



## Trastornos reumáticos como manifestación de síndromes paraneoplásicos: más allá de la inflamación

**Nahasmendu erreumatikoak síndrome paraneoplasikoen adierazpen gisa: hanturaz harago begiratzeko artea**

**Rheumatic disorders as a manifestation of paraneoplastic syndromes: the art of looking beyond inflammation**

DOI: <https://doi.org/10.64246/0613gmb>

Los procesos reumáticos y los cánceres mantienen relaciones multidireccionales, en algunas circunstancias, no suficientemente aclaradas. En ocasiones, la enfermedad reumática supone un riesgo de padecer una enfermedad tumoral, bien por su propia fisiopatología, bien como consecuencia del tratamiento de la misma. En otros casos, sustancias liberadas por las células tumorales darán lugar a procesos reumatológicos, entre otros, que denominamos Síndromes Paraneoplásicos y que pueden presentarse con anterioridad al tumor, que no tienen relación directa con el mismo ni con sus metástasis, cediendo o mejorando muchas veces tras la mejoría o la erradicación de la neoplasia. Por otro lado, el propio tratamiento de algunas neoplasias favorecen la aparición o la agravación de los procesos reumáticos, especialmente cuando utilizamos algunos tratamientos hormonales o inmunológicos<sup>1,2</sup>.

Los síndromes paraneoplásicos están causados bien por la producción por las células tumorales de sustancias que directa o indirectamente causan síntomas a distancia, bien por la respuesta del huésped al tumor, donde el sistema inmunitario cobra un gran protagonismo<sup>3</sup>.

Los Síndromes Paraneoplásicos Reumáticos se definen como manifestaciones sistémicas no atribuibles a la invasión directa del tumor ni a sus metástasis, sino a mecanismos humorales, metabólicos o inmunológicos derivados de la neoplasia. Pueden afectar a huesos, articulaciones, fascias, músculos o vasos.

Estas manifestaciones pueden simular, con sorprendente fidelidad, cuadros como la Polimialgia Reumática, la Artritis Reumatoide Seronegativa, la Esclerosis Sistémica,

las Vasculitis o las Miositis Inflamatorias, entre otras. En muchas ocasiones, el cuadro reumatológico precede meses o incluso años al diagnóstico del cáncer, convirtiéndose en una señal de alarma relativamente precoz.

Para la consideración de Síndrome Paraneoplásico, se establecen los criterios de Bradford Hill<sup>4</sup>, uno de los cuales establece que la relación temporal entre el tumor y el Síndrome Paraneoplásico varíe desde la simultaneidad hasta los 2 o incluso 4 años de anticipación<sup>5,6</sup>.

La detección temprana de estos síndromes relacionados con procesos de autoinmunidad e inflamación ha mejorado notablemente gracias al avance de las técnicas de inmunología molecular y de medicina individualizada, además del desarrollo de las técnicas de imagen<sup>7</sup>. Sin embargo, persiste un desafío clínico de notable interés, como es el identificar cuándo una manifestación reumática es, en realidad, la expresión de un proceso neoplásico desconocido.

El mecanismo mediante el cual una neoplasia desencadena manifestaciones reumatológicas se basa en dos grandes vías, por un lado la liberación de factores humorales por la tumoración, como el VEGF (Factor de Crecimiento Vascular Endotelial) en la Osteoartropatía Hipertrófica o el FGF23 (Factor 23 de Crecimiento de Fibroblastos) en la Osteomalacia inducida por tumor, y por otro lado la reacción inmunitaria antitumoral que, por mimetismo o reacción cruzada, afecta tejidos musculoesqueléticos<sup>1-3</sup>.

Esta doble vía explica por qué hay cuadros clínicos que no responden al tratamiento habitual de enfermedades

inflamatorias autoinmunes y que requieren pensar más allá del proceso reumatológico<sup>8</sup>.

La presentación atípica y la pobre o nula respuesta al tratamiento adecuado debe hacernos sospechar de un proceso paraneoplásico y por lo tanto el despistaje de un tumor oculto se hace necesario, para lo cual tendremos que tener en cuenta la edad del paciente, sus síntomas, sus hábitos y su comorbilidad. El desafío diagnóstico radica en distinguir una verdadera enfermedad autoinmune idiopática de una manifestación paraneoplásica. Datos clínicos como edad avanzada, resistencia al tratamiento convencional, pérdida de peso inexplicable, anemia o elevación persistente de marcadores inflamatorios sin correlato clínico, deben generar la sospecha<sup>6-7,9-10</sup>.

Las manifestaciones reumatológicas de origen paraneoplásico incluyen, entre otras, la Artritis, ya sea poliarticular, simétrica o asimétrica, el Síndrome de Sinovitis Simétrica Seronegativa con Edema, la Fascitis Palmar y Poliartitis asociadas a tumores de ovario, la Osteoartropatía Hipertrófica, la Miositis Inflamatoria, especialmente la Dermatomiositis, y la Osteomalacia inducida por tumor<sup>6-10</sup>.

Entre los ejemplos más reconocidos se encuentran la Poliartitis Paraneoplásica, que remeda a la Artritis Reumatoide, frecuentemente asociada a una variedad de tumores sólidos como cáncer de pulmón, mama y páncreas, y también hematológicos como linfomas y leucemias agudas linfoblásticas y mieloblásticas<sup>6-10</sup>.

En la Nota Clínica presentada en este número de la Revista Gaceta Médica de Bilbao por Merino-Chaves J et al<sup>11</sup> describen un caso de Linfoma B difuso de Célula Grande asociado a una Poliartitis Paraneoplásica con una evolución tórpida a pesar de los adecuados tratamientos instaurados, y una progresión final de la enfermedad Oncohematológica.

Los trastornos reumáticos como expresión de síndromes paraneoplásicos representan un recordatorio de que, en medicina, no todo lo que parece inflamación autoinmune lo es. Un pensamiento clínico amplio, crítico y transversal sigue siendo imprescindible para no perder de vista lo esencial: el paciente como un todo.

La identificación de un trastorno reumático paraneoplásico exige una colaboración interdisciplinaria estrecha entre las diferentes especialidades implicadas en su atención. Es necesario promover el estudio más allá de la inflamación, lo que nos permitirá reconocer que pacientes con manifestaciones reumatológicas pueden estar expresando un proceso neoplásico subyacente<sup>12-14</sup>. El despistaje del tumor oculto tiene un doble objetivo, por un lado, llegar a un diagnóstico temprano con opciones terapéuticas y por otro, si la enfermedad tumoral está avanzada la respuesta al tratamiento en muchos casos mejorará la sintomatología paraneoplásica, lo que redundará en la mejoría de la calidad de vida.

Aunque los Síndromes Reumatológicos Paraneoplásicos son poco frecuentes, su baja incidencia no debe restar relevancia, ya que la verdadera prevalencia puede estar subestimada debido a diagnósticos tardíos o inadecuados.

El estudio de los mecanismos moleculares que unen neoplasia e inflamación articula un campo prometedor,

como es la investigación de antígenos tumorales compartidos con tejidos musculo-esqueléticos.

## Bibliografía

1. Naschitz JF, Rosner I. Musculoskeletal syndromes associated with malignancy (excluding hypertrophic osteoarthropathy). *Curr Opin Rheumatol* 2008;20:100-5.
2. Tinazzi E, Ficarra V, Simeoni S, Artibani W, Lunardi C. Reactive arthritis following BCG immunotherapy for urinary bladder carcinoma: a systematic review. *Rheumatol Int* 2006;26:481-8.
3. Suarez-Almazor MF, Kim ST, Abdel-Wahab N, Diab A. Review: immune-related adverse events with use of checkpoint inhibitors for immunotherapy of cancer. *Arthritis Rheum* 2017;69:687-99.
4. Hill AB. The environment and disease: association or causation? *Proc R Soc Med* 1965;58:295-300.
5. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer. The next generation. *Cell* 2011;144:646-74.
6. Manger B, Schett G. Rheumatic paraneoplastic syndromes- a clinical link between malignancy and autoimmunity. *Clin Immunol* 2018;186: 67-70.
7. Kani KK, Porrino JA, Mulligan ME, Chew FS. Paraneoplastic musculoskeletal disorders: review and update for radiologists. *Skeletal Radiol* 2023;52:421-33.
8. Manzini CU, Colaci M, Ferri C, Manzini E. Paraneoplastic rheumatic disorders: a narrative review. *Reumatismo* 2018;70:199-211.
9. Chandran G, Ahern MJ, Seshadri P, Coghlan D. Rheumatic manifestations of the myelodysplastic syndromes: a comparative study. *Aust N Z J Med* 1996;26:683-8.
10. Manger B, Schett G. Paraneoplastic syndromes in rheumatology. *Nat Rev Rheumatol* 2014;10:662-670.
11. Merino-Chaves J, Paniagua-Díaz I, Franco-Vicario R. Linfoma B difuso de célula grande con reumatismo palindrómico tratado con inmunosupresores. *Gac. Med. de Bilbao*. 2026;123(1):9-13
12. Azar L, Khasnis A. Paraneoplastic rheumatologic syndromes. *Curr Opin Rheumatol* 2013;25:44-49.
13. Cho Y. Diagnostic dilemma of paraneoplastic rheumatic disorders. *Rheumatol Int* 2021;41:199-209.
14. Zhao M, Mi L, Ji Y, He X, Gao Y, Hu Y, Xu K. Advances of autoimmune rheumatic diseases related to malignant tumors. *Inflamm Res* 2023;72:1965-79.