

Síndromes endocrinos paraneoplásicos. Revisión de la bibliografía

Marco Antonio López Hernández*

RESUMEN

Los síndromes paraneoplásicos endocrinos o humorales ocurren como un efecto a distancia de un tumor, independientemente del efecto local de sus metástasis, condicionadas por la producción ectópica de péptidos hormonales, o sus precursores, citocinas y, más raramente, hormona tiroidea o vitamina D. Los síndromes paraneoplásicos hormonales son padecimientos que se asocian con muchos tipos de tumores. La importancia del conocimiento de estos síndromes radica en la posibilidad de poder establecer tempranamente el diagnóstico de una afección oncológica hasta entonces no diagnosticada, evitar el error diagnóstico al que pueden inducir estos síndromes por el cuadro clínico predominante o porque sirven para monitorizar la evolución y la respuesta al tratamiento de la neoplasia que los origina. En esta revisión se consideran los siguientes síndromes paraneoplásicos: síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética, hipercalcemia de las neoplasias, hipoglucemia, síndrome de Cushing y acromegalia.

Palabras clave: síndrome paraneoplásico, síndrome de Cushing, acromegalia, hipercalcemia, hiponatremia, hipoglucemia.

ABSTRACT

The endocrine or humoral paraneoplastic syndromes can be defined as clinical entities, caused by a distance effect of a tumor, independently of the local effect of its metastases, that occurs mediated by the ectopical production of hormonal peptides or their precursors, cytokines and rarely by thyroid hormone or D vitamin. The endocrine paraneoplastic syndromes, are important clinic entities associated to many kind of tumors. The importance of the knowledge of this syndromes is the chance to make a early diagnostic of a previously undiagnosed oncologic entity, avoid the diagnostic mistake induced by this syndromes that can be the predominant clinical scenario, or can be useful for monitoring the evolution and response to the treatment of the neoplasm that originate them. In this review are considered the next paraneoplastic syndromes: the inappropriate secretion of the antidiuretic hormone, the malignancy's hypercalcemia, hypoglycaemia, Cushing syndrome and acromegaly.

Key words: Paraneoplastic syndrome, Cushing syndrome, acromegaly, hypercalcemia, hyponatremia, hypoglycaemia.

Hace más de 100 años se observó que ciertos cánceres podían causar signos y síntomas no atribuibles a los efectos de la compresión directa por el tumor o sus metástasis.¹ En el decenio de 1940 esos trastornos se denominaron síndromes paraneoplásicos,² que permanecieron poco entendidos hasta hace relativamente poco tiempo.

* Médico adscrito al servicio de Medicina Interna, Hospital General de Ecatepec Dr. José María Rodríguez, ISEM. CLISIDA Hospital General Regional 1 Dr. Carlos MacGregor Sánchez Navarro, IMSS.

Correspondencia: Dr. Marco Antonio López Hernández. Av. Juárez Mz 32 L4 Casa 3. Los Héroes, Ixtapaluca 56530, Estado de México. Correo electrónico: niklaus2003@yahoo.com.mx
Recibido: 5 de enero 2012. Aceptado: mayo 2012.

Este artículo debe citarse como: López-Hernández MA. Síndromes endocrinos paraneoplásicos. Revisión de la bibliografía. Med Int Mex 2012;28(5):454-460.

www.nietoeditores.com.mx

En la actualidad, los síndromes paraneoplásicos mejor entendidos están condicionados por la producción, por parte del tumor, de péptidos funcionales y hormonas, como es el caso de los síndromes paraneoplásicos endocrinológicos, por la activación inmunitaria cruzada entre proteínas del tumor y tejidos normales, como en el caso de los síndromes neurológicos paraneoplásicos.

Los síndromes paraneoplásicos son trastornos clínicos producidos por efectos a distancia de un cáncer o sus metástasis, sin que sus metástasis estén condicionadas directamente por el tumor. Es importante reconocer un síndrome hormonal paraneoplásico por tres razones primordiales: puede llevar al diagnóstico de una neoplasia subyacente, benigna o maligna, previamente desconocida; puede dominar el cuadro clínico y, por tanto, inducir a errores en cuanto al origen y tipo de tumor primario y, finalmente, puede seguir el curso clínico del tumor subyacente y, así, ser útil para monitorizar su evolución.

Síndrome de secreción inapropiada de hormona anti-diurética

Lo describieron, inicialmente, Schwartz y Bartter en 1957, como hiponatremia asociada a cáncer pulmonar bronco-génico y a la hiponatremia con la producción ectópica de hormona antidiurética.³

La vasopresina (hormona antidiurética) se produce en el hipotálamo y se almacena en las terminales nerviosas de la hipófisis posterior. En las células del cáncer pulmonar de células pequeñas puede ocurrir una síntesis adicional de hormona antidiurética que también puede sintetizar y secretar oxitocina. La vasopresina y la oxitocina ejercen actividades de señalamiento autocrinas y paracrinas relacionadas con el inicio y crecimiento del cáncer pulmonar de células pequeñas.^{4,5} La hormona antidiurética se une a los receptores V2 de vasopresina en los túbulos renales, donde incrementa la reabsorción de agua.

En pacientes con cáncer pulmonar la hiponatremia es un problema clínico común, aunque sus bases moleculares no se hayan aún comprendido por completo. Consiste en un trastorno electrolítico caracterizado por orina inadecuadamente concentrada, concentración elevada de sodio urinario y volumen intravascular aumentado. Debido a que en pacientes con cáncer de células pequeñas con hiponatremia se han encontrado concentraciones elevadas de hormona antidiurética, la hiponatremia se ha atribuido a la elevación de las concentraciones de péptido natriurético auricular.⁶

Además del cáncer pulmonar microcítico, el síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética se ha observado en mesoteliomas, timoma, enfermedad de Hodgkin, carcinomas nasofaríngeo, duodenal, pancreático, gástrico, de útero, leucemia y tumores cerebrales.

Los síntomas dependen más de la velocidad de inicio de la hiponatremia que de las concentraciones absolutas de sodio sérico. Son frecuentes las náuseas, vómito y los síntomas de intoxicación acuosa, como: somnolencia, letargo, crisis convulsivas y coma.

El síndrome de secreción inapropiada de hormona anti-diurética se debe a la secreción continuada de vasopresina en ausencia de estímulos osmóticos y no osmóticos. En los exámenes de laboratorio se halla hiponatremia (<135 mmol/L), hipoosmolaridad plasmática (<280 mOsm/kg) y orina con concentración mayor a la máxima (>200 mOsm/kg) con excreción elevada de sodio en la orina (>30 mmol/L).

Lo importante es el tratamiento de la neoplasia subyacente. En el cáncer pulmonar microcítico, la quimioterapia mantiene el sodio sérico en concentraciones normales en 88% de los pacientes. La hiponatremia severa con síntomas neurológicos debe tratarse con solución salina hipertónica y diuréticos de asa, a fin de evitar la sobrecarga hídrica. La corrección del sodio debe ser lenta, no mayor de 25 mmol/L en las primeras 48 horas, a fin de disminuir el riesgo de mielinólisis pontina. La demeclociclina y el carbonato de litio pueden ser opciones terapéuticas, aunque su uso se ha asociado con diabetes nefrogénica.

Hipercalcemia

La hipercalcemia es el hallazgo más común en los síndromes paraneoplásicos malignos, aparece en 20 a 30% de todos los cánceres. La incidencia de hipercalcemia asociada con neoplasias es casi la mitad que la ocasionada por hiperparatiroidismo primario. En el contexto de la enfermedad neoplásica maligna la hipercalcemia implica mal pronóstico.⁷ La mortalidad a 30 días en pacientes con cáncer que cursan con hipercalcemia maligna es de aproximadamente 50%.⁸

En pacientes con cáncer existen cuatro mecanismos principales para la hipercalcemia (Cuadro 1). La producción de la proteína relacionada con la paratohormona (PTHrP) por las células tumorales, conocida como hipercalcemia humoral de la malignidad, es el mecanismo en aproximadamente 80% de los tumores de células escamosas.⁹ Cuando se une a los receptores para PTH en el hueso y el riñón, la proteína relacionada con la paratohormona regula la reabsorción ósea y la regulación renal de calcio y fosfato,⁷ el otro 20% de los casos de hipercalcemia se originan por la actividad osteolítica en sitios de metástasis óseas del tumor. El cáncer de mama, el mieloma múltiple y los linfomas suelen causar hipercalcemia por este mecanismo. En forma rara la hipercalcemia surge como resultado de la secreción ectópica de vitamina D, que se ha asociado con ciertos linfomas, o con paratohormona.

Los datos clínicos sugerentes de hipercalcemia incluyen: náusea, vómito, letargia y coma. Los síntomas no sólo dependen de la gravedad de la hipercalcemia (se consideran graves las concentraciones séricas de calcio mayores de 14 mg/dL, [para convertir a mmol/L multiplicar por 0.25]) si no de la velocidad de inicio.

Al diagnosticar hipercalcemia hay que considerar que la concentración de calcio total, que es como frecuentemente

Cuadro 1. Tipos de hipercalcemia asociada con neoplasias

<i>Tipo</i>	<i>Frecuencia</i>	<i>Metástasis óseas</i>	<i>Agente causal</i>	<i>Tumores típicos</i>
Hipercalcemia humoral de la malignidad	80%	Mínimas o ausentes	PTHrP	Cánceres de células escamosas
Hipercalcemia osteolítica local	30%	Comunes, extensas	Citocinas, quimosinas, PTHrP	Cáncer de mama, mieloma múltiple, linfoma
Linfomas secretores de 1,25(HO) ₂ D	<1%	Variable	1,25(HO) ₂ D	Todos los tipos de linfoma
Hiperparatiroidismo ectópico	<1%	Variable	PTH	Variable

lo determinan los laboratorios clínicos, se incrementa o disminuye según la concentración de albúmina sérica. Existen fórmulas para corregir la albúmina en el calcio total o, bien, solicitar en lo posible la determinación de calcio ionizado. Los tumores asociados con la hipercalcemia de la malignidad son, por lo general, grandes y evidentes.^{10,12,13} Aunque existen neoplasias neuroendocrinas que constituyen la excepción, como tumores de los islotes o feocromocitomas.

En forma rutinaria deberán medirse las concentraciones de paratohormona, puesto que aunque la secreción ectópica de ésta es rara, el hiperparatiroidismo primario concomitante no lo es.¹⁴ Si las concentraciones de calcio están elevadas se deberá considerar no sólo la hipercalcemia asociada con enfermedad neoplásica, sino también los factores que no tienen asociación con el cáncer (diuréticos tiazídicos, hiperparatiroidismo primario, enfermedad granulomatosa, etc.), aunque los pacientes con hipercalcemia humoral asociada con la malignidad tienen concentraciones elevadas de PTHrP. Sólo deberá considerarse la determinación de PTHrP en casos en que el contexto clínico no permite sustentar el diagnóstico, o cuando la causa de la hipercalcemia no está esclarecida.

Por lo que se refiere al tratamiento de la hipercalcemia asociada con enfermedad neoplásica deben considerarse las medidas terapéuticas anticalcémicas, como transitorias, y no con un efecto directo en la supervivencia. El tratamiento deberá, primordialmente, dirigirse a la enfermedad maligna subyacente.⁸ Cuando el tratamiento ante hipercalcemia se considere apropiado, es necesario considerar la severidad de la hipercalcemia para guiarlo.

Aunque no existen guías de tratamiento clínico, puede considerarse hipercalcemia leve a la concentración de 10.5 a 11.9 mg/dL (2.6 a 2.9 mmol/L), moderada de 12 a 13.9

mg/dL (3 a 3.4 mmol/L) y severa de 14 mg/dL o mayor (3.5 mmol/L). En general, las complicaciones neurológicas y renales de la hipercalcemia empeoran con la severidad de la misma. Hay que tomar en cuenta que existen otros factores que determinan la respuesta al incremento de las concentraciones séricas de calcio, como: la velocidad de inicio de la hipercalcemia y los déficits neurológicos previos. Las medidas de soporte general incluyen: retiro de los complementos de calcio de las soluciones, y fármacos que pueden agravar la hipercalcemia, como: diuréticos tiazídicos, litio, vitamina D, complementos de calcio oral y, de ser posible, suspensión de sedantes, incluidos los analgésicos que producen sedación. En general, los pacientes con hipercalcemia paraneoplásica llegan a padecer hipofosfatemia, que dificulta, *per se*, el tratamiento de la hipercalcemia. Se recomienda mantener concentraciones de fósforo sérico de 2.5 a 3 mg/dL (0.98 a 1 mmol/L), la creatinina en concentraciones normales y un producto calcio-fósforo menor a 40, idealmente en límite de 30 (ambos electrolitos expresados en mg/dL).¹⁵⁻¹⁶ Debe evitarse la corrección endovenosa de fósforo, reservándola sólo cuando no puede recurrirse a la vía oral, por la posibilidad de inducir convulsiones por hipocalcemia e insuficiencia renal aguda.¹⁷

Los pacientes con hipercalcemia asociada con cáncer pueden estar muy deshidratados debido a diabetes insípida nefrogénica, o por aporte disminuido por vía oral condicionado por náusea, vómito o ambos. La deshidratación disminuye la concentración de filtrado glomerular y la capacidad renal de excretar el exceso de calcio. Por ello es importante comenzar por hidratar al paciente con solución salina normal a un ritmo de infusión de 200 a 500 mL/h, de acuerdo con el estado de hidratación y estado cardiovascular previos. Se deberá inducir calciuresis con diuréticos

de asa, una vez hidratado el paciente. En contraste con los diuréticos de asa, las tiazidas no deben indicarse, porque estimulan la reabsorción de calcio a nivel tubular.¹⁸

Los bisfosfonatos intravenosos son, con mucho, los agentes terapéuticos más estudiados, seguros y eficaces para el tratamiento de la hipercalcemia asociada con cáncer. Estos fármacos bloquean la reabsorción ósea inducida por osteoclastos.¹⁹⁻²¹ Como los bisfosfonatos se absorben pobremente por vía oral, sólo las presentaciones intravenosas están indicadas para la hipercalcemia paraneoplásica. Los bisfosfonatos deberán iniciarse tan pronto como se identifique la hipercalcemia porque su respuesta requiere dos a cuatro días. El 60 a 90% de los pacientes tratados con bisfosfonatos tendrán concentraciones normales de calcio, de cuatro días a una semana del tratamiento y los mantendrán de una a tres semanas.¹⁹⁻³⁰

Los glucocorticoides pueden tener utilidad en linfomas con producción elevada de $1,25(\text{OH})_2$ vitamina D.^{31,32} La calcitonina, aunque produce un descenso rápido de las concentraciones de calcio, sólo logra un efecto muy modesto y transitorio. La mitramicina, que era el tratamiento angular del tratamiento de la hipercalcemia de las neoplasias, está limitada por sus efectos adversos.³³ El nitrato de galio está aprobado para el tratamiento de la hipercalcemia paraneoplásica, pero al requerir una infusión continua por espacio de cinco días se indica poco.³⁴

La diálisis es una opción terapéutica efectiva en pacientes adecuadamente seleccionados, quienes cursan con insuficiencia renal aguda o crónica, cuando existe insuficiencia cardíaca congestiva y la infusión agresiva de solución salina no es factible, y otras terapias como los bisfosfonatos deben indicarse con precaución. Es razonable considerarla con tasas de filtrado glomerular de 20 a 30 mL/min, o cuando existe insuficiencia cardíaca congestiva que contraindica la infusión de grandes volúmenes de solución salina.^{35,36}

Hipoglucemia por tumores distintos a los de las células de los islotes pancreáticos

Los tumores que condicionan hipoglucemia pueden ser de origen mesodérmico, epitelial o hematopoyético.^{37,38} (Cuadro 2)

La hipoglucemia asociada con tumores puede dividirse en tres grupos:

1. Hipoglucemia condicionada por tumores que, a su vez, condicionan exceso de insulina, como: insulinomas pancreáticos y tumores con producción ectópica de insulina.

Cuadro 2. Tumores extrapancreáticos que causan hipoglucemia

Tumores de origen mesodérmico

Fibrosarcomas, fibroblastoma y fibroma
Tumores mesenquimales de diafragma, páncreas, pleura y peritoneo
Mesoteliomas
Leiomiomas
Hemangioendotelioma
Hemangiopericitoma
Histiocitoma
Nefroma mesoblástico

Tumores de origen epitelial

Hematomas
Cáncer de estómago, colon, sigmoides y recto
Cáncer de pulmón
Cáncer medular de tiroides
Cáncer escamoso indiferenciado de tórax
Cáncer adrenal
Cáncer de próstata

Cáncer de origen hematopoyético

Linfoma gastrointestinal
Leucemia

2. Hipoglucemia condicionada por factores relacionados con el tumor, como: destrucción hepática o de glándulas suprarrenales por infiltración del tumor.
3. Hipoglucemia producida por factores que interfieren con el metabolismo de la glucosa, como: anticuerpos contra receptores de insulina, varias citocinas con factor de necrosis tumoral alfa, interleucinas 1 y 6, catecolaminas, factor de crecimiento similar a insulina tipo I y tumores que secretan precursores del factor de crecimiento similar a insulina tipo II, parcialmente procesado.

La hipoglucemia inducida por tumores distintos a los de las células de los islotes es un fenómeno paraneoplásico raro, descrito por vez primera en 1929, en un paciente con carcinoma hepatocelular.³⁹ Posteriormente se describió esto en otro tipo de tumores. En 1988 se observó, por vez primera, que la hipoglucemia inducida por tumores estaba asociada con producción aberrante de pro-IGF-II (llamado también "big IGF-II") que resultaba en una actividad similar a la de la insulina persistente.⁴⁰

El sistema de IGF está constituido por dos ligandos IGF-I e IGF-II y dos receptores: el receptor de IGF-I (IGF1R por sus siglas en inglés) y el receptor de manosa-

6-fosfato para IGF-II (IGF2R).⁴¹ La mayor parte de IGF-I e IGF-II circulantes se produce en el hígado, aunque existen otros tejidos capaces de producirlo.

La hipoglucemia es, por lo general, de ayuno, y se caracteriza por bloqueo de la producción hepática de glucosa, por inhibición de la glucogenólisis y gluconeogénesis. Bloqueo de la lipólisis en el tejido adiposo, lo que implica baja concentración de ácidos grasos libres y consumo periférico de la glucosa por el tumor, aunado a mayor captación de ésta en el músculo esquelético. Aunque estos efectos son típicos de la insulina, las concentraciones tienden a ser bajas, por aumento del factor de crecimiento similar a insulina tipo II grande (IGF-II, por sus siglas en inglés) originado por un procesamiento defectuoso de IGF-II.³⁷

La clínica viene dada por datos clásicos de hipoglucemia, como: diaforesis, ansiedad, hambre y alteraciones del nivel de alerta o conducta anormal, que ceden con la administración de glucosa.

Entre los hallazgos de laboratorio están: las concentraciones elevadas de IGF-II a expensas del IGF-II grande, concentraciones bajas de insulina, péptido C, proinsulina e IGF-I. Rara vez se documenta producción ectópica de insulina.

El tratamiento de la enfermedad neoplásica subyacente puede requerir infusiones de glucosa, glucocorticoides y glucagón. Dado que se tiende a diagnosticar a estos pacientes con estadios oncológicos avanzados, el pronóstico es generalmente malo.

Síndrome de Cushing

Aunque la mayoría de los casos de hipercortisolismo endógeno son hipofisarios (50 a 80%), los tumores ectópicos no hipofisarios representan 10 a 15% de los pacientes con síndrome de Cushing.⁴² La mayor parte de los tumores producen proopiomelanocortina (POMC), molécula precursora de ACTH, pero sólo una pequeña parte de esos tumores produce suficiente ACTH para dar lugar a síndrome de Cushing clínico (Cuadro 3).⁴³⁻⁴⁴

En ocasiones, el síndrome de Cushing se debe a secreción de CRH o de ACTH y CRH a la vez. La producción de CRH se ha documentado en carcinoides bronquiales, cáncer medular de tiroides y cáncer de próstata metastásico.

Los pacientes manifiestan la clínica clásica del síndrome de Cushing: obesidad central, hirsutismo, hipertensión arterial, intolerancia a la glucosa o diabetes mellitus, osteopenia

Cuadro 3. Tumores causantes de síndrome de Cushing ectópico

Pulmón	Carcinoma de pulmón, especialmente carcinoma de células pequeñas, adenoma bronquial o carcinoide.
Páncreas	Cistoadenoma, carcinoma, carcinoide, adenoma y carcinoma de células de los islotes.
Timo	Carcinoma, carcinoide.
Suprarrenal	Feocromocitoma y carcinoma suprarrenal cortical.
Tiroides	Carcinoma medular de tiroides.
Miscelánea	Tumores hematológicos malignos. Cáncer de hígado, próstata, mama, melanoma. Carcinoides gastrointestinales. Adenocarcinoma de origen indeterminado

u osteoporosis, debilidad muscular, estrías violáceas, cara de luna llena, depresión y edemas. Las causas de Cushing pueden ser dependientes de ACTH (hipofisiaria, en cuyo caso se denomina enfermedad de Cushing, o ectópica) o independientes de ACTH (adenoma o cáncer suprarrenal, hiperplasia nodular pigmentada primaria, y receptores suprarrenales ectópicos con hiperplasia adrenal macronodular). Después de sospechar el diagnóstico por la clínica y corroborado bioquímicamente, se realizan pruebas para establecer el diagnóstico diferencial entre las distintas causas de hipercortisolismo, mediante procedimientos bien establecidos que salen del propósito de esta revisión.^{45,46,47}

El tratamiento es el del tumor causal. El exceso de cortisol puede tratarse como en el síndrome de Cushing de cualquier otra causa, existen ocasiones en las que hay que recurrir a la suprarrenalectomía bilateral para poder controlar el cuadro, cuando el tumor primario no ha podido localizarse. Los fármacos de primera línea para el tratamiento del síndrome de Cushing paraneoplásico se dirigen a la inhibición de la síntesis esteroidea. Estos fármacos incluyen: ketoconazol, mitotano, metirapona y aminoglutetimida. A pesar de la náusea asociada con su uso y potencial hepatológico, el ketoconazol es el más tolerado de esos fármacos.⁴⁸ Los agentes antihipertensivos y diuréticos, con una cuidadosa vigilancia de las concentraciones de potasio sérico, también pueden ser útiles para controlar los síntomas. Más raramente se indican octeótrida que bloquea la liberación de ACTH o etomidato, que inhibe aspectos de la síntesis de esteroides, y que se ha indicado

para disminuir las concentraciones de cortisol en pacientes que no pueden tomar medicaciones por vía oral.⁴⁸

Acromegalia

La acromegalia secundaria a tumores no hipofisarios es rara, y constituye menos de 1% de los casos de acromegalia.⁴⁹ Este síndrome paraneoplásico está más comúnmente ligado a la secreción de hormona liberadora de la hormona de crecimiento (GHRH) que a la hormona de crecimiento en sí. Se conocen dos variedades bien documentadas de acromegalia por secreción de hormona de crecimiento de origen no hipofisario, el linfoma no Hodgkin⁵⁰ y el tumor de células de islotes pancreáticos.⁵¹

La acromegalia paraneoplásica producida por GHRH es más frecuente que la producida por hormona de crecimiento, aunque es rara constituyendo menos de 0.5% de los casos de acromegalia en total. Los tumores asociados con ésta son: carcinoides bronquiales e intestinales, seguidos por tumores de células de los islotes pancreáticos.

En la acromegalia ectópica se obtendrán valores elevados no sólo de hormona de crecimiento sino también de IGF-1 y de GHRH; esta última es imprescindible para el diagnóstico. La anatomía patológica de estos pacientes muestra, por lo general, hiperplasia hipofisaria.

El tratamiento viene dado por el control del tumor que condiciona el síndrome; no obstante, los análogos de somatostatina constituyen una opción terapéutica útil, al controlar la secreción hormonal ectópica (54 a 70%) y la producción de hormona de crecimiento hipofisaria; además de que logran reducir el tamaño del tumor.⁵²

REFERENCIAS

1. Oppenheim H. Über Hirnsymptome bei Carcinomatose ohne nachweisbare Veränderungen im Gehirn. *Charité-Annalen (Berlin)* 1888;(13):335-344.
2. Guichard A, Vignon G. La Polyradiculonéurite cancéreuse métastatique. *J Med Lyon* 1949;30:197-207.
3. Scharzt WD, Bennet W, Curelop S, Bartter F. A syndrome of renal sodium loss and hyponatremia probably resulting from inappropriate secretion of antidiuretic hormone. *Am J Med* 1957;23:529-542.
4. Pequeux C, Breton C, Hendrick JC, et al. Oxytocin synthesis and oxytocin receptor expression by cell lines of human small cell carcinoma of the lung stimulate tumor growth through autocrine/paracrine signaling. *Cancer Research* 2002;62:4623-4629.
5. DeLellis RA, Xia L. Paraneoplastic endocrine syndromes: a review. *Endocrine Pathology* 2003;14:303-317.
6. Radulescu D, Bunea D, Pripon S, et al. Severe paraneoplastic hyponatremia and hypoosmolality in a patient with small-cell lung carcinoma: syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion versus atrial natriuretic peptide or both? *Clinical Lung Cancer* 2007;8(6):392-395.
7. Lumachi F, Brunello A, Roma A, Basso U. Medical treatment of malignancy-associated hypercalcemia. *Curr Med Chem* 2008;15:415-421.
8. Ralston SH, Gallacher SJ, Patel U, Campbell J, Boyle IT. Cancer associated hypercalcemia: morbidity and mortality. Clinical experience in 126 treated patients. *Ann Intern Med* 1990;112:499-504.
9. Stewart AF. Hypercalcemia associated with cancer. *N Engl J Med* 2005;352:373-379.
10. Stewart AF, Broadus AE. Malignancy-associated hypercalcemia. In: DeGroot L, Jameson LJ, eds. *Endocrinology*. 5th ed. Philadelphia: Saunders (in press).
11. Horwitz MJ, Stewart AF. Humoral hypercalcemia of malignancy. In: Favus MF, ed. *Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism*. 5th ed. Washington: American Society for Bone and Mineral Research, 2003;246-250.
12. Roodman GD. Mechanisms of bone metastasis. *N Engl J Med* 2004;350:1655-1664.
13. Clines GA, Guise TA. Hypercalcemia in hematologic malignancies and in solid tumors associated with extensive localized bone destruction. In: Favus MJ, ed. *Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism*. 5th ed. Washington: American Society for Bone and Mineral Research 2003;251-256.
14. Godsall JW, Burtis WJ, Insogna KL, Broadus AE, Stewart AF. Nephrogenous cyclic AMP, adenylate cyclase-stimulating activity, and the humoral hypercalcemia of malignancy. *Recent Prog Horm Res* 1986;42:705-750.
15. Jara A, Lee E, Stauber D, Moatamed F, Felsenfeld AJ, Kleeman CR. Phosphate depletion in the rat: effect of bisphosphonates and the calcemic response to PTH. *Kidney Int* 1999;55:1434-1443.
16. Lentz RD, Brown DM, Kjellstrand CM. Treatment of severe hypophosphatemia. *Ann Intern Med* 1978;89:941-944.
17. Goldsmith RS, Ingbar SH. Inorganic phosphate treatment of hypercalcemia of diverse etiologies. *N Engl J Med* 1966;274:1-7.
18. Stewart AF. Hypercalcemia Associated with Cancer. *N Engl J Med* 2005;352:373-379.
19. Fleisch H. Bisphosphonates: mechanisms of action. *Endocr Rev* 1998;19:80-100.
20. Major P, Lortholary A, Hon J, et al. Zoledronic acid is superior to pamidronate in the treatment of hypercalcemia of malignancy: a pooled analysis of two randomized, controlled clinical trials. *J Clin Oncol* 2001;19:558-567.
21. Pecherstorfer M, Steinhilber EU, Rizzoli R, Wetterwald M, Bergstrom B. Efficacy and safety of ibandronate in the treatment of hypercalcemia of malignancy: a randomized multicentric comparison to pamidronate. *Support Care Cancer* 2003;11:539-547.
22. Cheer SM, Noble S. Zoledronic acid. *Drugs* 2001;61:799-805.
23. Nussbaum SR, Younger J, Vandepol CJ, et al. Single-dose intravenous therapy with pamidronate for the treatment of hypercalcemia of malignancy: comparison of 30-, 60-, and 90-mg dosages. *Am J Med* 1993;95: 297-304.

24. Berenson JR, Rosen L, Vescio R, et al. Pharmacokinetics of pamidronate disodium in patients with cancer with normal or impaired renal function. *J Clin Pharmacol* 1997;37:285-290.
25. Body JJ, Lortholary A, Romieu G, Vigneron AM, Ford J. A dose-finding study of zoledronate in hypercalcemic cancer patients. *J Bone Miner Res* 1999;14:1557-1561.
26. Ralston SH, Thiebaud D, Herrmann Z, et al. Dose-response study of ibandronate in the treatment of cancer-associated hypercalcaemia. *Br J Cancer* 1997;75:295-300.
27. Jacobs TP, Siris ES, Bilezikian JP, Bauiran DC, Shane E, Canfield RE. Hypercalcemia of malignancy: treatment with intravenous dichloromethylene diphosphonate. *Ann Intern Med* 1981;94:312-316.
28. Shah S, Hardy J, Rees E, et al. Is there a dose-response relationship for clodronate in the treatment of tumor-induced hypercalcaemia? *Br J Cancer* 2002;86:1235-7.
29. Jung A. Comparison of two parenteral diphosphonates in hypercalcemia of malignancy. *Am J Med* 1982;72:221-226.
30. Gucaip R, Ritch P, Wiernik PH, et al. Comparative study of pamidronate disodium and etidronate disodium in the treatment of cancer-related hypercalcemia. *J Clin Oncol* 1992;10:134-142.
31. Binstock ML, Mundy GR. Effect of calcitonin and glucocorticoids in combination on the hypercalcemia of malignancy. *Ann Intern Med* 1980;93:269-272.
32. Watson L, Moxham J, Fraser P. Hydrocortisone suppression test and discriminant analysis in differential diagnosis of hypercalcaemia. *Lancet* 1980;1:1320-1325.
33. Perlia CP, Gubisch NJ, Wolter J, Edelberg D, Dederick MM, Taylor SG III. Mithramycin treatment of hypercalcemia. *Cancer* 1970;25:389-394.
34. Leyland-Jones B. Treatment of cancer related hypercalcemia: the role of gallium nitrate. *Semin Oncol* 2003;30:Suppl 5:13-19.
35. Cardella CJ, Birkin BL, Rapoport A. Role of dialysis in the treatment of severe hypercalcemia: report of two cases successfully treated with hemodialysis and review of the literature. *Clin Nephrol* 1979;12:285-290.
36. Koo WS, Jeon DS, Ahn SJ, Kim YS, Yoon YS, Bang BK. Calcium-free hemodialysis for the management of hypercalcemia. *Nephron* 1996;72:424-428.
37. Zapf J. IGFs: function and clinical importance 3 Role of insulin-like growth factor (IGF) II and IGF binding proteins in extrapancreatic tumour hypoglycaemia. *J Intern Med* 1993; 234:543-552.
38. Geenenber G, Pomeranz I, Shapiro-Feinberg M, Zissin R. Fasting hypoglycemia in solitary fibrous tumor of the peritoneum: a diagnostic clue for an emergent situation. *Emerg Radiol* 2003;10:158-159.
39. Nadler WA & Wolfer JH. Hepatogenic hypoglycemia associated with primary liver cell carcinoma. *Archives of Internal Medicine* 1929;44:700-705.
40. Daughaday WH, Emanuele MA, Brooks MH, Barbato AL, et al. Synthesis and secretion of insulin-like growth factor II by a leiomyosarcoma with associated hypoglycemia. *New England Journal of Medicine* 1988;319:1434-1440.
41. Pollak MN, Schernhammer ES & Hankinson SE. Insulin-like growth factors and neoplasia. *Nature Reviews. Cancer* 2004;4:505-518.
42. Perreault L. Cushing's syndrome from thymic neuroendocrine carcinoma: Case report and literature review. *Endocrinologist* 2002;12: 285-288.
43. Shockback D, Funk J. Humoral manifestations of malignancy. En: Greenspan FS y Gardner DG Editores. *Basic and Clinical Endocrinology*. New York: Lange Medical Books/Mc Graw-Hill, 1997;778-791.
44. Pallardo LF, Sánchez F, Fernandez A, Gonzalez P, Cuevas J, Saez I, y col. Carcinoma suprarrenal productor de ACTH. *Rev Clin Esp* 1981;162:189-192.
45. Newell-Price J, Trainer P, Besser M, Grossman A. The diagnosis and differential diagnosis of Cushing's syndrome and pseudo-Cushing's states. *Endocr Rev* 1998;19:647-672.
46. Findling JW, Doppman JL. Biochemical and radiologic diagnosis of Cushing's syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1994;23:511-537.
47. Arnaldi G, Angeli A, Atkinson AB, Bertagna X, Cavagnini F, Chrousos GP, et al. Diagnosis and complications of Cushing's syndrome: a consensus statement. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:5593-5602.
48. Nieman LK. Medical therapy of Cushing's disease. *Pituitary* 2002;5:77-82.
49. Melmed S. Medical progress: acromegaly. *New England Journal of Medicine* 2006;355: 2558-2573.
50. Beuschlein F, Strasburger CJ, Siegerstetter V, et al. Acromegaly caused by secretion of growth hormone by a non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 2000;342:1871-1876.
51. Melmed S, Ezrin C, Kovacs K et al. Acromegaly due to secretion of growth hormone by an ectopic pancreatic islet-cell tumor. *N Engl J Med* 1985;312:9-17.
52. Boix E, Picó A, Pinedo R, Aranda I, Kovacs K. Ectopic growth hormone-releasing hormone secretion by thymic carcinoid tumour. *Clin Endocrinol (Oxford)* 2002;57:131-134.