

Varón con neoplasia de pulmón metastatizada y síndrome paraneoplásico múltiple

A. Urruticoechea^a, L. Horcada^a, C. Delgado^a, F. García-López^b, E. Prats^b, C. Tarancón^c y C. Armas

^aServicio de Reumatología. ^bServicio de Medicina Nuclear. ^cServicio de Neumología. HCU de Zaragoza. España.

La osteoartropatía hipertrófica (OH) es un síndrome clínico en el que se desarrolla una periostitis crónica proliferativa de huesos largos, una deformación de los dedos de las manos y de los pies en palillo de tambor (dedos hipocráticos) y una sinovitis oligo o poliarticular. La forma secundaria generalizada se clasifica, etiopatogénicamente, en pulmonar, pleural, cardiovascular y gastrointestinal. La forma pulmonar se ha asociado al carcinoma broncogénico entre otras etiologías. Presentamos el caso de un síndrome paraneoplásico múltiple constituido por una OH, una crioglobulinemia mixta policlonal y una polineuropatía axonal en un paciente con un carcinoma broncogénico pulmonar con metástasis óseas. La excepcionalidad del caso está dada por la enfermedad paraneoplásica múltiple y metastásica asociadas. Revisamos la bibliografía al respecto y destacamos especialmente el singular patrón gammagráfico óseo constituido por una combinación de signos típicos de la OH y metástasis óseas.

Palabras clave: Osteoartropatía hipertrófica. Metástasis óseas. Carcinoma de pulmón.

Introducción

La osteoartropatía hipertrófica (OH) es una entidad clínica que se incluye dentro de la lista de síndromes paraneoplásicos, pues es frecuente su asociación con diversas neoplasias, en especial el carcinoma pulmonar¹⁻³. Desde el punto de vista clínico, el cuadro se caracteriza por la presencia de una deformidad de la parte distal de las extremidades conocida como dedos hipocráticos o en palillo de tambor, asociada a la proliferación del periostio

Male with metastasized pulmonary carcinoma and multiple paraneoplastic syndrome

Hypertrophic osteoarthropathy (HO) is a clinical syndrome that produces chronic periosteal bone formation of the large bones, clubbing of hand and/or foot digits in drumsticks and oligo- or polyarticular synovitis. Based on the etiopathogenesis, the generalized secondary form can be classified as pulmonary, pleural, cardiovascular or gastrointestinal. Bronchogenic carcinoma has been described in the pulmonary etiology, among others.

We present the case of a multiple paraneoplastic disease (HO, mixed polyclonal cryoglobulinemia and axonal polyneuropathy) associated with pulmonary carcinoma with bone metastases. The exceptionality of this case lies in the association of multiple paraneoplastic disease and metastases. We review the literature on the subject and highlight the peculiar bone scan scintigraphy consisting of a mixture of typical signs of HO and bone metastases.

Key words: Hypertrophic osteoarthropathy. Bone metastases. Pulmonary carcinoma.

de los huesos tubulares. En algunas ocasiones, la OH asociada al carcinoma pulmonar puede formar parte de un síndrome paraneoplásico múltiple, que cuando se asocia a las manifestaciones clínicas propias de las metástasis tumorales da lugar a un cuadro clínico muy florido en el que es difícil diferenciar la sintomatología paraneoplásica de la propiamente tumoral. Presentamos un caso de adenocarcinoma pulmonar metastásico y síndrome paraneoplásico múltiple constituido por una OH, una crioglobulinemia mixta policlonal y una polineuropatía axonal.

Observación clínica

Varón de 63 años, fumador de 40 cigarrillos al día, sin antecedentes médicos de interés y con antecedentes familiares de neoplasia de colon en los pa-

Correspondencia: Dr. A. Urruticoechea Arana. Gutiérrez Mellado, 19, 9.º izqda. 50009 Zaragoza. España. Correo electrónico: anboliv@yahoo.es

Manuscrito recibido el 12-09-2001 y aceptado el 18-06-2002.



Figura 1. Imagen de las manos del paciente donde se aprecia la tumefacción de las metacarpofalángicas segunda y tercera y de las interfalángicas proximales, así como la típica acropaquia y uñas en vidrio de reloj de la OH.

dres y un hermano. El paciente acudió a la consulta de reumatología por un cuadro de 4-5 meses de evolución caracterizado por dolor y tumefacción simétrica de hombros, codos, carpos, rodillas, tobillos y pequeñas articulaciones de las manos, sugestivo de una poliartritis inflamatoria de inicio. El dolor osteoarticular era de predominio nocturno y se había incrementado en los últimos meses a pesar del tratamiento instaurado con AINE y bajas dosis de corticoides (10 mg de prednisona). El paciente refería también una pérdida de fuerza en las manos, con dificultad de cierre de las mismas y mialgias generalizadas. En las últimas semanas se había añadido tos escasamente productiva que no se acompañaba de disnea ni dolor torácico. Desde el inicio del cuadro el paciente refería una pérdida de peso que se cuantificó en aproximadamente 7 kg. En la exploración física destacaba un paciente eupneico, con un aparente buen estado general y de nutrición, y sin adenopatías palpables en las cadenas accesibles. En la auscultación cardiopulmonar presentaba roncus inspiratorios y espiratorios en el hemitórax derecho y tonos rítmicos a 90 por minuto. En el abdomen no se palpaban organomegalias.

En la exploración osteoarticular llamaba la atención el ensanchamiento del extremo distal de las cuatro extremidades, más significativo en las manos, que se acompañaba de un intenso dolor óseo, lo que fue interpretado clínicamente como una acropaquia dolorosa (fig. 1). Se constató la presencia de dolor y tumefacción de grandes y pequeñas articulaciones en hombros, codos, muñecas, varias metacarpofalángicas y rodillas con un derrame articular importante. Se practicó una artrocentesis evacuadora de la rodilla derecha que dio salida a 25 ml de líquido sinovial de características no inflamatorias, cultivo negativo y ausencia de cristales.

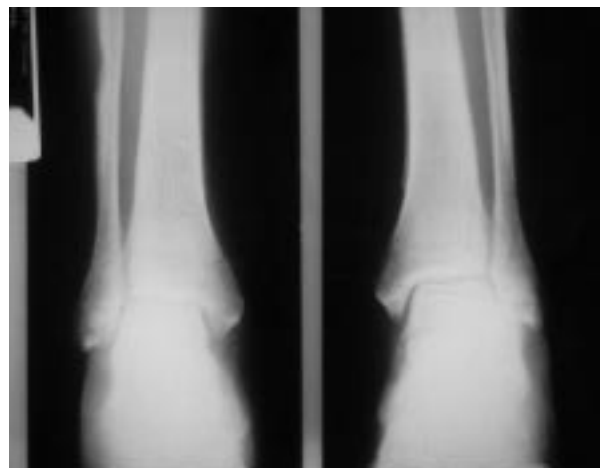


Figura 2. Radiografía anteroposterior de tibias y peronés donde puede observarse una reacción perióstica bilateral y un engrosamiento de la cortical.

En la analítica general de sangre y orina destacaba una anemia microcítica con una Hb de 10,1 g/dl y un VCM de 74,8 fl, una VSG de 97 mmHg/h y una PCR elevada de 17,80 mg/dl. Destacaba también la presencia de una crioglobulinemia mixta policlonal IgG e IgM, con una inmunolectroforesis en suero y orina en la que no se evidenciaba ninguna banda monoclonal. El estudio inmunológico demostró unos inmunocomplejos circulantes elevados, así como anticuerpos antinucleares, factor reumatoide y enzima conversiva de la angiotensina negativos. El HLA fue inespecífico. Se determinaron diferentes serologías para VHB, VHC, VEB, CMV, *Borrelia*, *Brucella*, *Yersinia* y *Legionella*, que resultaron todas negativas. Se practicó una baciloscopia que fue también negativa.

La radiografía de tórax puso de manifiesto un nódulo de alta densidad en la base pulmonar izquierda, una imagen nodular de límites bien definidos en la periferia del pulmón izquierdo, un engrosamiento hilar derecho, un discreto derrame pleural derecho y un ensanchamiento mediastínico. Se practicó una TC torácica que puso de manifiesto la presencia de una masa parahiliar inferior derecha que ocupaba el receso pleuroacigoesofágico, compatible con carcinoma de pulmón. Como confirmación diagnóstica y evaluación de las posibilidades terapéuticas según la histología del tumor, se realizó una biopsia pulmonar, con el resultado anatómopatológico de carcinoma muy indiferenciado de células grandes.

En el estudio completo de extensión, la radiología ósea demostró una evidente reacción perióstica bilateral en tibias, peronés y fémures, junto con unas imágenes densas sugestivas de metástasis óseas en ambos fémures (fig. 2). Un electromiograma practicado demostró la presencia de una típica polineuropatía axonal con potenciales de baja amplitud,

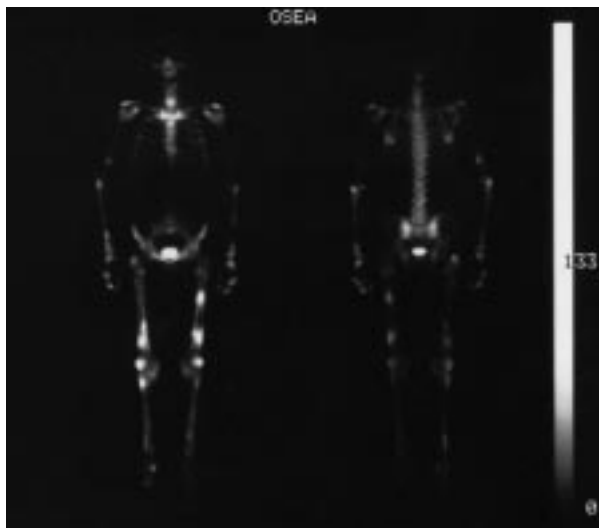


Figura 3. Gammagrafía ósea que pone de manifiesto la presencia de una captación poliarticular, junto con un aumento de captación lineal en los huesos largos, más evidente en la diáfisis del fémur izquierdo, dando la típica imagen en "doble raíl" de las periostitis que pueden observarse en el curso de una OH. En esta gammagrafía se observan, además, focos de intensa captación en el húmero y el radio derechos, ambos fémures y tibias, muy sugestivos de metástasis óseas en esta localización.

tanto motores como sensitivos. Finalmente, la gammagrafía ósea con tecnecio-99m puso de manifiesto un aumento de captación poliarticular, así como lineal, en los huesos largos, más evidente en la diáfisis del fémur izquierdo, dando la típica imagen en "doble raíl" de las periostitis. En la gammagrafía destacaba también la presencia de intensos focos de captación en el húmero y el radio derechos, ambos fémures y tibias, sugestivos de metástasis óseas concomitantes (fig. 3).

Con el diagnóstico de carcinoma pulmonar indiferenciado de células grandes estadio IV, con síndrome paraneoplásico múltiple asociado (OH, crioglobulinemia mixta policlonal y polineuropatía axonal) fue valorado por el comité de tumores, desestimándose cualquier tipo de tratamiento curativo dado el avanzado estadio tumoral. El paciente requirió analgesia mayor para controlar el intenso dolor que presentaba y la evolución fue rápida, falleciendo a los 2 meses del diagnóstico.

Discusión

La OH es un síndrome clínico en el que se desarrolla una periostitis crónica proliferativa de huesos largos, una deformación de los dedos de las manos y de los pies en palillo de tambor (dedos hipocráticos) y una sinovitis oligo o poliarticular⁴. Clásicamente, se distinguen dos tipos de OH: una forma primaria, de carácter familiar autosómica dominante, denominada síndrome de Touraine-Solente-Golé, y otra secundaria, la más frecuente, que se

asocia fundamentalmente a procesos intratorácicos. La forma secundaria se clasifica, a la vez, según su etiología en: pulmonar, pleural, cardiovascular y gastrointestinal. En la forma pulmonar el carcinoma pulmonar es, entre otras numerosas causas, una de las etiologías más frecuentes¹⁻³.

En este trabajo presentamos un caso de un paciente con una sintomatología típica de OH como manifestación clínica de una neoplasia oculta (carcinoma pulmonar). En este caso es interesante destacar la radiología y, de forma especial, la gammagrafía ósea que permitieron establecer el diagnóstico de OH y las metástasis óseas concomitantes, al demostrar junto a los signos característicos de la OH, la presencia de imágenes muy sugestivas de metástasis óseas (figs. 2 y 3)⁵⁻⁷.

Revisando la bibliografía, entre los síndromes paraneoplásicos más frecuentes que se presentan con manifestaciones osteomusculares, destacan diversas conectivopatías, como vasculitis, síndromes esclerodermiformes y lupoides, entre otros muchos, y de forma muy especial la dermatopolimiositis de inicio en el adulto y la OH, entidades cuya presencia obliga a descartar una neoplasia oculta⁸⁻¹⁷. Desde el punto de vista clínico, lo más destacable de nuestro caso fue el cuadro osteoarticular con que se presentó el paciente, que sugería una poliartitis inflamatoria de inicio. El estudio del líquido sinovial (líquido no inflamatorio), junto con el patrón de dolor y deformidad ósea, permitió establecer el diagnóstico de OH. La presencia de derrames sinoviales no inflamatorios, si bien es característico de la OH, resulta también frecuente en otros numerosos casos de artritis asociado a neoplasia¹⁸. Los mecanismos de lesión articular producidos por una neoplasia no se conocen con certeza. Se han sugerido diversos factores humorales y celulares (se han detectado citocinas producidas por las células tumorales y la presencia de inmunocomplejos circulantes en diversos tumores). Hay especulaciones con ciertos mecanismos patogénicos que alteran la inmunidad en el huésped genéticamente predispuesto. Finalmente, se han implicado incluso diversos factores neurovasculares. En este sentido, las enfermedades que con mayor frecuencia se asocian a OH se localizan en territorio innervado por el vago, detectándose mejoría de los síntomas tras la vagotomía, si bien la desaparición de la sintomatología osteoarticular sólo está descrita tras la erradicación de la neoplasia¹⁹.

Las artritis paraneoplásicas son, en general, entidades raras, pero su presencia es un auténtico reto diagnóstico para los reumatólogos. Ante la sospecha clínica, el médico deberá investigar y valorar los factores de riesgo de neoplasia del paciente (antecedentes familiares y personales de neoplasia, exposición a agentes carcinógenos o tratamientos inmunosupresores, la presencia de una enfermedad reumática de larga evolución...), la resistencia del

cuadro articular al tratamiento con antiinflamatorios y corticoides y, de forma muy especial, la presencia de otra sintomatología clínica paraneoplásica acompañante^{8,9,20,21}. En nuestro caso el cuadro osteomuscular se acompañaba de una crioglobulinemia mixta policlonal y una polineuropatía axonal. La crioglobulinemia es una disproteinemia que con frecuencia se asocia a neoplasia. Entre sus manifestaciones clínicas se encuentra hasta en un 5% de casos la presencia de neuropatías periféricas, entre las que se incluye las polineuropatías axonales²². La presencia de neuropatía periférica, sin embargo, también puede observarse de forma aislada como entidad paraneoplásica, si bien su frecuencia es escasa y su prevalencia no ha sido establecida. En resumen, presentamos el caso de un paciente con una OH en el contexto de un síndrome paraneoplásico múltiple, asociado con un carcinoma pulmonar indiferenciado de células grandes con metástasis óseas. Destacamos y discutimos de forma especial el patrón poliarticular de presentación y la imagen gammagráfica suma de las imágenes típicas de la OH y las metástasis óseas.

Bibliografía

- Martínez-Lavin M, Matucci-Cerinic M, Jasic I. Hypertrophic osteoarthropathy: consensus on its definition, classification, assessment and diagnostic criteria. *J Rheumatol* 1993;20:1386-7.
- Vera FJ, Botella MS, Aparisi F, Morera C. Osteoartropatía hipertrofica en paciente con carcinoma de nasofaringe. *Acta Otorrinolaring Esp* 1995;46:1:67-70.
- Rodríguez MS, Hernández I, Pérez JL, Moreno de Vega V, Núñez J, Sánchez R, et al. Osteoartropatía hipertrofica y cáncer de pulmón. Consideraciones a propósito de dos casos. *An Med Intern* 1988;5:446-70.
- Corts Giner JR, Castellano Cuesta JA. Síndromes paraneoplásicos y manifestaciones de procesos hematológicos malignos. En: Pascual E, Rodríguez Valverde V, Carbonell Abello J, Gómez-Reino Carota JJ, editores. *Tratado de reumatología*. Madrid: Arán, 1998; p. 1587-606.
- Terry DW, Isitman AI, Holmes RA. Radionuclide bone images in hypertrophic pulmonary osteoarthropathy. *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl* 1975;124:571-6.
- Berná L, Martín Curto LM, Herranz R. Exploraciones isotópicas en patología ósea. En: Carrió I, Estorch M, Berná L, editores. *Estudios isotópicos en medicina*. Madrid: Springer-Verlag Ibérica, 1997; p. 103-25.
- Serena Pruig A, Campos Villarino M. Gammagrafía en aparato osteoarticular. *Procedimientos en Medicina Nuclear* 2001; 103-5.
- Jochanan E, Naschitz MD. Rheumatic syndromes: clues to occult neoplasia. *Curr Opin Rheumatol* 2001;13:62-6.
- Naschitz JE, Rosner I, Rozenbaum M. Rheumatic syndromes: clues to occult neoplasia. *Semin Arthritis Rheum* 1999;29:43-55.
- Talanin NY, Bushore D, Rasberry R. Dermatomyositis with the features of inclusion body myositis associated with carcinoma of the bladder. *Br J Dermatol* 1999;141:926-30.
- Goyal S, Noursari HC. Paraneoplastic amyopathic dermatomyositis associated with breast cancer recurrence. *J Am Acad Dermatol* 1999;41:874-5.
- Asherson RA, Cervera R. Antiphospholipid antibodies and malignancies. In: Shoenfeld Y, Gershwin ME, editors. *Cancer and autoimmunity*. Amsterdam: Elsevier, 2000; p. 93-103.
- Rovensky R, Tuchynova A. Polymyalgia rheumatica, temporal arteritis and occurrence of malignancy. In: Shoenfeld Y, Gershwin ME, editors. *Cancer and autoimmunity*. Amsterdam: Elsevier, 2000; p. 81-3.
- Delevalux I, Cabane J, Le Nechet. A paraneoplastic achrosyndrom. *Presse Med* 1999;38:1109-11.
- Fernández-Madrid F, Tomkiel J. Antinuclear antibodies as potential markers of lung cancer. In: Shoenfeld Y, Gershwin ME, editors. *Cancer and autoimmunity*. Amsterdam: Elsevier, 2000; p. 159-73.
- Conrad K. Autoantibodies in cancer patients and in persons with a higher risk of cancer development. In: Shoenfeld Y, Gershwin ME, editors. *Cancer and autoimmunity*. Amsterdam: Elsevier, 2000; p. 159-73.
- Gratacós J. Tumores sinoviales y síndromes paraneoplásicos. En: Barceló P, Nadal A, editores. *Manual de referencia rápida en reumatología*. Barcelona: Mosby, 1997.
- Corts JR, Castellano JA. Síndromes paraneoplásicos y manifestaciones de procesos hematológicos malignos. En: Pascual E, Rodríguez Valverde V, Carbonell Abello J, Gómez-Reino Carota JJ, editores. *Tratado de reumatología*. Madrid: Arán, 1998; p. 1587-606.
- Scharr S, Galanski M, Gratz K, Zeidler H. Clinical images: Hypertrophic osteoarthropathy. *Arth Rheum* 1999;42:2736.
- Abu-Shakra M, Buskila D, Shoenfeld Y. Rheumatoid arthritis and cancer. In: Shoenfeld Y, Gershwin ME, editors. *Cancer and autoimmunity*. Amsterdam: Elsevier, 2000; p. 19-30.
- Beauparlant P, Papp K, Haraoui B. The incidence of cancer associated with the treatment of rheumatoid arthritis. *Semin Arthritis Rheum* 1999;29:148-58.
- Dyck PJ, Thomas PK, Griffin JW, Low PA, Poduslo JF, editors. *Peripheral neuropathy*. 3rd ed. Philadelphia: WB Saunders, 1993.