

Síndromes paraneoplásicos en la neoplasia renal

Los síndromes paraneoplásicos (SPN) son manifestaciones clínicas que no derivan directamente del crecimiento local o la diseminación metas-
tásica de un tumor, sino de la producción de citoquinas o quimioquinas por parte del tumor o por la respuesta inmune del huésped^{1,2}.

En el contexto del carcinoma de células renales (RCC), los SPN representan una parte significativa del espectro clínico, con una prevalencia que
oscila entre el 10% y el 68%. Su aparición no guarda una clara correlación con el tamaño tumoral, el estadio de la enfermedad ni la superviven-
cia relacionada con la enfermedad^{3,4}.

Síndrome paraneoplásico	Prevalencia	Mecanismo	Manifestación clínica-analítica
Hipercalcemia ⁵	13-20%	Producción ectópica de PTHrP o PTH por el tumor, lo que aumenta la resorción ósea y la reabsorción renal de Ca ²⁺ . Liberación de IL-1,TNF y prostaglandinas osteoclásticas.	Letargia, náuseas, debilidad, confusión, poliuria y deshidratación, bradicardia.
Eritrocitosis (policitemia) ^{6,7,8}	66% producción ectópica de EPO (inactiva). Solo el 1-9% presentan policitemia.	Producción ectópica de eritropoyetina por el tumor renal. <i>* La hipoxia tumoral estimula células peritumorales a producir EPO.</i>	Hematocrito alto, hemoglobina elevada. Rubefacción facial y síntomas de hiperviscosidad (cefalea, mareo, visión borrosa) o complicaciones trombóticas. <i>* Es más frecuente observar anemia de enfermedad crónica que policitemia en CCR.</i>
Anemia ^{6,10,11}	20-30%	Producción de Lactoferrina por el tumor, secuestra hierro. <i>* Anemia de enfermedad crónica (IL-6, hepcidina) y el tumor puede producir lactoferrina que secuestra hierro.</i>	Síndrome anémico. Hemoglobina y hematocrito bajos, ferritina normal/alta.
Trombocitosis ^{11,17}	5-7%	La IL-6 tumoral estimula la proliferación y maduración de los progenitores de megacariocitos, precursores plaquetares.	Eventos trombóticos. Hemorragias.
Trombocitopenia ^{18,19}	2%	Mecanismo autoinmune secundario a la formación de anticuerpos anti-plaquetares. Secreción de IL-6, TNF- α o IFN- γ .	Hemorragia.
Hipertensión ^{6,9}	40%	Secreción ectópica de renina por las células tumorales (aumenta el eje renina-angiotensina). <i>* Compresión física arterial de la vena renal por el tumor primario.</i>	Hipertensión arterial de novo o difícil manejo; puede asociar hipokalemia (por hiperaldosteronismo secundario a renina).
Stauffer ^{6,12,13} (disfunción hepática no metastásica)	3-20%	Secreción tumoral de hepatotoxinas provocan una activación de linfocitos T y autoanticuerpos contra antígenos de hepatocitos. Producción de IL-6 tumoral. Catepsinas y fosfatasas tumorales inducen degeneración hepatocelular.	Colestasis, alargamiento del tiempo de protrombina, hepatomegalia, fiebre.
Sd. Cushing ²⁰	2%	Secreción ectópica de ACTH o conversión aberrante de POMC(proteína precursora pituitaria de ACTH) a ACTH por células tumorales lo que provoca hiperfunción adrenal.	Hipercortisolismo.
Neuropatía periférica ^{14,15,16}	0-5%	Mecanismo desconocido. Se postula la secreción de factores neurotóxicos tumorales o reacción autoinmune desencadenada por antígenos del CCR contra el tejido nervioso.	Polineuropatía sensitivo-motora. Miopatía. Parálisis frénica bilateral. Esclerosis Lateral Amiotrófica.

Otros Raros: Amiloidosis, dermatomiositis/polimiositis, vasculitis, glomerulopatías

Bibliografía

1. Hegemann M, Kroeger N, Stenzl A, Bedke J. Rare and changeable as a chameleon: paraneoplastic syndromes in renal cell carcinoma. World J Urol. 2018;36:849–854.

2. Loughlin KR. The great masquerader’s new wardrobe in the modern era: the paraneoplastic manifestations of renal cancer. Urol Clin North Am. 2023;50:305–310.

3. Cao C, Bi X, Liang J, et al. Long-term survival and prognostic factors for locally advanced renal cell carcinoma with renal vein tumor thrombus. BMC Cancer. 2019;19:144.

4. Moreira DM, Gershman B, Lohse CM, et al. Paraneoplastic syndromes are associated with adverse prognosis among patients with renal cell carcinoma undergoing nephrectomy. World J Urol. 2016;34:1465–1472.

5. Fahn HJ, Ying HL, Ming TC, et al. The incidence and prognostic significance of humoral hypercalcemia in renal cell carcinoma. J Urol. 1991;145:248–250.

6. Palapattu GS, Kristo B, Rajfer J. Paraneoplastic syndromes in urologic malignancy: the many faces of renal cell carcinoma. Rev Urol. 2002;4(4):163–170.

7. Nielsen OJ, Jespersen FF, Hilden M. Erythropoietin-induced secondary polycythemia in a patient with a renal cell carcinoma. APMIS. 1988;96:688–694.

8. Sherwood JB, Burns ER, Shouval D. Stimulation by cAMP of erythropoietin secretion by an established human renal cell carcinoma cell line. Blood. 1979;69:1053–1057.

9. Lopez-Majano V, Danckers U, Sullivan JD, et al. Renal cell carcinoma presenting as systemic hypertension of sudden onset. Int Surg. 1975;60:491–495.

10. Loughlin KR, Gittes RF, Partridge D, et al. The relationship of lactoferrin to the anemia of renal cell carcinoma. Cancer. 1987;59:566–571.

11. Moldovan T, Boynton D, Kuperus J, et al. Incidence and clinical relevance of paraneoplastic syndromes in patients with renal cell carcinoma. Urol Oncol. 2023;41(9):392.e11–392.e17.

12. Stauffer MH. Nephrogenic hepatosplenomegaly. Gastroenterology. 1961;40:694.

13. Sharma N, Darr U, Darr A, et al. Stauffer syndrome: a comprehensive review of the icteric variant of the syndrome. Cureus. 2019;11(10):e6032.

14. Swan CHJ, Wharton BA. Polyneuritis and renal cell carcinoma. Lancet. 1963;2:383–384.

15. Evans BK, Fagan C, Arnold T, et al. Paraneoplastic motor neuron disease and renal cell carcinoma: improvement after nephrectomy. Neurology. 1990;40:960–962.

16. Thomas NE, Passamonte PM, Sunderrajan EV, et al. Bilateral diaphragmatic paralysis as a possible paraneoplastic syndrome from renal cell carcinoma. Am Rev Respir Dis. 1984;129:507–509.

17. Blay JY, Rossi JF, Wijdenes J, et al. Role of interleukin-6 in the paraneoplastic inflammatory syndrome associated with renal-cell carcinoma. Int J Cancer. 1997;72(3):424–430.

18. Cockrell DC, Kasthuri RS, Altun E, Rose TL, Milowsky MI. Secondary immune thrombocytopenia in metastatic renal cell carcinoma: a case report and discussion of the literature. Case Rep Oncol. 2020;13(3):1349–1356.

19. Krauth MT, Puthenparambil J, Lechner K. Paraneoplastic autoimmune thrombocytopenia in solid tumors. Crit Rev Oncol Hematol. 2012;81(1):75–81.

20. Riggs BL, Sprague RG. Association of Cushing’s syndrome and neoplastic disease. Arch Intern Med. 1961;108:841–849.