

Síndromes paraneoplásicos asociados a tumores del sistema digestivo

Paraneoplastic syndromes associated with tumors of the digestive system

Roxana Vitón-Moreno¹  , Alain Areces-López¹ 

¹Universidad de Ciencias Médicas de La Habana. Facultad de Ciencias Médicas de Artemisa. Artemisa, Cuba.

Recibido: 15 de mayo de 2021 | Aceptado: 30 de mayo de 2021 | Publicado: 28 de diciembre de 2021

Citar como: Vitón-Moreno R, Areces-López A. Síndromes paraneoplásicos asociados a tumores del sistema digestivo. Universidad Médica Pinareña [Internet]. 2022 [citado: Fecha de acceso]; 18(3):e746. Disponible en: <http://www.revgaleno.sld.cu/index.php/ump/article/view/746>

RESUMEN

Introducción: los síndromes paraneoplásicos son conjuntos de signos y síntomas que afectan a los pacientes de cáncer, los cuales no dependen directamente del tumor.

Objetivo: describir los síndromes paraneoplásicos asociados a tumores del sistema digestivo.

Método: se realizó una búsqueda de información en las bases de datos PubMed/MEDLINE y ScienceDirect. Los términos de búsqueda empleados fueron “neoplasias gastrointestinales”, “gastrointestinal neoplasms”, “síndrome paraneoplásico”, “paraneoplastic syndrome”, “sistema digestivo”, “digestive system”, relacionados mediante operadores booleanos. Se emplearon 30 referencias bibliográficas.

Desarrollo: en las neoplasias digestivas, los síndromes dermatológicos son los más comunes, e incluyen la acantosis nigricans, la dermatosis seborreica, el prurito, la pitiriasis rotunda, acroqueratosis de Bazex, entre otros. Los síndromes paraneoplásicos endocrinológicos (hipercalcemia, hipoglicemia, tirotoxicosis), hematológicos (policitemia, tromboflebitis, anemia) y neurológicos (síndrome miasténico de Lambert-Eaton, neuropatía) también pueden aparecer.

Conclusiones: el reconocimiento y diagnóstico temprano de síndromes paraneoplásicos dermatológicos, endocrinos y hematológicos, de frecuente manifestación en el curso de neoplasias gastrointestinales, permite una atención integral al paciente oncológico y contribuye a mejorar su calidad de vida.

Palabras clave: Síndromes Paraneoplásicos; Neoplasias Gastrointestinales; Acantosis Nigricans; Sistema Digestivo; Síndrome Miasténico de Lambert-Eaton; Tromboflebitis

ABSTRACT

Introduction: paraneoplastic syndromes are sets of signs and symptoms affecting cancer patients, which do not depend directly on the tumor.

Objective: to describe paraneoplastic syndromes associated with digestive system tumors.

Methods: a search for information was carried out in the PubMed/MEDLINE and ScienceDirect databases. The search terms used were: “neoplasias gastrointestinales”, “gastrointestinal neoplasms”, “síndrome paraneoplásico”, “paraneoplastic syndrome”, “sistema digestivo”, “digestive system”, through Boolean operators. Thirty bibliographic references were reviewed.

Development: in digestive neoplasms, dermatological syndromes are the most common, and include acanthosis nigricans, seborrheic dermatosis, pruritus, pityriasis rubra, and acrokeratosis of Bazex, among others. Endocrinological (hypercalcemia, hypoglycemia, thyrotoxicosis), hematological (polycythemia, thrombophlebitis, anemia) and neurological (myasthenic Lambert-Eaton syndrome, neuropathy) paraneoplastic syndromes may also appear.

Conclusions: the early recognition and diagnosis of dermatologic, endocrine and hematologic paraneoplastic syndromes, of frequent manifestation in the course of gastrointestinal neoplasms, allows a comprehensive care of the oncologic patient and contributes to improve his/her quality of life.

Keywords: Paraneoplastic Syndromes; Gastrointestinal Neoplasms; AcanthosisNigricans; Digestive system; Lambert-Eaton Miasthenic Syndrome, Thrombophlebitis.

INTRODUCCIÓN

Los síndromes paraneoplásicos (SP) constituyen un grupo heterogéneo de entidades que se definen como aquel conjunto de síntomas y signos que ocurren en el paciente con cáncer y que no están directamente relacionados con la neoplasia primaria ni con su metástasis. Pueden ser muchas veces la primera indicación de un cáncer subyacente (inicial, persistente, tumor recurrente o metástasis asintomática).⁽¹⁾

Estos síndromes inducen alteraciones que, en función del sistema que afectan, se agrupan en neurológicos, hematológicos, endocrinológicos, dermatológicos y reumatológicos, entre otros menos frecuentes. Los síntomas pueden hacerse evidentes varios meses antes del diagnóstico, o durante la evolución de una neoplasia confirmada.⁽²⁾

La fisiopatología es muy compleja y no del todo esclarecida. Cuando se desarrolla una neoplasia maligna, el cuerpo intenta producir una respuesta inmune para destruirla, por lo cual se sintetizan anticuerpos en contra del tumor; pero en algunos casos se producen anticuerpos que causan respuesta inmune cruzada contra tejidos normales, destruyéndolos y originando el SP. En otras situaciones, el tumor produce sustancias activas fisiológicamente (hormonas o sus precursores, enzimas, citosinas).^(2,3)

En general, las enfermedades oncológicas representan la carga clínica, social y económica más alta en términos de años de vida ajustados por discapacidad (AVAD) por causas específicas entre todas las enfermedades humanas. El cáncer es la segunda causa mundial de muerte (8,97 millones de muertes), después de la cardiopatía isquémica, y probablemente en 2060 sea la primera. Entre las neoplasias digestivas, los tumores malignos de estómago e hígado se encuentran entre los tres tipos de cáncer más mortales en la población general. Este último, junto al cáncer de esófago y especialmente el de páncreas, son los de peor pronóstico entre todos los tipos de cáncer. ⁽⁴⁾

Algunos estudios reflejan que entre el 2 % y el 20 % de los pacientes con cáncer pueden desarrollar síndromes paraneoplásicos, afectando a mujeres y hombres por igual. Sin embargo, la incidencia y prevalencia de estas entidades no es conocida con exactitud debido a su rareza. ⁽³⁾

La importancia de los síndromes paraneoplásicos radica en que, con alta frecuencia, son el marcador más precoz de un cáncer subyacente, o de una recidiva tumoral. Por lo tanto, su descubrimiento obliga al clínico a la realización de un amplio estudio del paciente con el fin de realizar un diagnóstico precoz del proceso maligno.

Los tumores malignos del sistema digestivo no quedan excluidos de este hecho, y aunque varios estudios han descrito su asociación, aún persisten dificultades para su diagnóstico, lo que afecta negativamente el proceso de atención integral al paciente oncológico.

El presente artículo de revisión tuvo como objetivo describir las características clínicas de los principales síndromes paraneoplásicos asociados a tumores del sistema digestivo.

MÉTODO

Se realizó una búsqueda de información en las bases de datos PubMed/MEDLINE y ScienceDirect durante el mes de abril de 2021. La consultase se realizó mediante la combinación de los términos: “neoplasias gastrointestinales”, “gastrointestinal neoplasms”, “síndrome paraneoplásico”, “paraneoplastic syndrome”, “sistema digestivo”, “digestive system”, relacionados mediante operadores booleanos. Se siguió como criterios que se refiriesen a los síndromes paraneoplásicos asociados a neoplasias del tracto gastrointestinal y glándulas anexas del sistema digestivo, y que se encontrasen publicados en el periodo 2016 y 2021; se incluyeron artículos externos al marco temporal por la importancia y se excluyeron las editoriales y cartas al editor. La búsqueda resultó en 30 artículos, en español e inglés. Se emplearon métodos empíricos como la revisión documental y métodos del nivel teórico como el analítico - sintético.

DESARROLLO

En las neoplasias digestivas, los síndromes dermatológicos son los más comunes, e incluyen la acantosis nigricans, la dermatosis seborreica, el prurito, la pitiriasis rotunda, acroqueratosis de Bazex, entre otros. Los síndromes paraneoplásicos endocrinológicos (hipercalcemia, hipoglicemia, tirotoxicosis), hematológicos (policitemia, tromboflebitis, anemia) y neurológicos (síndrome miasténico de Lambert-Eaton, neuropatía) también pueden aparecer.^(5,6)

Síndromes paraneoplásicos asociados a tumores esófago-gástricos

El carcinoma de esófago de células pequeñas es una enfermedad rara y de curso agresivo, con gran tendencia a metastizar. Signos y síntomas de neuropatía sensorial y motora han sido descritos,^(7,8) debutando hasta tres años antes del diagnóstico oncológico.

En el carcinoma escamocelular de esófago puede aparecer un inhibidor adquirido del factor V de la coagulación, lo que puede ser asintomático o causar hemorragias mortales. La eosinofilia paraneoplásica también se ha asociado a este cáncer; y de igual manera la hipercalcemia celular, manifestada clínicamente por náuseas, vómitos, fatiga, alteración mental, hipertensión o bradicardia.⁽⁹⁾

Los estadios tempranos del cáncer gástrico no suelen ofrecer conjuntos sintomáticos notables. Generalmente, cuando ya el tumor ha avanzado, aparecen manifestaciones como la pérdida de peso y el dolor epigástrico.⁽¹⁰⁾ Ocasionalmente, puede aparecer asociado a síndromes paraneoplásicos, siendo los

más comunes la acantosis nigricans, la tromboflebitis (manifiesta como el signo de malignidad de Trousseau), neuropatías, anemias hemolíticas microangiopáticas, coagulación intravascular diseminada y raramente como SP renales.⁽⁶⁾

La acantosis nigricans se ha reportado como una manifestación paraneoplásica de los adenocarcinomas gástricos.⁽¹¹⁾ Está caracterizada por la aparición de placas con zonas hiperpigmentadas de relieve, simétricas, localizadas en sitios como el cuello y axila. En el caso de los adenocarcinomas gástricos, hay además prurito y algunas veces lesiones papilomatosas hipopigmentadas en las mucosas. Al examen físico se puede encontrar una asociación con otra dermatosis paraneoplásica, la erupción queratinosa seborreica.⁽⁹⁾ El cáncer gástrico se ha asociado también a dermatomiositis y escleromixedema atípico.^(12,13)

El síndrome de malignidad de Trousseau es un estado de hipercoagulabilidad que se ha reportado en el cáncer gástrico y otras neoplasias intraabdominales, que lleva a la formación de trombos en el sistema venoso. La tromboflebitis superficial migratoria se caracteriza clínicamente por dolor, enrojecimiento, calor y discreto edema sobre una vena superficial. Su diagnóstico se realiza mediante el cuadro clínico y examen físico.⁽¹⁴⁾

El síndrome de Trousseau ha sido también asociado a otros tipos de cáncer, particularmente de pulmón y páncreas. El fenómeno patológico de formación de coágulos, su resolución y posterior reaparición en otras partes del cuerpo ha sido nombrada *tromboflebitis migrans* o tromboflebitis migratoria. La literatura consultada⁽¹⁴⁾ no distingue entre trombosis superficiales o profundas para denominar el síndrome, en cambio, se define como un estado protrombogénico en el contexto de una neoplasia maligna, y se evocan múltiples causas y mecanismos en su origen.

Síndromes paraneoplásicos asociados a tumores hepato-bilio-pancreáticos

Los tumores hepato-bilio-pancreáticos se asocian a síndromes paraneoplásicos hematológicos, endocrinológicos y reumatológicos que, a pesar de no estar relacionados directamente con el tumor o su metástasis, pueden anteceder o acompañar a estos procesos malignos.

El carcinoma hepatocelular debe ser sospechado en pacientes con cirrosis estable, en los que irrumpe la descompensación rápidamente, con ascitis, encefalopatía, ictericia o sangramiento varicial. Debe ser sospechado en casos nuevos con trombosis de la vena portal, y síndrome de Budd-Chiari. Sin embargo, algunas manifestaciones del carcinoma hepatocelular no se deben a los efectos del tumor o su metástasis, sino a SP raros y, muchas veces, representados por anormalidades bioquímicas con expresión clínica despreciable.⁽¹⁵⁾

La eritrocitosis o policitemia es un síndrome paraneoplásico asociado al hepatocarcinoma, causado por la síntesis de eritropoyetina o sustancias análogas en hepatocitos malignos.⁽¹⁶⁾ Recientemente se han reportado otros SP hematológicos raros en estos pacientes, como la reacción leucemoide paraneoplásica y la trombocitosis.^(17, 18)

La hipoglicemia es una manifestación común del hepatocarcinoma y otros carcinomas gastrointestinales. Este síndrome paraneoplásico es producido porque los tumores producen un incremento en la secreción de insulina por los islotes B del páncreas o una secreción ectópica de insulina por otras células que no son

islotes; destruyen las glándulas suprarrenales, secundario a la metástasis o producen sustancias que interfieren en el metabolismo de la glucosa.⁽¹⁹⁾

El colangiocarcinoma es una neoplasia epitelial agresiva del árbol hepatobiliar, donde el síndrome de Sweet es una dermatosis neutrofílica febril aguda asociada a esta enfermedad. Se caracteriza por aparición rápida de placas o nódulos dolorosos eritematosos, que aparecen en la cara, cuello y piernas asociadas a fiebre, malestar general, artralgia y tos. Recientemente se ha demostrado que está asociada a un incremento en la producción, activación y quimiotaxis de los neutrófilos.⁽²⁰⁾

La poliarteritis nodosa es un tipo de vasculitis necrotizante que puede preceder o seguir al comienzo de una neoplasia y muestra un enlace fuerte con los carcinomas. Algunos estudios han demostrado su asociación con el colangiocarcinoma, se conoce que la vasculitis paraneoplásica es cutánea, pero puede afectar además a órganos internos. El signo clínico más temprano experimentado en la poliarteritis nodosa es el adormecimiento en ambos miembros inferiores seguido de fiebre, luego se comporta como una afección similar a la artritis con dolor en miembros inferiores, tobillos, articulaciones metatarsianas y falángicas. Posteriormente aparece necrosis y gangrena de las falanges distales y, por último, náuseas, vómitos, dolor abdominal, entre otros.⁽²¹⁾

Los tumores endocrinos del páncreas pueden manifestarse como un síndrome de Cushing e hipercalcemia maligna. El cáncer de páncreas, ampliamente reconocido como una entidad de muy mal pronóstico, se ha asociado a síndromes paraneoplásicos variados como el síndrome de Trousseau, anemia hemolítica autoinmune e incluso hemofilia adquirida.^(22, 23, 24)

Síndromes paraneoplásicos asociados a tumores entero-cólico-rectales y del estroma gastrointestinal

En los tumores neuroendocrinos del intestino delgado se han reportado casos asociados con SP endocrinológicos como la secreción inadecuada de hormona antidiurética.⁽²⁵⁾ En el cáncer colorrectal, la mayoría de los síndromes paraneoplásicos descritos son dermatológicos, aunque existen reportes de entidades reumatológicas asociadas a esta enfermedad oncológica. Otros síndromes se han descrito con menor incidencia, fundamentalmente neurológicos, como el síndrome miasténico de Lambert-Eaton.^(26,27,28)

El pénfigo paraneoplásico es una enfermedad autoinmune rara, asociada a tumores de estómago y colon. Se caracteriza por lesiones en la mucosa, con vesículas o bulas que producen erosiones mucocutáneas dolorosas y estomatitis severa similar a la morfología del pénfigo vulgaris. Las manifestaciones cutáneas a menudo se presentan después de los síntomas de la mucosa con la aparición de una pápula rojo purpúrea, placas eritematosas, eritema difuso, ampollas erosivas flácidas y eritrodermia.⁽²⁹⁾

La hipertrichosis lanuginosa paraneoplásica es una manifestación paraneoplásica que se asocia a carcinoma de colon. Consiste en la aparición de vello fino no pigmentado en la cara, nariz, axila, miembros y tronco, glosodinia, desórdenes del gusto, diarrea, esclerodermia, acantosis nigricans, adenopatías y pérdida de peso.⁽⁶⁾

Los síndromes paraneoplásicos son inusuales en el caso de los tumores del estroma gastrointestinal, sin embargo, se ha reportado hipotiroidismo tísico o hipoglucemia secundaria a la producción del factor de crecimiento insulínico tipo 2 (IGF-2), por lo que deben incluirse en el diagnóstico diferencial cuando aparecen síntomas endocrinometabólicos. Los pacientes con enfermedad multifocal generalmente se

clasifican en estadios avanzados (metastásicos), pero debe tenerse en cuenta, particularmente en aquellos casos con afecciones hereditarias, que pueden ser posibles múltiples primarios.⁽³⁰⁾

Muchas de estas manifestaciones paraneoplásicas son de presentación infrecuente, y pueden anteceder en años al proceso neoplásico, lo que dificulta la interpretación de los síntomas y la emisión de un diagnóstico certero. De ahí que muchas veces sea necesario considerar aspectos epidemiológicos, los antecedentes patológicos personales y los factores de riesgo a los cuales se encuentra expuesto para lograr un diagnóstico precoz de la enfermedad maligna.

CONCLUSIONES

Los síndromes paraneoplásicos afectan la condición clínica y la respuesta al tratamiento en pacientes con tumores malignos del sistema digestivo. El reconocimiento y diagnóstico temprano de síndromes paraneoplásicos dermatológicos, endocrinos y hematológicos, de elevada incidencia en pacientes con neoplasias gastrointestinales, permite una atención integral al paciente oncológico y contribuye a mejorar su calidad de vida.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores no declaran ningún conflicto de interés.

CONTRIBUCIÓN DE AUTORÍA

Ambos autores participaron en la conceptualización, redacción - borrador original y redacción - revisión y edición.

FINANCIACIÓN

Los autores no recibieron financiación para el desarrollo del presente artículo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. El Rassy E, Assi T, Kattan J, Pavlidis N. Paraneoplastic syndromes in cancers of unknown primary: An unknown field for oncologists. *Bull Cancer* [Internet]. 2019 [citado 26/04/2021];106(6):590-603 Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.bulcan.2019.03.011>
2. Pelosof LC, Gerber DE. Paraneoplastic syndromes: an approach to diagnosis and treatment. *Mayo ClinProc* [Internet]. 2010 [citado 26/04/2021]; 85(9):838-54. Disponible en: <https://doi.org/10.4065/mcp.2010.0099>
3. Arreola-Valdez SA. Síndromes paraneoplásicos: revisión. *Residente* [Internet]. 2019 [citado 26/04/2021]; 14(1):17-26. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=86554>
4. Mattiuzzi C, Lippi G. Current cancer epidemiology. *J Epidemiol Glob Health* [Internet]. 2019 [citado 26/04/2021]; 9(4):217-222. Disponible en: <https://doi.org/10.2991/jegh.k.191008.001>

5. Feldman M, Friedman LS, Brandt LJ, editors. Slesinger and Fordtran's gastrointestinal and liver disease: pathophysiology, diagnosis, management. Vol 1. 11a ed. Filadelfia: Elsevier; 2021.
6. Draghici T, Negreanu L, Bratu OG, Stoian AP, Socea B, Neagu TP, et al. Paraneoplastic syndromes in digestive tumors: A review. *Rom Biotechnol Lett* [Internet]. 2019 [citado 26/04/2021]; 24(5):813-9. Disponible en: <https://www.e-repository.org/rbl/vol.24/iss.5/9.pdf>
7. Shimoda T, Koizumi W, Tanabe S, Higuchi K, Sasaki T, Nakayama N, et al. Small-cell carcinoma of the esophagus associated with a paraneoplastic neurological syndrome: a case report documenting a complete response. *Jpn J Clin Oncol* [Internet]. 2006 [citado 26/04/2021]; 36(2):109-12. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/jjco/hyi241>
8. Beyer KL, Marshall JB, Diaz-Arias AA, Loy TS. Primary small-cell carcinoma of the esophagus. Report of 11 cases and review of the literature. *J Clin Gastroenterol* [Internet]. 1991 [citado 26/04/2021]; 13(2):135-41. Disponible en: <https://doi.org/10.1097/00004836-199104000-00004>
9. Rodríguez Páez LR, Yurgaky SJ, Otero Regino W, Faizal M. Síndromes paraneoplásicos en tumores gastrointestinales. Revisión de tema. *Rev colomb Gastroenterol* [Internet]. 2017 [citado 26/04/2021]; 32(3):230-44. Disponible en: <https://doi.org/10.22516/25007440.155>
10. Machlowska J, Baj J, Sitarz M, Maciejewski R, Sitarz R. Gastric Cancer: Epidemiology, Risk Factors, Classification, Genomic Characteristics and Treatment Strategies. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2020 [citado 26/04/2021]; 21(11):4012. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/ijms21114012>
11. Yu Q, Li XL, Ji G. Malignant acanthosis nigricans: an early diagnostic clue for gastric adenocarcinoma. *World J Surg Onc* [Internet]. 2017 [citado 26/04/2021]; 15(1):208. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s12957-017-1274-5>
12. Shibata C, Kato J, Toda N, Imai M, Fukumura Y, Arai J, et al. Paraneoplastic dermatomyositis appearing after nivolumab therapy for gastric cancer: a case report. *J medical case reports* [Internet]. 2019 [citado 26/04/2021]; 13(1):1-6. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1186/s13256-019-2105-9>
13. Oh SJ, Oh SH, Jun JY, Park JH, Lee JH, Lee DY, et al. Paraneoplastic atypical scleromyxedema with advanced gastric cancer. *JAAD Case Rep* [Internet]. 2017 [citado 26/04/2021]; 3(5):376-378. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jdcr.2017.04.005>
14. Chien TL, Rau KM, Chung WJ, Tai WC, Wang SH, Chiu YC, et al. Gastric Cancer Team. Trousseau's syndrome in a patient with advanced stage gastric cancer. *World J Gastroenterol* [Internet]. 2015 [citado 26/04/2021]; 21(34):10049-53 Disponible en: <https://doi.org/10.3748/wjg.v21.i34.10049>
15. Qu Q, Wang S, Chen S, Zhou L, Rui JA. Prognostic role and significance of paraneoplastic syndromes in hepatocellular carcinoma. *Am Surg* [Internet]. 2014 [citado 26/04/2021]; 80(2):191-6 Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24480222/>
16. Chen B, Feng X, Zhang J, Yapeng QI, Liang MA, Yuan W, et al. The prognostic impact of paraneoplastic erythrocytosis on patients with hepatocellular carcinoma after partial hepatectomy.

Chinese Journal of Hepatobiliary Surgery [Internet]. 2018 [citado 26/04/2021]; 24(3):184-8. Disponible en: <http://wprim.whocc.org.cn/admin/article/articleDetail?WPRIMID=708383&articleId=708868>

17. Hu B, Sang XT, Yang XB. Paraneoplastic leukemoid reaction in a patient with sarcomatoid hepatocellular carcinoma: A case report. *World J Clin Cases* [Internet]. 2019 [citado 26/04/2021]; 7(11):1330-1336 Disponible en: <https://doi.org/10.12998/wjcc.v7.i11.1330>

18. Abbas H, Hanif S, Tariq H, Chilimuri S. Thrombocytosis as a Rare Paraneoplastic Syndrome Occurring in Hepatocellular Carcinoma: A Case Report. *Gastroenterology Res* [Internet]. 2019 [citado 26/04/2021]; 12(2):96-99. Disponible en: <https://doi.org/10.14740/gr1137>

19. Regino CA, López-Montoya V, López-Urbano F, Alvarez JC, Roman-Gonzalez A. Paraneoplastic Hypoglycemia in Hepatocarcinoma: Case Report and Literature Review. *Cureus* [Internet]. 2020 [citado 26/04/2021]; 12(12):e12013. Disponible en: <https://doi.org/10.7759/cureus.12013>

20. Lemaire CC, Portilho ALC, Pinheiro LV, Vivas RA, Britto M, Montenegro M, et al. Sweet syndrome as a paraneoplastic manifestation of cholangiocarcinoma: A case report. *World J Clin Cases* [Internet]. 2020 [citado 26/04/2021]; 8(18):4122-4127. Disponible en: <https://doi.org/10.12998/wjcc.v8.i18.4122>

21. Rahman SU, Sana MK, Tahir Z, Ali A, Shah PA. Paraneoplastic syndromes in cholangiocarcinoma. *World J Hepatol* [Internet]. 2020 [citado 26/04/2021]; 12(11):897-907. Disponible en: <https://doi.org/10.4254/wjh.v12.i11.897>

22. Zalatnai A, Perjési E, Galambos E. Much More than Trousseau Syndrome. The Broad Spectrum of the Pancreatic Paraneoplastic Syndromes. *Pathol Oncol Res* [Internet]. 2018 [citado 26/04/2021]; 24(1):1-10. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s12253-017-0206-6>

23. Hariz A, Hamdi MS, Boukhris I, Cherif E. Autoimmune haemolytic anaemia in pancreatic adenocarcinoma: a potential paraneoplastic presentation. *BMJ Case Rep* [Internet]. 2019 [citado 26/04/2021]; 12(7):e229807. Disponible en: <https://doi.org/10.1136/bcr-2019-229807>

24. Arain A, Muhsen IN, Abdelrahim M. Acquired haemophilia as a paraneoplastic manifestation of pancreatic cancer. *Ecancermedicalscience* [Internet]. 2020 [citado 26/04/2021]; 14:1053. Disponible en: <https://doi.org/10.3332/ecancer.2020.1053>

25. Guilmette J, Vânia N. Paraneoplastic syndromes and other systemic disorders associated with neuroendocrine neoplasms. *Sem diagnostic path* [Internet]. 2019 [citado 26/04/2021]; 36(4):229-239. Disponible en: <https://doi.org/10.1053/j.semmp.2019.03.002>

26. Samotij D, Maj J, Reich A. Paraneoplastic systemic sclerosis associated with colorectal carcinoma. *Reumatologia* [Internet]. 2018 [citado 26/04/2021]; 56(3):194-198. Disponible en: <https://doi.org/10.5114/reum.2018.76907>

27. Rees MJ, Steinberg A, Romas E, Ford S, Roberts V, Lerino FL. Paraneoplastic systemic lupus erythematosus associated with colorectal cancer. *Oxf Med Case Reports* [Internet]. 2019 [citado 26/04/2021]; 2019(2):131 Disponible en: <https://doi.org/10.1093/omcr/omy131>

28. Kohler S, Meisel A. The Lambert-Eaton Myasthenic Syndrome—an Overview. *Neurology International Open* [Internet] 2018 [citado 26/04/2021]; 2(01):E40-E45. Disponible en: <https://pdfs.semanticscholar.org/1fd0/567bfe8227f218ecd5a6fa73436e20455430.pdf>
29. Kartan S, Shi VY, Clark AK, Chan LS. Paraneoplastic Pemphigus and Autoimmune Blistering Diseases Associated with Neoplasm: Characteristics, Diagnosis, Associated Neoplasms, Proposed Pathogenesis, Treatment. *Am J ClinDermatol* [Internet]. 2017 [citado 26/04/2021]; 18(1):105-126. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s40257-016-0235-z>
30. Quimíz WLV, Véliz IVO, Vargas LNW, Salazar XPO. Tumores del estroma gastrointestinal: revisión y manejo multidisciplinario. *J Americahealth* [Internet] 2021 [citado 26/04/2021]; 4(1):26-35. Disponible en: <http://jah-journal.com/index.php/jah/article/view/60>