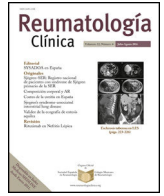




Sociedad Española  
de Reumatología -  
Colegio Mexicano  
de Reumatología

# Reumatología Clínica

www.reumatologiaclinica.org



Original breve

## Síndromes reumáticos y tumor oculto, experiencia de 10 años en un hospital universitario

David Castro Corredor\*, Marco Aurelio Ramírez Huaranga, Ana Isabel Rebollo Giménez, Rocío Arenal López y José Luis Cuadra Díaz

Servicio de Reumatología, Hospital General Universitario de Ciudad Real, Ciudad Real, España

### INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

#### Historia del artículo:

Recibido el 23 de octubre de 2017

Aceptado el 9 de enero de 2018

On-line el 16 de febrero de 2018

#### Palabras clave:

Manifestaciones reumáticas

Tumor oculto

Diagnóstico diferencial

Pronóstico

### R E S U M E N

**Objetivo:** Describir las diferentes características clínicas de los pacientes ingresados en el Servicio de Reumatología por manifestaciones reumáticas como primera expresión de un proceso tumoral no conocido.

**Pacientes y métodos:** Estudio observacional retrospectivo y descriptivo protocolizado por la revisión de las historias clínicas de los ingresados en Reumatología del Hospital Universitario de Ciudad Real desde enero de 2007 hasta agosto de 2017 por manifestaciones iniciales reumáticas, con sospecha al alta de un tumor no conocido.

**Resultados:** De más de 500 ingresos, se obtuvieron 64 casos. Las manifestaciones reumáticas más frecuentes fueron lumbalgia inflamatoria, poliartralgias, síndrome de cadera, dorsalgia, cervicalgia, poliartrosis y polimialgia reumática. Un 44% presentaban anemia, un 70% elevación de los reactantes de fase aguda, un 62% alteración en los marcadores tumorales y un 76% lesiones metastásicas. En el 20%, el tumor primario fue de origen pulmonar y solo el 26,56% recibió tratamiento paliativo. El 64% fallecieron.

**Discusión:** Es importante plantearse en el diagnóstico diferencial la posibilidad de un proceso tumoral subyacente, dado que su diagnóstico temprano puede ser determinante para el pronóstico.

© 2018 Elsevier España, S.L.U. y

Sociedad Española de Reumatología y Colegio Mexicano de Reumatología. Todos los derechos reservados.

## Rheumatic syndromes and occult tumor: 10-year experience in a teaching hospital

### A B S T R A C T

**Objective:** To describe the different clinical characteristics of patients admitted to the Rheumatology Department due to rheumatic manifestations as the first expression of an unknown malignant process.

**Patients and methods:** Retrospective and descriptive observational study involving the review of the medical records of those admitted to rheumatology in the University Hospital of Ciudad Real between January 2007 and August 2017 for initial rheumatic manifestations with a suspicion at discharge of an unknown tumor.

**Results:** In all, 64 patients were identified from more than 500 admissions. The most common rheumatic manifestations were inflammatory low back pain, polyarthralgia, hip pain, thoracic spine pain, cervical pain, polyarthrosis and polymyalgia rheumatica. Forty-four percent had low hemoglobin, 70% had elevation of acute-phase reactants, 62% had abnormal tumor markers, 76% had metastatic lesions. In 20% the primary tumor was of pulmonary origin and only 26.56% received palliative treatment; 64% died.

**Discussion:** It is important to consider the possibility of an underlying malignant process in the differential diagnosis since its early identification can be determinant for prognosis.

© 2018 Elsevier España, S.L.U. and Sociedad Española de Reumatología y Colegio Mexicano de Reumatología. All rights reserved.

#### Keywords:

Rheumatic manifestations

Hidden tumor

Differential diagnosis

Prognosis

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: d.castrocorredor@gmail.com (D. Castro Corredor).

## Introducción

Se han asociado una gran variedad de manifestaciones reumáticas con procesos neoplásicos<sup>1</sup>. Esta asociación existente entre autoinmunidad y neoplasias es compleja, dado que la disregulación del sistema inmune y los tratamientos inmunosupresores en las enfermedades reumáticas (artritis reumatoide, síndrome de Sjögren, lupus eritematoso sistémico, esclerosis sistémica, fascitis eosinofílica, espondiloartropatías, dermatomiositis, polimialgia reumática con características atípicas) podrían facilitar la aparición de procesos tumorales, así como también los fármacos antineoplásicos podrían desencadenar la aparición de procesos reumáticos<sup>2</sup>.

Existe más de 30 procesos reumáticos asociados a procesos neoplásicos, entre los que destaca por su frecuencia la afectación metastásica. Los mecanismos fisiopatológicos de su origen pueden ser agrupados de la siguiente manera<sup>3</sup>:

1. Efectos a distancia mediados por factores humorales (síndromes paraneoplásicos): osteoartropatía hipertrófica, poliartritis carcinomatosa, dermatomiositis, vasculitis, entre otras. Las características de estas poliartritis son el comienzo brusco a edad tardía, la distribución oligoarticular o poliarticular asimétrica, el predominio en articulaciones de las extremidades inferiores, el respeto por las muñecas y pequeñas articulaciones de las manos y la ausencia de erosiones, deformidades, factor reumatoide y nódulos reumatoides. Su curso clínico suele ser paralelo al del tumor. Por ello, la curación de la neoplasia normalmente resulta en la resolución del proceso reumático.
2. Invasión tumoral directa a nivel óseo, articular, muscular y en partes blandas.
3. Afectación metastásica: se presentan hasta en un 70% de los pacientes con cáncer de próstata y de mama, y hasta en un 30% de los afectados por un cáncer de pulmón, vejiga y tiroides. Las principales complicaciones asociadas con la diseminación ósea son el dolor agudo, la compresión medular y las fracturas patológicas<sup>4,5</sup>.

Este estudio tiene como objetivo describir las diferentes características clínicas de los pacientes ingresados por un cuadro reumático como primera manifestación de un proceso tumoral no conocido.

## Pacientes y métodos

Se realizó un estudio observacional retrospectivo y descriptivo, protocolizado a través de la revisión de las historias clínicas de los pacientes ingresados en el Servicio de Reumatología del Hospital General Universitario de Ciudad Real desde enero de 2007 hasta agosto de 2017 por manifestaciones iniciales de tipo reumático que contribuyeron al diagnóstico al alta de neoplasia maligna no conocida.

Se recopilaron los datos clínicos (edad, sexo, tiempo de enfermedad), pruebas de laboratorio y de imagen, datos histológicos y tratamientos recibidos, así como la evolución tras el alta hospitalaria. Con la información obtenida se generó una base de datos en Excel 2007, con el posterior análisis estadístico de frecuencias, medias, desviación estándar y riesgo relativo mediante el programa SPSS 21.

## Resultados

De un total de 500 ingresos en Reumatología en el período de estudio, se obtuvo un total de 64 casos, de los cuales 34 fueron varones (el 53%) y 30 mujeres (el 47%), con una edad media de 66,75 años ( $\pm 11,93$ ). El tiempo promedio transcurrido desde el inicio de los

síntomas hasta el diagnóstico del proceso neoplásico fue alrededor de 3 meses ( $\pm 2,35$ ).

Las manifestaciones reumáticas más frecuentes fueron 25 casos de lumbalgia inflamatoria (un 39%), 13 casos de poliartalgias (un 20,3%), 9 casos de cervicodorsalgia inflamatoria (un 14%), 8 casos de síndrome de cadera (un 12,5%) y 2 casos de poliartritis en pacientes con sospecha de miopatía inflamatoria (un 3,1%). Las características de estas poliartritis fueron el comienzo brusco a edad tardía, la distribución oligoarticular o poliarticular asimétrica y el predominio en articulaciones de las extremidades inferiores. Como manifestaciones extraarticulares asociadas, se observaron 2 casos de disnea de origen pulmonar (un 3,1%). La presencia de síndrome constitucional (RR: 1,44; IC 95%: 1,00-2,06;  $p = 0,058$ ) fue objetivado en el 42,1% de los pacientes.

La anemia (Hb < 12 g/dl), de tipo normocítico-normocrómico, estuvo presente en 28 pacientes (un 43,75%). Se determinaron la PCR y la VSG, como reactantes de fase aguda, que estuvieron elevadas (PCR > 1 mg/dl y VSG > 25 mm/h) en 41/64 (un 67,21%) y en 42/64 (un 71,11%) pacientes, respectivamente. Asimismo, 40 pacientes (un 62,5%) tuvieron aumento de algún marcador tumoral (RR: 1,78; IC 95%: 1,08-2,92;  $p = 0,0064$ ) al momento del ingreso, fundamentalmente del CEA, Ca 125 y Ca 19.9 en el 85% de estos pacientes. El índice tabáquico calculado mediante la fórmula de n.º de paquetes/año (n.º de cigarrillos/día dividido por 20 y multiplicado por el n.º de años que lleva el paciente fumando) fue de un 40,21, con una desviación estándar de  $\pm 21,35$ .

Respecto a las pruebas de imágenes, la radiografía mostró ser una prueba básica para detectar lesiones sugestivas de malignidad, en cuanto a la localización del tumor, opacidad, márgenes, zona de transición, reacción perióstica, mineralización, tamaño y número de lesiones, componente de partes blandas y fractura. Se observó en un 40% lesiones sugestivas de enfermedad tumoral y fracturas patológicas en un 11,11%. La gammagrafía ósea fue patológica en un 83,33% (35/42), la tomografía en un 96,22% (51/53), la resonancia magnética en un 90,90% (30/33) y la PET-TAC en un 95,65% (22/23).

Se determinó el foco primario mediante estudio histopatológico en 60 pacientes: 13 de pulmón, 5 de mama, 5 de próstata, 4 de colon, 2 tumores renales y pancreáticos, un glioma de tronco cerebral y un meningioma típico. En 9 pacientes se detectaron neoplasias malignas hematológicas, correspondientes a 7 mielomas múltiples y 2 linfomas no Hodgkin de alto grado; y en 4 pacientes no se realizó diagnóstico histológico o este no fue concluyente. Presentaron lesiones metastásicas en el momento del diagnóstico 49 pacientes (RR: 1,78; IC 95%: 0,93-3,40;  $p = 0,0264$ ).

En cuanto al tratamiento recibido, un 73,44% recibió tratamiento específico (el 37,5% quimioterapia, el 15,62% quirúrgico, el 12,5% quimioterapia + radioterapia y el 7,81% quimioterapia + cirugía). Mientras que el 26,56% solo recibió tratamiento paliativo.

Por último, en la fecha de la última valoración se observó que un 64,06% de los pacientes habían fallecido, un 10,93% había presentado alguna complicación, ya fuera por la propia enfermedad o por el tratamiento recibido, y un 25% de los pacientes presentaban una evolución favorable desde el diagnóstico hasta la fecha de finalización de este estudio. Las variables estudiadas durante el período de hospitalización que presentaron una mayor asociación para un desenlace fatal en el tiempo fueron alteraciones de los marcadores tumorales (RR: 1,78; IC 95%: 1,08-2,92;  $p = 0,0064$ ), síndrome constitucional (RR: 1,44; IC 95%: 1,00-2,06;  $p = 0,058$ ) y la presencia de metástasis al momento del diagnóstico (RR: 1,78; IC 95%: 0,93-3,40;  $p = 0,0264$ ).

## Discusión

El interés por las manifestaciones reumáticas del cáncer oculto se ha incrementado en los últimos años, estimulado por

consideraciones prácticas que incluyen, entre otras, el diagnóstico temprano del cáncer, que puede ser posible a partir del conocimiento de los síndromes reumáticos asociados a él<sup>2,3</sup>. Además, los cuadros reumáticos pueden ser el anuncio de neoplasias localizadas potencialmente reseables y la quimioterapia puede ser beneficiosa en algunos tipos de cáncer, aunque ya haya presencia de metástasis<sup>6,7</sup>.

Del espectro de manifestaciones reumáticas asociadas a procesos neoplásicos, un grupo importante lo constituyen los originados por lesiones óseas de tipo metastásico. Los factores de riesgo más asociados son la edad, la presencia de antecedentes oncológicos y la presencia de hábitos o fármacos nocivos<sup>2,4,5</sup>. En nuestra serie el dolor lumbar, de características inflamatorias y de origen metastásico, fue la etiología más frecuente. Llama la atención que solo se obtuvieron 2 casos en pacientes con miopatía inflamatoria, y con sintomatología inicial de poliartritis, que fueron diagnosticados de linfoma no Hodgkin de alto grado. Dado que esta es una sintomatología muy habitual en la población general, su correcta evaluación permitirá descartar otras etiologías que conlleven un tratamiento y pronóstico distintos<sup>8,9</sup>.

La afectación vertebral por metástasis generalmente produce un dolor continuo con episodios de reagudización que puede llegar a producir impotencia funcional. Es clínicamente difícil distinguirlo del dolor provocado por otros problemas óseos de tipo degenerativo, por lo que la realización de una adecuada historia clínica y exploración física orientará la sospecha diagnóstica y las pruebas complementarias<sup>10</sup>. La primera prueba de imagen en el abordaje inicial se basa en la radiología simple, que ayudará a determinar las características de las lesiones óseas, los niveles de afectación y la ubicación de la lesión dentro del cuerpo vertebral. Sin embargo, en la gran mayoría de los casos, estos hallazgos suelen ser inespecíficos, por lo que el uso de otras pruebas complementarias de imagen como la gammagrafía ósea, la resonancia magnética y la PET-TAC constituirán una gran ayuda para determinar la causa de la afectación vertebral<sup>11</sup>. Con dichas pruebas es casi posible lograr la identificación del tumor primario hasta en un 86% de los casos, según algunas series; de entre ellos destacan el cáncer de pulmón, próstata y mama, mientras que en un 13,4% no se logra filiar el origen neoplásico<sup>12</sup>.

De las variables analíticas determinantes para la evolución, las alteraciones de los marcadores tumorales, la presencia de síndrome constitucional y la presencia de metástasis al momento del diagnóstico estuvieron asociadas a una evolución tórpida y al desenlace fatal de los pacientes. Las variables anemia, VSG y PCR no presentaron asociación estadísticamente significativa con la evolución.

En nuestros pacientes con neoplasias malignas, en los que las lesiones osteoarticulares se produjeron por infiltración local, la realización de las biopsias de las lesiones metastásicas fue fundamental para establecer el diagnóstico, lo cual fue confirmado con la biopsia de las lesiones primarias.

En algunos estudios publicados se describe a pacientes fumadores (con enfermedades crónicas y con poliartritis de nueva aparición) en los que se evidenció que el tumor más frecuente era el adenocarcinoma de pulmón y que tuvieron una buena mediana de supervivencia por el diagnóstico temprano<sup>13</sup>. En una revisión

sistemática<sup>14</sup>, a través de Medline, se ha observado que las manifestaciones reumáticas asociadas a ciertos hallazgos clínicos y de pruebas complementarias (laboratorio, imagen) pueden justificar la búsqueda y hacer un diagnóstico diferencial y de sospecha para un cáncer oculto. Por este motivo, es importante la identificación de las manifestaciones reumáticas atípicas para no retrasar el diagnóstico de una posible neoplasia oculta.

Por todo ello, podemos concluir que, si bien una búsqueda extensa de neoplasia oculta dentro de la evaluación inicial de un paciente con manifestaciones reumáticas no se considera costoeficiente, se recomienda realizarla en los casos en los que exista una presentación atípica, signo de alarma o algún hallazgo específico en las pruebas complementarias iniciales que sugiera malignidad. Asimismo, creemos que es importante resaltar la importancia de plantear en el diagnóstico diferencial la posibilidad de un proceso tumoral subyacente, dado que su diagnóstico temprano puede ser determinante para el pronóstico.

### Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

### Agradecimientos

Queremos agradecer al Servicio de Reumatología de Ciudad Real su apoyo y dedicación. Sin ellos y sin sus pacientes no se habría podido realizar este estudio.

### Bibliografía

- González LA, Alonso L. Síndromes reumáticos paraneoplásicos. *Iatreia*. 2011;24:65-75.
- Alias A, Rodríguez EJ, Bateman HE, Sterrett AG, Valeriano-Marcet J. Rheumatology and oncology: An updated review of rheumatic manifestations of malignancy and anti-neoplastic therapy. *Bull NYU Hosp Jt Dis*. 2012;70:109-43.
- Bojinca V, Janta L. Rheumatic diseases and malignancies. *Médica*. 2012;7:364-71.
- Roodman GD. Mechanisms of bone metastasis. *N Engl J Med*. 2004;350:1655-64.
- Lee CS, Jung CH. Metastatic spinal tumor. *Asian Spine J*. 2012;6:71-87.
- Azar L, Khasnis A. Paraneoplastic rheumatologic syndromes. *Curr Opin Rheumatol*. 2013;25:44-9.
- Fam AG. Paraneoplastic rheumatic syndromes. *Baillieres Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2000;14:515-33.
- Henschke N, Cristopher G, Maher G. A systematic review identifies five "red flags" to screen vertebral fracture in patients with low back pain. *J Clin Epidemiol*. 2008;61:110-8.
- Valle M, Olivé A. Signos de alarma de la lumbalgia. *Semin Fund Esp Reumatol*. 2010;11:24-7.
- Fonseca E. Protocolo diagnóstico de la sospecha de metástasis óseas. *Medicine*. 2005;9:1719-21.
- Farrerons J, Malouf J, Laiz A. Protocolo de actuación diagnóstica y terapéutica ante una fractura vertebral. *Medicine*. 2006;9:3913-5.
- Paholpak P, Sirichativapee W, Wisanuyotin T. Prevalence of known and unknown primary tumor sites in spinal metastasis patients. *Open Orthop J*. 2012;6:440-4.
- Morel J, Deschamps V, Toussier E, Pertuiset E, Sordet C, Kieffer P, et al. Characteristics and survival of 26 patients with paraneoplastic arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2008;67:244-7.
- Naschitz JE, Rosner I, Rozenbaum M, Zuckerman E, Yeshurun D. Rheumatic syndromes: Clues to occult neoplasia. *Semin Arthritis Rheum*. 1999;29:43-55.