

Síndromes reumáticos paraneoplásicos

Luis Alonso González Naranjo*

RESUMEN

Una gran variedad de manifestaciones reumáticas han sido asociadas con las neoplasias. Se pueden deber a invasión tumoral directa a los huesos, articulaciones y tejidos blandos, y también aparecer por efectos a distancia del tumor mediados por factores humorales (síndromes paraneoplásicos). Entre los síndromes paraneoplásicos reumáticos los más comunes son la osteoartropatía hipertrófica, la poliartritis carcinomatosa, la dermatomiositis y las vasculitis. Los síndromes paraneoplásicos pueden anteceder al tumor, en no más de dos años, aparecer simultáneamente con él o luego del diagnóstico. Su curso clínico habitualmente es paralelo al del tumor. Por ende, la curación de la neoplasia usualmente, aunque no en todos los casos, resulta en la resolución del síndrome paraneoplásico. En este artículo se presenta una revisión sobre los síndromes paraneoplásicos reumáticos.

PALABRAS CLAVE

Enfermedades Reumáticas; Neoplasias; Síndromes Paraneoplásicos

SUMMARY

Paraneoplastic rheumatic syndromes

A wide variety of rheumatic manifestations has been associated with malignancies. They may result from direct invasion of bone, joints or soft tissue by the tumor, and may also occur by distant effects of the tumor mediated by humoral factors (paraneoplastic syndromes). Among the paraneoplastic rheumatic syndromes, hyperthrophic osteoarthropaty, carcinomatous polyarthritits, dermatomyositis and vasculitis are the most frequently diagnosed. Paraneoplastic syndromes may precede the tumor, by no longer than two years, appear simultaneously with it or follow its diagnosis. The clinical course usually is parallel to that of the tumor. Therefore, cure of the underlying malignancy often, although not invariably, results in regression of the paraneoplastic syndrome. In this article a review is presented on paraneoplastic rheumatic syndromes.

KEY WORDS

Neoplasms; Paraneoplastic Syndromes; Rheumatic Diseases

* Profesor, Universidad de Antioquia; Facultad de Medicina, Departamento de Medicina Interna, Sección de Reumatología, Hospital Universitario San Vicente de Paúl, Medellín, Colombia.
Correspondencia: Luis Alonso González; luisalonsogonzalez@une.net.co

Recibido: febrero 2 de 2010
Aceptado: mayo 19 de 2010

INTRODUCCIÓN

Hasta un 50% de los pacientes con cáncer sufren un síndrome paraneoplásico (SPN) en algún momento de su enfermedad.¹⁻³ Un tercio de los SPN son de naturaleza endocrina, y los restantes, hematológicos, neuromusculares y reumáticos. El curso clínico de los SPN habitualmente es paralelo al de los tumores. De este modo, usualmente aunque no siempre, la curación de la neoplasia resulta en la resolución del SPN.⁴⁻⁶ El reconocimiento de los SPN es importante porque su aparición puede ser el primer signo de una neoplasia maligna.⁷ Por lo tanto, el diagnóstico oportuno puede permitir la detección temprana del cáncer, en un estadio donde es posible la curación. Del mismo modo, la aparición o reaparición de un SPN puede anunciar la recurrencia del tumor. Los SPN pueden complicar la estadificación de una neoplasia en caso de simular una enfermedad metastásica y por ello retrasar el comienzo de una terapia potencialmente curativa. Por otra parte, las verdaderas metástasis se pueden comportar como SPN y se puede proponer erróneamente una cirugía radical.⁴ La presencia de manifestaciones clínicas atípicas y una mala respuesta al tratamiento son sugestivas de una neoplasia asociada.

Entre los SPN se incluyen los llamados *síndromes reumáticos paraneoplásicos* (SRP), que motivan esta revisión.^{1,2,4,8-11} Las neoplasias pueden causar manifestaciones reumáticas por mecanismos directos o indirectos; entre los primeros están la invasión tumoral a los huesos y articulaciones, la reacción sinovial a tumores yuxtarticulares del hueso o de los tejidos blandos, la hemorragia intrarticular o periarticular y la gota secundaria; en cuanto a los indirectos, ocurren por efectos remotos, no metastásicos, de la neoplasia mediados por factores humorales (síndromes paraneoplásicos); por mecanismos fisiopatológicos comunes a los trastornos reumáticos y a las neoplasias y por reacciones adversas a la quimioterapia.^{2,8,12}

Los SRP ocurren a distancia del tumor primario y los inducen los cánceres mediante hormonas, péptidos, mediadores autocrinos o paracrinos, inmunoglobulinas y linfocitos citotóxicos.¹³ Pueden preceder en no más de dos años al tumor, aparecer concomitantemente con él o después del diagnóstico. En el 10% de los pacientes con cáncer están presentes en el momento del diagnóstico. Entre los más frecuentes se encuentran la osteoartropatía hipertrófica (OAH), la poliartritis por carcinoma, la miositis y las vasculitis.¹⁰

Los SRP se clasifican en articulares, neuromusculares, cutáneos y misceláneos (tabla n.º 1).

SÍNDROMES ARTICULARES

Osteoartropatía hipertrófica

La OAH se caracteriza por la tríada clínica de oligoartritis o poliartritis, hipocratismo digital y periostitis en los extremos distales de los huesos largos.¹⁴ Característicamente ocurre en el contexto de metástasis pulmonares, por lo que es un signo de mal pronóstico. En el 20% de los casos puede ser el síntoma de presentación de tumores primarios del pulmón.^{1,2,4,8,12,15,16} Ocurre con mayor frecuencia en pacientes con adenocarcinoma de pulmón y es rara en los que tienen carcinoma de células pequeñas.¹⁰ También se presenta en pacientes con mesotelioma pleural, linfoma intratorácico y neurilemomas diafragmáticos.¹⁶ El hallazgo más frecuente es la artritis, por lo general simétrica y dolorosa y algunas veces asociada con sensibilidad de los huesos adyacentes. Las articulaciones más afectadas son las rodillas, tobillos, codos, muñecas, metacarpofalángicas e interfalángicas proximales. El líquido sinovial de la articulación afectada no es inflamatorio.^{15,16} La histología sinovial se caracteriza por sinovitis leve con dilatación de los vasos y escaso infiltrado linfocitario.¹⁵ La afección perióstica en los extremos distales de los huesos largos produce un dolor urente, profundo e incapacitante que se agrava con las posiciones en declive y se alivia al elevar los miembros afectados. Es frecuente la sensibilidad sobre la tibia distal, el radio y el cúbito. A diferencia de la OAH asociada a malignidad, la asociada a infección tiene una presentación más gradual y sutil.⁶

Se ha implicado a mecanismos humorales, vasculares, inmunológicos y neurovaginales en la patogénesis de la OAH paraneoplásica. Este último mecanismo lo sugiere el hecho de que el síndrome puede mejorar luego de una vagotomía quirúrgica o química utilizando sulfato de atropina.¹⁷ En pacientes con OAH y cáncer de pulmón se ha encontrado elevación del nivel circulante del *factor de crecimiento endotelial vascular*, lo cual indica que esta citoquina puede ser importante en la patogénesis.¹⁸

No hay anomalías específicas de laboratorio en la OAH asociada a malignidad. La velocidad de sedimentación globular (VSG) usualmente se encuentra

elevada. Los pacientes con periostitis extensa tienen elevado el nivel sérico de fosfatasa alcalina. Las radiografías de sitios sintomáticos pueden mostrar periostitis bilateral y distal de los huesos largos. Los sitios más frecuentes son: tibia, peroné, radio, cúbito, fémur y húmero. Los hallazgos anormales en la gammagrafía preceden a los cambios radiológicos; entre ellos se describen un aumento en la captación del radionucleótido en las articulaciones afectadas y una

línea de captación paralela al periostio a lo largo de algunos huesos: tibia distal, peroné, cúbito y radio (signo del tranvía).¹⁰

La artritis suele responder a los antiinflamatorios no esteroides (AINE). La cura radical del cáncer frecuentemente conduce a una rápida remisión de los síntomas de OAH y los cambios radiológicos se resuelven en semanas o meses.

Tabla n.º 1. Cáncer y enfermedad reumática*

| | |
|---|--|
| <p>Metástasis directas al sistema musculoesquelético</p> <ul style="list-style-type: none"> • Artritis carcinomatosa metastásica y metástasis esqueléticas • Manifestaciones articulares de la leucemia: sinovitis leucémica, hemartrosis, artritis gotosa • Manifestaciones articulares del linfoma: artritis linfomatosa, artritis gotosa • Reacción sinovial a lesiones yuxtarticulares linfomatosas, leucémicas o carcinomatosas que afectan el hueso o la cápsula | <p>Síndromes paraneoplásicos no metastásicos</p> <p>Artropatías</p> <ul style="list-style-type: none"> • Poliartritis por cáncer • Osteoartropatía hipertrófica • Síndrome RS3PE (Remitting seronegative symmetric synovitis with pitting edema) • Artritis por amiloide • Gota secundaria • Artropatía de Jaccoud • Artritis piógena • Enfermedad de Still del adulto |
| <p>Neoplasias que se desarrollan en enfermedades del tejido conectivo preexistentes</p> <ul style="list-style-type: none"> • Síndrome de Sjögren (linfoma) • Lupus eritematoso sistémico (linfoma) • Lupus eritematoso discoide (epitelioma escamocelular) • Artritis reumatoide (linfoma, mieloma) • Escleroderma (carcinomas de mama, esófago y pulmón) • Fascitis eosinofílica (neoplasia hematológica) | <p>Enfermedades neuromusculares</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dermatomiositis y miositis • Síndrome miasténico de Lambert-Eaton • Miopatía necrosante • Miositis nodular localizada |
| <p>Malignidad como complicación del tratamiento para enfermedades reumáticas</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ciclofosfamida: carcinoma de vejiga, neoplasia hematológica • Azatioprina: linfoma • Metotrexate: linfoma • Ciclosporina: linfoma, neoplasias de piel | <p>Síndromes reumáticos paraneoplásicos cutáneos</p> <ul style="list-style-type: none"> • Fascitis palmar y poliartritis • Paniculitis-artritis • Eritema nodoso • Fascitis eosinofílica • Esclerosis sistémica |
| <p>Síndromes reumáticos como complicación del tratamiento para neoplasias malignas</p> <ul style="list-style-type: none"> • Artritis gotosa: citotóxicos, vinblastina, ciclosporina • Síndrome de Raynaud: bleomicina, cisplatino • Vasculitis: tamoxifén, quimioterapia intrahepática • Síndrome mano-pie: 5-fluorouracilo • Lupus inducido por drogas: uso de interferón α y γ en el tratamiento de neoplasias | <p>Síndromes vasculares paraneoplásicos</p> <ul style="list-style-type: none"> • Vasculitis paraneoplásica • Síndrome de Raynaud y necrosis digital • Eritromelalgia |
| | <p>Trastornos reumáticos paraneoplásicos misceláneos</p> <ul style="list-style-type: none"> • Distrofia simpática refleja • Síndrome similar al lupus (lupus-like) • Policondritis recurrente • Reticulohistiocitosis multicéntrica • Osteomalacia oncogénica • Polimialgia reumática y arteritis de células gigantes paraneoplásica |

*Modificado de la referencia 10.

Poliartritis carcinomatosa

Es una artritis inflamatoria seronegativa que se asocia con neoplasias malignas y difiere de la artritis asociada con metástasis o invasión tumoral directa.¹⁹ Algunas características de esta 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.^{4,10,20} Rara vez la artritis es simétrica y simula una artritis reumatoide (AR).¹⁹ Los siguientes son detalles importantes para el diagnóstico: un intervalo corto entre la aparición de la poliartritis carcinomatosa y la detección del cáncer (10 meses); la exclusión de una OAH y la invasión de la membrana sinovial o del hueso periarticular por metástasis.^{1,8,10,21,22} Característicamente se presenta en mujeres con cáncer de mama o en hombres con cáncer de pulmón, aunque también se la ha informado en pacientes con cáncer de ovario, colon, laringe y enfermedades linfoproliferativas.^{10,19,21-25} La histología de la membrana sinovial muestra una sinovitis inespecífica, el líquido sinovial es levemente inflamatorio y la VSG usualmente se encuentra elevada.¹⁰

Algunos mecanismos implicados en su patogénesis son: sinovitis mediada por complejos inmunes, mediadores tumorales que causan reacción en el tejido conectivo, reacción cruzada de antígenos sinoviales y del tejido neoplásico y alteraciones de la inmunidad celular.^{8,26} Su resolución luego de reseca la neoplasia asociada y su reaparición con la recurrencia del cáncer son evidencias fuertes del origen paraneoplásico de este tipo de artritis. Algunas veces responde favorablemente a los AINE y glucocorticoides intrarticulares; sin embargo, una de sus características es la mala respuesta a esta terapia.¹⁰

Gota secundaria

La hiperuricemia y la gota secundaria pueden asociarse con leucemias, linfomas, mielomas, policitemia rubra vera, trombocitosis esencial y, rara vez, con carcinomas.^{1,8,12,27} La quimioterapia que se utiliza en pacientes con estas enfermedades puede favorecer el desarrollo de un síndrome de lisis tumoral.²⁷

Artropatía amiloide

Se presenta en 3-5% de los pacientes con mieloma múltiple^{28,29} y se produce por el depósito de cadenas

livianas monoclonales (amiloide AL) en la membrana sinovial. Usualmente es simétrica, relativamente indolora y afecta característicamente hombros, caderas, muñecas y rodillas.³⁰ El signo del *hombro almohadillado* se debe a depósito de amiloide con edema de la articulación glenohumeral.³¹ El líquido sinovial suele ser no inflamatorio, con recuentos bajos de leucocitos (100-1.500/ μL ;^{28,32,33} sin embargo, en algunos casos es inflamatorio y el recuento de leucocitos puede sobrepasar los 2.500/ μL ; rara vez alcanza valores por encima de 10.000 células/ μL .^{29,33,34} Mediante la tinción de Rojo congo, los depósitos de amiloide, tanto en la membrana sinovial como en el sedimento del líquido sinovial, adquieren birrefringencia verde manzana al ser examinados en el microscopio de luz polarizada. Los depósitos de amiloide en los tejidos blandos dan lugar a la formación de nódulos parecidos a los de la AR. Los nódulos de amiloide son prominentes alrededor del codo, la muñeca y las articulaciones de las manos.³⁰ Otras manifestaciones clínicas incluyen el síndrome del túnel del carpo, neuropatía periférica, macroglosia, cardiomiopatía y nefropatía. El signo del *hombro almohadillado*, la coexistencia del síndrome del túnel del carpo y la presencia de un líquido no inflamatorio pueden ser de ayuda para diferenciar la artropatía amiloide de la AR.²⁸

Sinovitis simétrica seronegativa recurrente con edema con fovea o síndrome RS3PE (por la sigla en inglés de *remitting seronegative symmetric synovitis with pitting edema*)

Este síndrome se presenta como una poliartritis aguda que afecta las articulaciones interfalángicas proximales y metacarpofalángicas, con edema en el dorso de las manos. El edema con fovea ocurre por aumento de la permeabilidad capilar en los tejidos blandos subcutáneos y peritendinosos, secundario a tenosinovitis de los extensores. Con menor frecuencia se afectan los hombros, muñecas, tobillos y pies, también edematosos. Afecta generalmente a hombres por encima de los 65 años y por definición el factor reumatoide es negativo.³⁵ Esta condición se presenta como un trastorno primario pero en algunos pacientes se ha asociado con procesos inflamatorios y neoplasias malignas como linfoma de células T, adenocarcinomas de colon y endometrio, carcinomas indiferenciados de la pelvis y el pulmón, carcinomas gástrico, de próstata y de ovario y leucemia linfocítica crónica.³⁶⁻⁴² En las formas paraneoplásicas, los

síntomas son graves y no responden al tratamiento. La fiebre y la pérdida de peso hacen sospechar la presencia de una neoplasia maligna.⁴³

Otras artropatías paraneoplásicas

Se ha informado la artropatía de Jaccoud, una lesión deformante no erosiva, como la manifestación inicial del carcinoma pulmonar.⁴⁴ La enfermedad de Still del adulto ha sido informada como una manifestación paraneoplásica asociada con cáncer de mama,⁴⁵ angiosarcoma hepático⁴⁶ y cáncer de esófago.⁴⁷ La artritis piógena por patógenos entéricos inusuales como *Streptococcus bovis* y *Clotridium septicum* puede ser la primera manifestación de un carcinoma de colon.⁴⁸⁻⁵⁰

SÍNDROMES MUSCULARES

Dermatomiositis (DM) y polimiositis (PM)

La frecuencia de cáncer en pacientes con miopatía inflamatoria varía entre 6 y 60%.⁵¹⁻⁵⁹ El riesgo es mayor en pacientes con DM, especialmente en los primeros tres años luego del diagnóstico⁵⁹ y en personas mayores de 65 años.⁵⁸

Las neoplasias malignas que presentan mayor asociación con DM son los cánceres de ovario, pulmón, estómago, colon y páncreas y los linfomas no Hodgkin.^{57,59} En mujeres con DM predomina el cáncer de ovario.⁶⁰ En poblaciones asiáticas se ha descrito una alta tasa de asociación de carcinoma nasofaríngeo con DM.⁶¹ En pacientes con PM se ha informado un alto riesgo de cáncer de pulmón, vejiga y linfoma no Hodgkin.⁵⁷ Los pacientes con DM amiotópica también tienen un alto riesgo de desarrollar neoplasias malignas.⁵⁶

En la mayoría de los pacientes existe una estrecha relación temporal (alrededor de un año) entre la aparición de la DM y el descubrimiento de la neoplasia primaria, lo que sugiere una verdadera asociación paraneoplásica. Por el contrario, los tumores malignos en los pacientes con PM a menudo se desarrollan después de la aparición de la miositis, lo que sugiere un posible sesgo de detección.⁵³ En una cohorte de 788 pacientes suecos con diagnóstico de DM o PM entre 1963 y 1983, el riesgo relativo de cáncer en pacientes con PM fue de 1,8 para los hombres y 1,7 para las mujeres (incidencia total: 9%), y en los pacientes con DM, 2,4 para los hombres y 3,4 para las mujeres (incidencia total: 15%) comparados con la población

general.⁵² El riesgo de malignidad, calculado separadamente para los primeros 5 años después del diagnóstico de la DM/PM, cuando los efectos oncogénicos de los inmunosupresores y citotóxicos son probablemente insignificantes, continúa siendo relativamente alto en los pacientes con DM/PM, lo cual sugiere una asociación significativa entre los dos trastornos.⁵²

Se han propuesto algunos mecanismos como causa de la miopatía en pacientes con cáncer: factores ambientales (virus, medicamentos, productos químicos) que provocan cáncer y miositis en huéspedes genéticamente predispuestos; una respuesta inmune celular o por complejos inmunes que involucra antígenos tumorales de reacción cruzada con antígenos del músculo y la piel; mitotoxinas tumorales que causan inflamación del músculo y la piel.⁶²

Las miopatías inflamatorias asociadas a neoplasias malignas son más resistentes al tratamiento con glucocorticoides y citotóxicos que las idiopáticas. El tratamiento de la neoplasia primaria por lo general lleva a una regresión de la miopatía inflamatoria.^{10,12,61}

Síndrome miasténico de Eaton-Lambert

Es un trastorno de la transmisión neuromuscular causado por anticuerpos que impiden la liberación presináptica de la acetilcolina.⁶³ En condiciones normales la acetilcolina se libera de las vesículas de almacenamiento en las terminaciones nerviosas en respuesta a un potencial de acción. Este mecanismo requiere el flujo regulado de calcio a través de canales dependiente de voltaje en las terminales nerviosas. En el síndrome de Eaton-Lambert, estos canales de calcio son el blanco de autoanticuerpos patógenos.⁶⁴ El síndrome se caracteriza por fatiga excesiva con el ejercicio, hiporreflexia, debilidad muscular proximal, especialmente en las extremidades inferiores. Sin embargo, a diferencia de la miastenia gravis, la fuerza muscular en estos pacientes típicamente aumenta al iniciar los movimientos repetitivos, y disminuye con el ejercicio continuo. En la electromiografía, la estimulación repetitiva de las unidades motoras produce inicialmente respuestas mínimas, seguidas por un incremento progresivo en la amplitud de los potenciales de acción.¹⁰

Este síndrome se asocia con carcinoma pulmonar de células pequeñas en el 60% de los pacientes. El tumor se detecta generalmente en los primeros dos años después

del comienzo de la debilidad muscular. Las formas primaria y paraneoplásica son similares tanto en la fisiopatología como en la clínica. En el síndrome asociado a cáncer, la progresión de los síntomas es más rápida. Los anticuerpos dirigidos contra las membranas celulares del carcinoma de células pequeñas tienen reacción cruzada con los canales neuronales de calcio.⁶⁵ A diferencia de la miastenia gravis, los pacientes con el síndrome de Eaton-Lambert responden mal al edrofonio y otras drogas anticolinesterasas como la piridostigmina. Son útiles los medicamentos que aumentan la liberación de acetilcolina como 4-aminopiridina. Después de extirpar el tumor se puede presentar mejoría de los síntomas.⁶⁵

SINDROMES CUTÁNEOS

Síndrome de fascitis palmar-poliartritis

Inicialmente fue descrito asociado al cáncer de ovario⁶⁶ pero también se presenta en pacientes con cáncer de pulmón, páncreas y colon, leucemia mieloide crónica y enfermedad de Hodgkin.⁶⁷⁻⁶⁹ Este síndrome se desarrolla en pacientes con enfermedad metastásica y es, por lo tanto, un indicador de mal pronóstico.^{67,68} La mayoría de los pacientes son mujeres y clínicamente se caracteriza por engrosamiento de la fascia palmar y artritis simétrica inflamatoria que afecta con más frecuencia las rodillas, tobillos, codos y muñecas. Usualmente la artritis es refractaria a los AINE y glucocorticoides y mejora luego de tratar la neoplasia.¹⁰ La presencia de anticuerpos antinucleares en el suero y de depósitos inmunes en la fascia palmar sugiere una posible etiología inmune.^{67,68} A diferencia de la distrofia simpática refleja, el síndrome de fascitis palmar-poliartritis es usualmente bilateral y evoluciona más rápido con fascitis grave y poliartitis inflamatoria.^{4,67-69} Este síndrome también se presenta en condiciones no neoplásicas como tuberculosis, enfermedad tiroidea y quiste benigno de ovario.⁵

Síndrome de paniculitis-artritis

La paniculitis con licuefacción y artritis inflamatoria puede ser la forma de presentarse un carcinoma de páncreas. Este síndrome se debe al efecto patogénico de la lipasa y la tripsina pancreáticas que se encuentran en la circulación. La paniculitis se manifiesta como nódulos subcutáneos, usualmente en las extremidades inferiores, y a veces en glúteos y tronco, mientras que la artritis puede ser monoarticular o poliarticular y generalmente

afecta los tobillos.^{70,71} Este síndrome también se ha descrito en pacientes con pancreatitis aguda. La eosinofilia es más frecuente en la paniculitis asociada al cáncer que en la asociada a la pancreatitis aguda.¹⁰

Eritema nodoso

Rara vez se ha asociado el eritema nodoso con enfermedad de Hodgkin, linfoma no-Hodgkin y leucemia. Las lesiones pueden anteceder al diagnóstico de estas neoplasias o indicar su recurrencia.^{72,73} La persistencia por más de seis meses usualmente indica que hay una neoplasia oculta.²

Fascitis eosinofílica

En pacientes con enfermedades linfoproliferativas y mieloproliferativas se ha informado la presencia de una fascitis difusa de las extremidades y el tronco, contracturas articulares, eosinofilia, hipergamaglobulinemia y VSG elevada.⁷⁴ La fascitis puede anteceder al diagnóstico de cáncer por varios meses, en promedio un año, y es más frecuente en mujeres. Histológicamente se caracteriza por edema e infiltrado por células mononucleares en la fascia y la dermis profunda, y fibrosis de la fascia y los septos subcutáneos. La piel afectada se encuentra engrosada y tensa, de consistencia leñosa y unida a la fascia profunda. Es raro que se afecten las manos y los pies. La fascitis eosinofílica asociada a cáncer no responde a los glucocorticoides ni a los AINE.¹⁰

Esclerodermia

Cambios cutáneos semejantes a los de la esclerodermia pueden presentarse en pacientes con carcinoma de mama, pulmón, estómago, melanoma metastásico y mieloma osteoesclerótico localizado.⁷⁵⁻⁷⁷ El síndrome POEMS (por la sigla en inglés de *polyneuropathy, organomegaly, endocrinopathy, M-protein and skin abnormalities*) es una forma rara de discrasia de células plasmáticas; usualmente es un mieloma osteoesclerótico localizado que se asocia con polineuropatía, organomegalia, endocrinopatía, proteína monoclonal y cambios cutáneos semejantes a los de una esclerodermia.⁷⁷

SÍNDROMES VASCULARES

Fenómeno de Raynaud paraneoplásico

El fenómeno de Raynaud que se presenta en individuos de 50 años o más se ha asociado con carcinoma de

pulmón, ovario, mama, páncreas, riñón, linfoma, leucemia y mieloma.⁷⁸ En el 80% de los pacientes progresa a gangrena digital y en el 30% la afectación de los dedos es asimétrica. El vasoespasmo usualmente es refractario a los vasodilatadores y a la simpatectomía, pero remite con la quimioterapia o la resección del tumor.²

Eritromelalgia

Se caracteriza por ataques de dolor urente intenso, eritema y calor en los pies y, con menor frecuencia, en las manos, sin evidencia de oclusión arterial. La exposición al calor y el ejercicio usualmente desencadenan los síntomas. La eritromelalgia paraneoplásica se ha descrito en pacientes con trastornos mieloproliferativos (policitemia rubra vera y trombocitosis esencial). Los síntomas de eritromelalgia pueden anteceder en meses al inicio de la neoplasia; por lo tanto, se recomienda un monitoreo periódico del cuadro hemático y estar atento a alteraciones como leucocitosis, trombocitosis y nivel alto de hemoglobina. El tratamiento consiste en dosis bajas de aspirina (325 mg día) y en controlar el trastorno hematológico asociado.⁷⁹

Vasculitis

Las vasculitis paraneoplásicas representan menos del 5% de todas las vasculitis y se asocian más a menudo con neoplasias hematológicas (trastornos mieloproliferativos y linfoproliferativos) que con tumores sólidos (carcinoma de pulmón, mama, próstata, riñón, colon y ovario).^{10,80} La vasculitis leucocitoclásica es la forma más frecuente de vasculitis paraneoplásica, seguida de la poliarteritis nodosa (PAN).⁸⁰ La vasculitis leucocitoclásica se ha asociado con neoplasias malignas hematológicas⁸¹ y con tumores sólidos (carcinoma de colon, próstata, renal, pulmón, mama, ovario, feocromocitoma y hepatocarcinoma).⁸⁰

La alta frecuencia de asociación entre PAN y leucemia de células peludas se considera como el mejor ejemplo de una asociación paraneoplásica: hay una relación temporal entre ambas y siguen un curso paralelo; por ejemplo, la mejoría de la PAN y de la leucemia de células peludas se presenta simultáneamente.⁸² Se ha informado la coexistencia de la púrpura de Henoch-Schönlein con tumores malignos, más frecuentemente sólidos (carcinoma de pulmón, próstata, mama y estómago), que con neoplasias hematológicas.⁸⁰ También se ha informado

una estrecha relación temporal entre carcinoma de células renales y granulomatosis de Wegener.⁸³

La resolución de la vasculitis luego de un tratamiento efectivo de la neoplasia y su recurrencia simultánea con la progresión del cáncer sugieren su origen paraneoplásico. Igualmente, una vasculitis crónica o persistente con mala respuesta a una terapia que usualmente es eficaz, especialmente en pacientes por encima de los 65 años, es característica de la forma paraneoplásica.⁸⁰ Las vasculitis paraneoplásicas frecuentemente responden a los glucocorticoides, pero es alta la frecuencia de recaídas. El tratamiento radical del tumor maligno generalmente lleva a resolución de la vasculitis.⁶

Arteritis de células gigantes y polimialgia reumática

Los pacientes con polimialgia reumática (PMR) no parecen ser susceptibles a enfermedades malignas, pero se pueden presentar neoplasias hematológicas y una variedad de tumores sólidos y metastásicos con un síndrome similar al de la PMR.^{1,2,84} La relación entre PMR y neoplasias es dudosa porque ambas condiciones tienen varios hallazgos en común: edad de inicio por encima de los 50 años, pérdida de peso, mialgias difusas, malestar general y VSG elevada.¹⁰ Sin embargo, algunos hallazgos atípicos de PMR sugestivos de la presencia de neoplasia oculta son: edad menor de 50 años, afectación asimétrica o limitada de sitios característicos, VSG menor de 40 o mayor de 100 mm/hora y respuesta mala o tardía a dosis diarias de 10 mg de prednisona.⁸⁵ En pacientes que presentan PMR atípica se han encontrado mieloma múltiple, cáncer de pulmón, riñón y colon.¹⁹

Las neoplasias malignas no son un hallazgo raro en pacientes con arteritis de células gigantes (ACG) pero la incidencia de SPN es baja en quienes sufren esta forma de arteritis. Se pueden presentar tumores sólidos y trastornos hematológicos, especialmente síndromes mielodisplásicos, simultáneamente (menos de un año, antes o después) con el desarrollo de ACG en el 7,4% de los casos.⁸⁶ La presencia de síntomas inusuales y una evolución atípica de esta vasculitis hacen necesaria la búsqueda de una neoplasia maligna asociada. Sin embargo, dado que el curso clínico de la ACG rara vez es semejante al de la neoplasia, la ACG es infrecuentemente un fenómeno paraneoplásico.^{80,86}

OTROS SÍNDROMES REUMÁTICOS PARANEOPLÁSICOS

Síndrome de distrofia simpática refleja (DSR)

Se caracteriza por dolor urente difuso, alodinia, edema y alteración del funcionamiento de una extremidad, asociados a cambios vasomotores, sudomotores y cutáneos distróficos. Son hallazgos característicos la osteopenia radiológica en la región afectada y la captación elevada periarticular del radionucleótido en la gammagrafía ósea. Rara vez se ha asociado con carcinoma de pulmón, páncreas, colon, ovario o con leucemia mieloide crónica. En ausencia de trauma, enfermedad cerebrovascular o infarto de miocardio en un paciente con DSR, se debe sospechar la presencia de neoplasia. Los síntomas usualmente ceden con el tratamiento de la neoplasia.^{19,87}

Policondritis recurrente paraneoplásica

Se han descrito pocos casos de policondritis paraneoplásica asociados con leucemia, linfoma, síndrome mielodisplásico y, rara vez, con carcinomas.^{10,87}

Síndrome similar al lupus (lupus-like)

Se ha descrito este síndrome como manifestación de diferentes neoplasias: carcinoma de pulmón, mama, ovario, enfermedad de Hodgkin y leucemia de células peludas. Se caracteriza por poliserositis, fenómeno de Raynaud, artritis inflamatoria no deformante, leucopenia y anticuerpos antinucleares positivos.^{10,11,19,88}

CONCLUSIONES

En pacientes con cáncer pueden presentarse diversos SRP. Los más frecuentes son la OAH, la poliartritis por carcinoma, la miositis y las vasculitis. Algunos hallazgos clínicos clave que sugieren la presencia de un SRP se resumen en la tabla n.º 2. El tratamiento de la neoplasia usualmente, aunque no siempre, lleva a la resolución de las manifestaciones reumáticas paraneoplásicas. La presencia de un síndrome reumático en un paciente con cáncer sugiere la posibilidad de un mecanismo patogénico común, en especial si existe una relación temporal entre ambos trastornos. El reconocimiento oportuno de un SRP es de suma importancia para el diagnóstico y tratamiento temprano y oportuno de la neoplasia.

Tabla n.º 2. Hallazgos clínicos clave que sugieren la presencia de un síndrome reumático paraneoplásico*

1. Poliartritis asimétrica de comienzo brusco por encima de los 50 años.
2. Hipocratismo digital y dolor óseo difuso en un paciente mayor de 50 años.
3. Dermatomiositis rápidamente progresiva.
4. Vasculitis cutánea leucocitoclástica de causa desconocida en mayores de 50 años.
5. Fenómeno de Raynaud o necrosis digital después de los 50 años.
6. Síndrome miasténico de Eaton-Lambert.
7. Fascitis eosinofílica refractaria a los glucocorticoides y a los AINE.
8. Polimialgia reumática con hallazgos atípicos.
9. Eritema nodoso que persiste más de seis meses.
10. Fascitis palmar y artritis.

*Adaptada de la referencia 2.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Butler RC, Thompson JM, Keat ACS. Paraneoplastic rheumatic disorders: a review. *J Royal Soc Med* 1987; 80: 168-172.
2. Caldwell DS, McCallum RM. Rheumatologic manifestations of cancer. *Med Clin North Am* 1986; 70: 385-417.
3. Caldwell DS. Musculoskeletal syndromes associated with malignancy. *Semin Arthritis Rheum* 1981; 10: 198-223.
4. Naschitz JE, Rosner I, Rozenbaum M, Elias N, Yeshurun D. Cancer-associated rheumatic disorders: clues to occult neoplasia. *Semin Arthritis Rheum* 1995; 24: 231-241.
5. Naschitz JE, Rosner I, Rozenbaum M, Zuckerman E, Yeshurun D. Rheumatic syndromes: clues to occult neoplasia. *Semin Arthritis Rheum* 1999; 29: 43-55.
6. Fam AG. Paraneoplastic rheumatic syndromes. *Baillieres Best Pract Res Clin Rheumatol* 2000; 14: 515-533.
7. Racanelli V, Prete M, Minoia C, Favoino E, Perosa F. Rheumatic disorders as paraneoplastic syndromes. *Autoimmun Rev* 2008; 7: 352-358.
8. Carsons S. The association of malignancy with rheumatic and connective tissue diseases. *Semin Oncol* 1997; 24: 360-372.
9. Sela O, Shoenfeld Y. Cancer in autoimmune diseases. *Semin Arthritis Rheum* 1988; 18: 77-87.

10. Nathanson L, Hall TC. Introduction: paraneoplastic syndromes. *Semin Oncol* 1997; 24: 265-268.
11. Naschitz JE, Yeshurun D, Rosner I. Rheumatic manifestations of occult cancer. *Cancer* 1995; 75: 2954-2958.
12. Naschitz JE, Abrahamson J, Yeshurun D. Clinical significance of paraneoplastic syndrome. *Oncology* 1989; 46: 40-44.
13. Minna JD, Bunn PA Jr. Paraneoplastic syndromes. In: De Vita VT Jr, Helman S, Rosenberg SA, eds. *Cancer: Principles and Practice of Oncology*. Philadelphia: Lippincott; 1982. pp. 1476-1517.
14. Altman RD, Tenenbaum J. Hypertrophic osteoarthropathy. In: Harris Jr ED, Budd RC, Firestein GS, Genovese MC, Sergent JS, Ruddy S, et al, eds. *Kelley's Textbook of Rheumatology*, 7th ed. Philadelphia: Elsevier; 2005. pp. 1748-1753.
15. Schumacher HR. Articular manifestations of hypertrophic osteoarthropathy in bronchogenic carcinoma. A clinical and pathologic study. *Arthritis Rheum* 1976; 19: 629-636.
16. Segal AM, Mackenzie AH. Hypertrophic osteoarthropathy: a 10-year retrospective analysis. *Semin Arthritis Rheum* 1982; 12: 220-232.
17. Lopez-Enriquez E, Morales AR, Robert F. Effect of atropine sulphate in pulmonary hypertrophic osteoarthropathy. *Arthritis Rheum* 1980; 23: 822-824.
18. Silveira LH, Martínez-Lavín M, Pineda C, Fonseca MC, Navarro C, Nava A. Vascular endothelial growth factor and hypertrophic osteoarthropathy. *Clin Exp Rheumatol* 2000; 18: 57-62.
19. Chakravarty E, Genovese MC. Rheumatic syndromes associated with malignancy. *Curr Opin Rheumatol* 2003; 15: 35-43.
20. Mackenzie AH, Scherbel AL. Connective tissue diseases syndromes associated with carcinoma. *Geriatrics* 1963; 18: 745-753.
21. Eggelmeijer T, Macfarlane JD. Polyarthrititis as the presenting symptoms of the occurrence and recurrence of a laryngeal carcinoma. *Ann Rheum Dis* 1992; 54: 556-557.
22. Bennett RM, Ginsberg MH, Thomsen S. Carcinomatous polyarthrititis: the presenting symptom of an ovarian tumor and association with a platelet activating factor. *Arthritis Rheum* 1976; 19: 953-959.
23. Simon RD, Ford LE. Rheumatoid-like arthritis associated with a colonic carcinoma. *Arch Intern Med* 1980; 140: 698-700.
24. Stummvoll GH, Aringer M, Machold KP, Smolen JS, Raderer M. Cancer polyarthrititis resembling rheumatoid arthritis as a first sign of hidden neoplasms. Report of two cases and review of the literature. *Scand J Rheumatol* 2001; 30: 40-44.
25. Sheon RP, Kirsner AB, Tangsintanapas P, Samad F, Garg ML, Finkel RI. Malignancy in rheumatic disease: interrelationships. *J Am Geriatr Soc* 1977; 25: 20-27.
26. Bradley JD, Pinals RS. Carcinoma polyarthrititis: role of immune complexes in pathogenesis. *J Rheumatol* 1983; 10: 826-828.
27. Jones DP, Mahmoud H, Chesney RW. Tumor lysis syndrome: pathogenesis and management. *Pediatr Nephrol* 1995; 9: 206-212.
28. Hickling P, Wilkins M, Newman GR, Pritchard MH, Jessop J, Whittaker J, et al. A study of amyloid arthropathy in multiple myeloma. *Q J Med* 1981; 50: 417-433.
29. Fautrel B, Fermanand JP, Sibilia J, Nochy D, Rousselin B, Ravaud P. Amyloid arthropathy in the course of multiple myeloma. *J Rheumatol* 2002; 29: 1473-1481.
30. Sheldon PJ, Forrester DM. Imaging of amyloid arthropathy. *Semin Musculoskelet Radiol* 2003; 7: 195-203.
31. Katz GA, Peter JB, Pearson CM, Adams WS. The shoulder-pad sign: a diagnostic feature of amyloid arthropathy. *N Engl J Med* 1973; 288: 354-355.
32. Wiernick PH. Amyloid joint disease. *Medicine* 1972; 51: 465-479.
33. Cohen AS, Canoso JJ. Rheumatological aspects of amyloid disease. *Clin Rheum Dis* 1975; 1: 149-161.
34. Gordon DA, Pruzanski W, Ogryzlo MA, Little HA. Amyloid arthritis simulating rheumatoid disease in five patients with multiple myeloma. *Am J Med* 1973; 55: 142-154.
35. Mc Carty DJ, O'Duffy JD, Pearson L, Hunter JB. Remitting seronegative symmetrical synovitis with pitting edema. RS3PE syndrome. *JAMA* 1985; 254: 2763-2767.
36. Cantini F, Salvarani C, Olivieri I. Paraneoplastic remitting seronegative symmetrical synovitis with pitting edema. *Clin Exp Rheumatol* 1999; 17: 741-744.

37. Olive A, del Blanco J, Pons M, Vaquero M, Tena X. The clinical spectrum of remitting seronegative symmetrical synovitis with pitting edema. The Catalan Group for the Study of RS3PE. *J Rheumatol* 1997; 24: 333-336.
38. Vinci M, Malaguarnera L, Pistone G. RS3PE and ovarian cancer. *Ann Rheum Dis* 2001, 60: 429-431.
39. Olivo D, Mattace R. Concurrence of benign edematous polysynovitis in the elderly (RS3PE syndrome) and endometrial adenocarcinoma. *Scand J Rheumatol* 1997; 26: 67-68.
40. Tada Y, Sato H, Yoshizawa S, Kimura H, Kitamura M, Kusaba T, et al. Remitting seronegative symmetrical synovitis with pitting edema associated with gastric carcinoma. *J Rheumatol* 1997; 24: 974-975.
41. Sibilia J, Freiss S, Schaefferbeke T, Maloisel F, Bertin P, Goichot B, et al. Remitting seronegative symmetrical synovitis with pitting edema (RS3PE): a form of paraneoplastic polyarthritis? *J Rheumatol* 1999, 26: 115-120.
42. Ekenel M, Yavuz S, Karti S, Direskeneli H, Akođlu T. Remitting seronegative symmetrical synovitis with pitting oedema associated with chronic lymphocytic leukaemia. *Clin Rheumatol* 2000; 19: 247-248.
43. Olivieri I, Salvarani C, Cantini F. RS3PE syndrome: an overview. *Clin Exp Rheumatol* 2000; 18 (4 suppl. 20): S53-S55.
44. Johnson JJ, Leonard-Segal A, Nashel DJ. Jaccoud's-type arthropathy: an association with malignancy. *J Rheumatol* 1989; 16: 1278-1280.
45. Rogues AM, Vidal E, Boudinet F, Loustaud V, Arnaud M, Liozon F. Breast cancer with systemic manifestations mimicking Still's disease. *J Rheumatol* 1993; 20: 1786-1787.
46. Mekinian A, Lambert M, Queyrel V, Launay D, Morell-Dubois S, Hachulla E, et al. Adult-onset Still's disease and hepatic angiosarcoma, a fortuitous association or a paraneoplastic syndrome: a case-report. *Rev Med Interne* 2008; 29: 936-939.
47. Shibuya Y, Matuo K, Kawada T, Kosugi T, Gomi T. Adult onset Still's disease associated with esophageal cancer: a case report. *Ryumachi* 2003; 43: 577-582.
48. Lyon LJ, Nevins MA. Carcinoma of the colon presenting as pyogenic arthritis. *JAMA* 1979; 241: 2060.
49. García-Porrúa C, González-Gay MA, Monterroso JR, Sánchez-Andrade A, González-Ramirez A. Septic arthritis due to *Streptococcus bovis* as presenting sign of 'silent' colon carcinoma. *Rheumatology* 2000; 39: 338-339.
50. Fallon SM, Guzik HJ, Kramer LE. Clostridium septicum arthritis associated with colonic carcinoma. *J Rheumatol* 1986; 13: 662-663.
51. Gomm SA, Thatcher N, Barber PV, Cumming WJK. A clinicopathological study of the paraneoplastic neuromuscular syndromes associated with lung cancer. *Q J Med* 1990; 75: 577-595.
52. Sigurgjersson B, Lindelof B, Edhag O, Allander E. Risk of cancer in patients with dermatomyositis or polymyositis. A population-based study. *N Engl J Med* 1992; 326: 363-367.
53. Zantos D, Zhang Y, Felson D. The overall and temporal association of cancer with polymyositis and dermatomyositis. *J Rheumatol* 1994; 21: 1855-1859.
54. Airio A, Pukkala E, Isomaki H. Elevated cancer incidence in patients with dermatomyositis: a population based study. *J Rheumatol* 1995; 22: 1300-1303.
55. Moaz CR, Langevitz P, Livneh A, Blumstein Z, Sadeh M, Bank I, et al. High incidence of malignancies in patients with dermatomyositis and polymyositis: an 11-year analysis. *Semin Arthritis Rheum* 1998; 27: 319-324.
56. Dawkins MA, Jorizzo JL, Walker FO, Albertson D, Sinal SH, Hinds A. Dermatomyositis: a dermatology-based case series. *J Am Acad Dermatol* 1998; 38: 397-404.
57. Hill CL, Zhang Y, Sigurgeirsson B, Pukkala E, Mellekjær L, Airio A, et al. Frequency of specific cancer types in dermatomyositis and polymyositis: a population-based study. *Lancet* 2001; 357: 96-100.
58. Marie I, Hatron P-Y, Levesque H, Hachulla E, Hachulla E, Hellot MF, et al. Influence of age on characteristics of polymyositis and dermatomyositis in adults. *Medicine* 1999; 78: 139-147.
59. Stockton D, Doherty VR, Brewster DH. Risk of cancer in patients with dermatomyositis or polymyositis, and follow-up implications: a Scottish population-based cohort study. *Br J Cancer* 2001, 85: 41-45.
60. Whitmore SE, Rosenshein NB, Provost TT. Ovarian cancer in patients with dermatomyositis. *Medicine* 1994; 73: 153-160.
61. Ang P, Sugeng MW, Chua SH. Classical and amyopathic dermatomyositis seen at the National Skin Centre of Singapore: a 3-year retrospective review of their clinical characteristics and association with malignancy. *Ann Acad Med Singapore* 2000, 29: 219-223.

62. Bernard P, Bonnetblanc J-M. Dermatomyositis and malignancy. *J Invest Dermatol* 1993; 100: 128S-132S.
63. Lennon VA, Kryzer TJ, Griesmann GE, O'Suilleabhain PE, Windebank AJ, Woppmann A et al. Calcium-channel antibodies in the Lambert-Eaton syndrome and other paraneoplastic syndromes. *N Engl J Med* 1995; 332:1467-1474.
64. Lambert EH, Lennon VA. Selected IgG rapidly induces Lambert-Eaton myasthenic syndrome in mice: complement independence and EMG abnormalities. *Muscle Nerve* 1988; 11:1133-1145.
65. McEvoy KM. Diagnosis and treatment of Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *Neurol Clin* 1994; 12: 387-399.
66. Medsger TA, Dixon JA, Garwood VF. Palmar fasciitis and polyarthritis associated with ovarian carcinoma. *Ann Intern Med* 1982; 96:424-431.
67. Shiel WC Jr, Prete PE, Jason M, Andrews BS. Palmar fasciitis and arthritis with ovarian and non-ovarian carcinomas. New syndrome. *Am J Med* 1985; 79: 640-644.
68. Pfingstgraff J, Buckingham RB, Killian DJ, Keister SR, Brereton WF, Weinblatt ME et al. Palmar fasciitis and arthritis with malignant neoplasms: a paraneoplastic syndrome. *Semin Arthritis Rheum* 1986; 16: 118-125.
69. Saxman SB, Seitz D. Breast cancer associated with palmar fasciitis and arthritis. *J Clin Oncol* 1997; 15: 3515-3516.
70. Virshup AM, Sliwinski AJ. Polyarthritis and subcutaneous nodules associated with carcinoma of the pancreas. *Arthritis Rheum* 1973; 16: 388-392.
71. Tannenbaum H, Anderson LG, Schur PH. Association of polyarthritis, subcutaneous nodules and pancreatitis disease. *J Rheumatol* 1975; 2: 14-20.
72. Simon S, Azevedo SJ, Brynes JJ. Erythema nodosum heralding recurrent Hodgkin's disease. *Cancer* 1985; 56: 1470-1472.
73. Thomson GT, Keystone EC, Sturgeon JFG, Fonasier V. Erythema nodosum and non-Hodgkin's lymphoma. *J Rheumatol* 1990; 17: 383-385.
74. Naschitz JE, Yeshurun D, Zuckerman E, et al. Cancer-associated fasciitis panniculitis. *Cancer* 1994; 73:231-235.
75. Forbes AM, Woodrow JC, Verbov JL, Graham RM. Carcinoma of breast and scleroderma: four further cases and a literature review. *Br J Rheumatol* 1989; 28:65-69.
76. Gruber BL, Miller F, Kaufman LD. Simultaneous onset of systemic sclerosis (scleroderma) and lung cancer: a case report and histologic analysis of fibrogenic peptides. *Am J Med* 1992; 92:705-708.
77. Fam AG, Rubenstein JD, Cowan DH. POEMS syndrome. Study of a patient with proteinuria, microangiopathic glomerulopathy, and renal enlargement. *Arthritis Rheum* 1986; 29:233-241.
78. DeCross AJ, Sahasrabudhe DM. Paraneoplastic Raynaud's phenomenon. *Am J Med* 1992; 92:571-572.
79. Kurzrock R, Cohen PR. Erythromelalgia and myeloproliferative disorders. *Arch Intern Med* 1989; 149: 105-109.
80. Solans-Laqué R, Bosch-Gil JA, Pérez-Bocanegra C, Selva-O'Callaghan A, Simeón-Aznar CP, Vilardell-Tarres M. Paraneoplastic vasculitis in patients with solid tumors: report of 15 cases. *J Rheumatol* 2008; 35:294-304.
81. Payda S, Zorludemir S, Sahin B. Vasculitis and leukemia. *Leuk Lymphoma* 2000; 40:105-112.
82. Fortin P. Vasculitides associated with malignancy. *Curr Opin Rheum* 1996; 8: 30-33.
83. Tatsis E, Reinhold-Keller E, Steindorf K, Feller AC, Gross WL. Wegener's granulomatosis associated with renal cell carcinoma. *Arthritis Rheum* 1999; 42: 751-756.
84. Kalra L, Delamere JP. Lymphoreticular malignancy and monoclonal gammopathy presenting as polymyalgia rheumatica. *Br J Rheumatol* 1987; 26:458-459.
85. Naschitz JE, Slobodin G, Yeshurun D, Rozenbaum M, Rosner I. Atypical polymyalgia rheumatica as a presentation of metastatic cancer. *Arch Intern Med* 1997; 157:2381.
86. Liozon E, Loustaud V, Fauchais AL, Soria P, Ly K, Ouattara B, et al. Concurrent temporal (giant cell) arteritis and malignancy: report of 20 patients with review of the literature. *J Rheumatol* 2006; 33:1606-1614.
87. Michaels RM, Sorber JA. Reflex sympathetic dystrophy as a probable paraneoplastic syndrome: case report and literature review. *Arthritis Rheum* 1984; 27:1183-1185.
88. Freundlich B, Makover D, Maul GG. A novel antinuclear antibody associated with a lupus-like paraneoplastic syndrome. *Ann Intern Med* 1988; 109:295-297.