tamaño del tumor.

TABLA 2. Origen de los síntomas del cáncer de pulmón

1. Síntomas debidos al crecimiento y extensión regional del tumor
 - 1.a. Por crecimiento endobronquial de un tumor central
 - 1.b. Por crecimiento del tumor periférico
 - 1.c. Por extensión por contigüidad o por metástasis ganglionar
2. Manifestaciones clínicas debidas a metástasis a distancia
3. Síndromes paraneoplásicos

En la tabla 3 se refleja el origen de los síntomas o signos iniciales del carcinoma broncogénico y sus patrones más frecuentes según el tipo histológico⁽⁵⁾.

Síntomas por crecimiento endobronquial de un tumor central

Los síntomas más frecuentes son tos seca, hemoptisis, disnea, estridor o sibilancias, fiebre y tos productiva en relación con la aparición de una posible neumonía obstructiva, o dolor torácico inespecífico. La hemoptisis masiva es muy rara como forma de presentación, siendo mucho más típica la presencia de expectoración hemoptoica persistente. El crecimiento de los tumores endobronquiales frecuentemente da lugar a atelectasias o neumonías por obstrucción y abscesos.

Síntomas por crecimiento del tumor periférico

Los síntomas más frecuentes son tos, disnea, dolor torácico localizado, pleurítico, absceso pulmonar por cavitación tumoral.

Si la pleura está afectada, bien por el tumor primario o por la infección asociada puede aparecer dolor pleurítico con o sin derrame pleural. La pérdida de pulmón funcionante se va a asociar con disnea, cuya severidad depende de la cantidad de pulmón afectado y de la reserva funcional previa del paciente.

TABLA 3. Origen de síntomas y signos iniciales en el carcinoma broncogénico. Patrones orientativos según el tipo histológico

	Tumor primario	Diseminación regional	Diseminación a distancia	Síndrome paraneoplásico
Carcinoma escamoso	+++	++	+	++
Adenocarcinoma	++	+	++	++
Carcinoma de células grandes	+++	++	++	++
Carcinoma microcítico	++++	+++	+++	+++

+ menos del 10% de los pacientes; ++ del 10% al 25% de los pacientes; +++ hasta el 50% de los pacientes; ++++ más del 50% de los pacientes. Modificado de: Hernández Hernández J. Neoplasias. Clínica, diagnóstico e indicaciones del tratamiento del carcinoma broncogénico.

Por extensión, por contigüidad o por metástasis ganglionar

Los tumores centrales por extensión pueden dar lugar a síntomas variados dependiendo del órgano afectado por contigüidad, así pueden aparecer síntomas de obstrucción traqueal, parálisis diafragmática, síntomas derivados de la aparición de una fístula broncoesofágica, disfagia en caso de invasión o compresión de esófago o disfonía por afectación del nervio recurrente laríngeo en caso de tumor del lóbulo superior izquierdo. La invasión cardíaca es rara, pero lo es menos la pericarditis, que puede originar arritmias o derrame pericárdico.

El síndrome de vena cava superior se produce por compresión o invasión de dicho vaso en tumores del lóbulo superior derecho, produciendo dilataciones venosas en hombros y brazos, cefalea y edema cervical y facial, pudiendo constituir una urgencia médica.

Los tumores periféricos pueden afectar a la pared torácica con invasión de costillas y cuerpos vertebrales o derrame pleural (que puede aparecer, por otra parte, también en los centrales). Entre un 5 a un 8% de los casos de carcinoma pulmonar presentan de hecho invasión o extensión directa sobre la pared torácica⁽⁶⁾.

El tumor de Pancoast se origina periféricamente en el vértice de uno de los dos lóbulos superiores, en el surco pulmonar superior, que es la muesca que la arteria subclavia produce

en la cúpula pleural y en los vértices de ambos lóbulos superiores.

El tumor de Pancoast crece de manera relativamente lenta y metastatiza escasa y tardíamente, habitualmente es de estirpe epidermoide. Debido a su localización, el tumor puede invadir en su crecimiento y por extensión directa las raíces inferiores del plexo braquial, el ganglio estrellado, la cadena simpática, los nervios intercostales, los vasos linfáticos de la fascia endotorácica, las costillas y las vértebras vecinas. Por lo tanto, puede producir dolor en la cintura escapular, brazo y antebrazo, atrofia de los músculos de la mano, anhidrosis y síndrome de Horner (ptosis palpebral, miosis y enoftalmos)⁽⁷⁾. Puede aparecer destrucción radiológica de la primera y segunda costilla.

La aparición de linfangitis carcinomatosa dará lugar a síntomas como tos o disnea.

Además, el carcinoma bronquioloalveolar se puede diseminar por vía transbronquial, lo cual produce crecimiento tumoral sobre múltiples superficies alveolares con deterioro de la transferencia de oxígeno, insuficiencia respiratoria, disnea, hipoxemia y producción de grandes cantidades de expectoración.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS FRECUENTES DEBIDAS A METÁSTASIS A DISTANCIA

La presencia de metástasis en el momento del diagnóstico es, desgraciadamente, muy frecuente en el carcinoma broncogénico: alre-

TABLA 4. Metástasis más frecuentes en el cáncer de pulmón

Localización	Frecuencia
Óseas	20-30 %
Cerebrales	10-50 %
Hepáticas	10-25 %
Suprarrenales	25-45 %

dedor del 40 % de los pacientes con carcinoma no microcítico se presentan con metástasis, siendo aún mayor la incidencia en los microcíticos.

Las localizaciones más frecuentes son óseas, hígado, cerebro, glándulas suprarrenales, pleura y piel⁽⁸⁾ (Tabla 4).

Las metástasis óseas aparecen en el 20 % de los casos al diagnóstico y hasta en un 30 % de los casos en su evolución. Suelen ser osteolíticas. Afectan predominantemente a los cuerpos vertebrales y a las costillas y suelen dar lugar a dolor intenso y a alteraciones bioquímicas como hipercalcemia y elevación de la fosfatasa alcalina.

Las metástasis cerebrales aparecen en un 10 % de los casos en el diagnóstico, y hasta en un 50 % en la evolución. De hecho, el carcinoma broncogénico es la primera causa de metástasis en el sistema nervioso central. El adenocarcinoma y el tumor microcítico son las estirpes que más frecuentemente lo producen. Pueden dar lugar a la aparición de síntomas inespecíficos (cefaleas, náuseas, vómitos) o focales (convulsiones, parexia de una extremidad, trastorno de conducta). No es excepcional que sea la primera manifestación clínica del carcinoma broncogénico⁽⁹⁾.

El hígado está afectado entre un 10 y un 25 % de los casos, generalmente en forma de metástasis múltiples, y suele ser silente hasta fases muy avanzadas de la enfermedad, pudiendo manifestarse entonces como dolor abdominal y hepatomegalia, astenia, anorexia, ictericia y elevación de enzimas hepáticas. Son más frecuentes en el anaplásico de células pe-

queñas, en el que pueden aparecer hasta en un 60 % de los casos a lo largo de la evolución.

Las metástasis suprarrenales suelen ser asintomáticas. Su afectación se describe hasta en un 25-45 % de las series de autopsia y se detecta habitualmente en los estudios radiológicos. La insuficiencia adrenal debida a metástasis bilateral puede ocurrir en muy raras ocasiones.

SÍNDROMES PARANEOPLÁSICOS

En ocasiones los síntomas del tumor se producen por efectos remotos debido a mecanismos diversos, tales como la producción de sustancias tumorales biológicamente activas: hormonas polipeptídicas, prostaglandinas, citocinas, inmunocomplejos o por mecanismos autoinmunes, sin relación directa con los efectos locorreionales o metastásicos del tumor. Estos son los llamados síndromes paraneoplásicos que pueden aparecer hasta en un 10 % de los casos, pueden preceder en meses o años a la detección del tumor y, excepcionalmente, pueden regresar si ha sido posible reseca el tumor. Son más frecuentes en el anaplásico de células pequeñas y en el carcinoide puesto que son tumores de origen endocrino. Su presencia no debe ser impedimento para llevar a cabo tratamientos potencialmente curativos cuando estén indicados.

Se han descrito una gran variedad de síndromes paraneoplásicos asociados al cáncer de pulmón⁽¹⁰⁾.

Los más frecuentes son anorexia y pérdida de peso, hipercalcemia no metastásica, hiponatremia, neuropatía periférica, anemia, tromboflebitis y acropaquias.

Los clasificaremos en: sistémicos, endocrino-metabólicos, osteoarticulares, neurológicos, hematológico-vasculares, renales y mucocutáneos.

El espectro de síndromes paraneoplásicos asociados a los tumores microcíticos difiere de los asociados a los no microcíticos. De este modo, el tumor microcítico es la histología de sólo un 5 % de los casos asociados con osteoartropatía hipertrófica. En los microcíticos, ade-

más, la hipercalcemia de mecanismo humoral es muy rara. Por otra parte, la gran mayoría de pacientes con cáncer de pulmón con síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética, síndrome de Cushing o síntomas neurológicos de origen paraneoplásico tiene un tumor de estirpe microcítica⁽¹¹⁾.

Sistémicos

- *Astenia, anorexia, pérdida de peso, disminución de la masa muscular*: puede deberse a diversos mecanismos, se ha atribuido a la presencia de mediadores como el factor de necrosis tumoral, o a sustancias hormonales como la epinefrina, la corticotropina, o la insulina.
- *Fiebre*: puede deberse a neumonitis obstructiva o causa infecciosa, pero a veces puede ser persistente, no responder a antibióticos y ser de origen paraneoplásico.
- *Polimiositis, dermatomiositis.*
- *Lupus eritematoso disseminado.*
- *Endocarditis trombótica no bacteriana.*
- *Hipotensión ortostática.*
- *Hipertensión.*

Endocrinológicos o metabólicos

Las hormonas pueden ser sintetizadas en zonas eutópicas o ectópicas. El término ectópico se refiere a la producción de hormonas en un tejido atípico que las sintetiza. Es posible que muchos casos de producción de hormonas ectópica se deba a la desdiferenciación celular. La propensión que tienen algunos cánceres en producir hormonas particulares sugiere que la desdiferenciación es parcial o que hay desregulación de algunas vías selectivas. En el carcinoma microcítico se ha logrado definir la vía de diferenciación: el fenotipo neuroendocrino es dictado en parte por el homólogo-1 aquetecuto (hASH-1) del factor humano de transcripción hélice básica-hélice en rizo, expresado en cantidades anormalmente altas, que muestra la producción ectópica de ACTH.

Los síndromes endocrinos paraneoplásicos más frecuentes son la hipercalcemia por la producción excesiva del α PTHrP y de otros

factores, la hiponatremia por exceso de vasopresina y el síndrome de Cushing por la ACTH ectópica⁽¹²⁾.

- *Síndrome de Cushing*, más frecuente en el microcítico, en un 1-5%, típicamente con un comienzo rápido de los síntomas (hiperglucemia, poliuria, alcalosis hipocaliémica, debilidad muscular). También los carcinoides bronquiales pueden asociarse con este síndrome.
- *Hipercalcemia no metastásica*, más frecuente en el epidermoide, puede dar lugar a anorexia, náuseas, vómitos, debilidad, confusión y coma.
- *Síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética.*

La vasopresina es una hormona antidiurética producida normalmente en la neurohipófisis. Su producción ectópica de origen tumoral es causa frecuente del síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética. Se asocia especialmente al microcítico; de hecho, en algunos estudios se han detectado concentraciones elevadas de dicha hormona hasta en el 50% de los pacientes con tumores microcíticos⁽¹³⁾, aunque el síndrome clínico solo se manifiesta en menos del 5% ya que sólo aparecen síntomas (disminución del nivel de conciencia e incluso convulsiones) cuando el sodio plasmático disminuye muy significativamente o de forma rápida. Puede también asociarse a diversas causas no tumorales.

- Otros: *ginecomastia, acromegalia, galactorrea, hiper o hipoglucemia, síndrome carcinóide, acidosis láctica, hipouricemia, hipertiroidismo, hiperamilasemia.*

Hematológicas-vasculares

Las alteraciones hematológicas pueden ser la expresión de un síndrome paraneoplásico, aunque lo más habitual es que se deban a efectos directos o indirectos del tumor de otra naturaleza. La *anemia*, presente en más de un 20%, suele ser carencial o por invasión de médula ósea. La *reacción leucemoide o leucoeri-*

troblástica y la *eosinofilia* elevada y persistente sí son, más probablemente, paraneoplásicas. Se encuentra eosinofilia en un 3 % de los pacientes con cáncer de pulmón. Los pacientes con eosinofilia normalmente no presentan síntomas pero aquellos con cifras muy altas (> 5.000 células / μ) pueden tener infiltrados pulmonares y disnea sibilante, siendo preciso el tratamiento con glucocorticoides.

Otras manifestaciones son *trombocitosis*, *púrpura trombopénica* y *vasculitis*.

La trombosis venosa profunda y la embolia pulmonar son las manifestaciones trombóticas más frecuentes en los pacientes con cáncer ya que se produce liberación de sustancias procoagulantes o citocinas por el tumor y alteración en la agregación plaquetaria. *El síndrome de Trousseau* es la coexistencia de cáncer de órgano sólido con trombosis venosa profunda.

Osteoarticulares

Osteoartropatía hipertrófica: es una de las más frecuentes, caracterizada por la hiperostosis de los huesos tubulares y una expansión del tejido blando periungueal (acropaquias). A veces se presentan las acropaquias de forma aislada y, aunque también pueden asociarse a otras patologías, el carcinoma broncogénico es responsable de más del 80 % de los casos. La causa es desconocida.

Neurológicos

Son poco frecuentes y no guardan relación con el tamaño del tumor, se suelen asociar a los tumores microcíticos. En el 60 % de los casos con síntomas neurológicos paraneoplásicos estos preceden al diagnóstico de cáncer. Casi todos son mediados por respuestas inmunitarias desencadenadas por la expresión tumoral de proteínas neuronales (antígenos onconeuronales)⁽¹⁴⁾.

Se han descrito las siguientes alteraciones:

- *Neuropatía periférica*.
- *Degeneración cerebelosa*: suele aparecer inicialmente mareo, oscilopsia, visión borrosa o diplopía, náusea y vómito. Días o

semanas después aparecen disartria, ataxia y disfagia variable. El trastorno se debe a la degeneración de las células de Purkinje, con afectación variable de otras neuronas de la corteza cerebelosa, núcleos profundos del cerebelo y haces espinocerebelosos. Puede aparecer en el tumor microcítico, donde se pueden encontrar anticuerpos antiVGCC de tipo P/Q.

- *Encefalitis límbica*.
- *Mielopatía necrotizante*.
- *Síndrome opsoclonus-mioclonus*. El opsoclonus es un trastorno del movimiento extraocular que se caracteriza por sacudidas caóticas involuntarias en todas las direcciones de la mirada. Generalmente estará acompañado de mioclono y ataxia. Las causas paraneoplásicas más frecuentes son el carcinoma de pulmón y el de mama en el adulto y el neuroblastoma en el niño, también puede ser idiopático. Suele evolucionar, si el tratamiento de la neoplasia no es satisfactorio, hacia encefalopatía, coma y muerte. A veces se trata con inmunoterapia o plasmaféresis.
- *Pseudoobstrucción intestinal*.
- *Retinopatía*.
- *Síndrome de Lambert-Eaton* es un síndrome similar a la miastenia con rasgos clínicos y electroencefalógrafos peculiares que pueden preceder en años a la neoplasia. Se trata de un trastorno presináptico de la unión neuromuscular que puede producir una debilidad muscular similar a la que se produce en la miastenia. La musculatura proximal de las extremidades inferiores se afecta con frecuencia. El 70 % tiene afectados los pares craneales con ptosis palpebral y diplopía, con alteración de los reflejos y del sistema nervioso autónomo con sequedad de boca e impotencia. Se debe a la presencia de autoanticuerpos contra los canales del calcio de tipo P/Q en las terminaciones nerviosas motoras. La mayoría de los pacientes presentan un tumor asociado, el más frecuente es el carcinoma pulmonar de células pequeñas⁽¹⁵⁾.

Renales

Glomerulonefritis, síndrome nefrótico.

Mucocutáneos

Acantosis nigricans, melanosis generalizada, enfermedad de Bazex, eritema gyratum repens, hipertrichosis, prurito-urticaria, signo de Leser-Trelat.

Como conclusión, las manifestaciones clínicas del carcinoma broncogénico son muy variables, pudiendo dar lugar a multitud de síntomas por muy diversos mecanismos. La presencia de estos síntomas en un paciente de riesgo debe hacernos siempre sospechar su existencia e iniciar estudio de despistaje.

BIBLIOGRAFÍA

- Schrump DS, Altorki NK et al. Non small cell cancer. En: Devita VT, Hellman S, Rosenberg SA, eds. Lung cancer. Principles and practice. Lippincott, Williams and Wilkins; 2005. p. 189-246.
- Grupo de Trabajo de la SEPAR. Normativa actualizada (1998) sobre el diagnóstico y estaficación del carcinoma broncogénico. Arch Bronconeumol. 1998; 34: 437-52.
- Scliottti GV. Symtoms, signs and staging of lung cancer. Eur Repir Mon. 2001; 17: 86-119.
- Portenoy RK. Cancer pain: pathophysiology and syndromes. Lancet. 1992; 339: 1026-31.
- Hernández Hernández J. Neoplasias. Clínica, diagnóstico e indicaciones del tratamiento del carcinoma broncogénico. En: Martín Escribano P et al. Manual de Medicina Respiratoria. 2006; p. 1091-111.
- McCaughan BC, Martini N, Bains MS, et al. Chest wall invasion in carcinoma of the lung. Therapeutic and prognostic implications. J Thorac Cardiovasc Surg. 1985; 89: 836-41.
- Shahian DM, Neptune WB, Ellis FH. Pancoast tumors: improved survival with preoperative and postoperative radiotherapy. Ann Thorac Surg. 1987; 43: 32-80.
- Sánchez de Cos Escuin J, Miravet Sorribes L, Arbal Arca J, et al. Estudio multicéntrico epidemiológico-clínico de cáncer de pulmón en España. Arch Bronconeumol. 2006; 42: 446-52.
- Sánchez de Cos Escuin J. Carcinoma broncogénico: epidemiología, factores etiológicos y manifestaciones clínicas. En: Álvarez-Sala JL, et al. Neumología clínica. Barcelona: Elsevier; 2010. p. 459-465.
- Beckes MA, Spiro SG, Colice GL, et al. Initial evaluation of the patient with lung cancer. Symtoms, signs, laboratory tests and paraneoplastic syndroms. Chest. 2003; 123 (supple 1): 97-104.
- Murren JR, Turrissi AR, Pass HI. Small cell cancer. En: Devita VT, Hellman S, Rosenberg SA, eds. Cancer. Principles and Practise of Oncology. Lung cancer. Lippincott, Williams and Wilkins; 2005. p. 246-72.
- Jameson JL, Johnson BR. Síndromes paraneoplásicos: hematológicos y endocrinológicos. En: Fauci AS, et al. Harrison, Principios de Medicina Interna. Mc Graw Hill; 2009. p. 617-21.
- Wozniak AJ, Gadgeel SM. Clinical presentation of small cell cancer. En: Pass HI, Carbone DP, eds. Lung cancer. Principles and Practice. Filadelfia: Lippincott, Williams and Wilkins; 2005. p. 291-303.
- Dalmau J, Myrna R. Rosenfed. Síndromes neurológicos paraneoplásicos En: Fauci AS et al. Harrison, Principios de Medicina Interna. Mc Graw Hill; 2009. p. 623-8.
- Drachman DB. Miastenia gravis y otras enfermedades de la unión neuromuscular. En: Fauci AS, et al. Harrison, Principios de Medicina Interna. Mc Graw Hill; 2009. p. 2672-7.