

Síndromes paraneoplásicos neurológicos

Neurological paraneoplastic syndromes

Autores: José López Castro¹ y Jesús García Mata²

¹Servicio de Medicina Interna. Complejo Hospitalario de Ourense. SERGAS.

²Servicio de Oncología Médica. Complejo Hospitalario de Ourense. SERGAS.

Contacto: José López Castro E-mail: jlcastro126@hotmail.com

Resumen:

Los síndromes paraneoplásicos neurológicos son entidades relativamente frecuentes dentro de los síndromes paraneoplásicos y presentan la particularidad de que en más de la mitad de los casos el cáncer que los genera se halla aún en una etapa curable. Revisaremos la patogenia, los cuadros más frecuentes y el tratamiento de cada uno.

Palabras clave: síndromes paraneoplásicos, síndromes paraneoplásicos neurológicos, cuidados paliativos, oncología.

Abstract:

The neurological paraneoplastic syndromes are relatively frequent entities inside the paraneoplastic syndromes and they present the particularity that in more than half of the cases the cancer that generates them is still in a curable stage. We will revise the patogeny, the most frequent entities and the treatment of each one.

Keywords: paraneoplastic syndromes, neurological paraneoplastic syndromes, paliative care, oncology.

Introducción:

Se denominan síndromes paraneoplásicos a aquellas disfunciones de cualquier sistema o aparato en pacientes portadores de neoplasia maligna, no producidas por invasión metastásica ni por infecciones oportunistas, lesiones por radioterapia o quimioterapia ni por alteraciones metabólicas, nutricionales o vasculares. Los síndromes paraneoplásicos neurológicos presentan una incidencia variable entre un 1 a 6,6% de todos los pacientes con cáncer, según si se considera sólo aquellos síndromes clínicamente significativos o a todos los pacientes que presentan leves anormalidades neuromusculares en el examen clínico o electrofisiológico. En más de la mitad de los casos el cáncer se encuentra al momento de su hallazgo aún en una etapa curable (1). La evidencia actual indica que algunos síndromes paraneoplásicos son producidos por una reacción autoinmune dirigida especialmente contra el cáncer (bien conocido en el síndrome de Eaton-Lambert): el huésped produce inmunoglobulinas que van dirigidas contra el tumor, limitando su crecimiento, pero también llegan al sistema nervioso y reaccionan con antígenos neuronales.

Actualmente se piensa que la producción de anticuerpos se lleva a cabo dentro del sistema nervioso, apoyándose en la presencia de infiltrados linfocitarios

intraparenquimatosos en varias zonas del sistema nervioso que reconocen específicamente a estos anticuerpos. Esta respuesta inmune dirigida contra el tumor podría explicar por qué con frecuencia son pequeños y sin metástasis, lo que hace difícil su diagnóstico. Otras hipótesis para explicar el daño neuronal incluyen: una infección viral oportunista, secreción tumoral de sustancias neurotóxicas o competencia entre el tumor y las neuronas por algún nutriente esencial.

Rasgos clínicos generales:

Suelen ser cuadros severos que evolucionan en forma subaguda en semanas o meses y posteriormente se estabilizan. Algunos son muy característicos: degeneración cerebelosa, encefalitis límbica, opsoclonus-mioclono y el síndrome de Eaton-Lambert. Frecuentemente presentan pleocitosis linfocitaria en LCR con aumento de proteínas y de IgG. Algunos pacientes presentan anticuerpos característicos en suero y LCR (2):

- Anticuerpo anti-Hu → encefalomiелitis paraneoplásica y cáncer pulmonar de células pequeñas
- Anticuerpo anti-Ki → opsoclonus y cáncer de mama.
- Anticuerpo anti-Yo → degeneración cerebelosa y cáncer ginecológico.

Generalmente siguen un curso independiente de la evolución del tumor

y, en muchas ocasiones, la afectación neurológica es irreversible a pesar de que el tratamiento antineoplásico sea efectivo.

Pueden afectar al cerebro, tronco cerebral, médula espinal, nervios y ganglios periféricos y la unión neuromuscular (3).

1. Neuropatías paraneoplásicas:

Son los cuadros paraneoplásicos neurológicos más frecuentes (1). Existen 4 grupos:

A- Neuropatía motora subaguda:

Se asocia sobre todo con enfermedad de Hodgkin y linfomas pero también con carcinoma renal, adenocarcinoma y carcinoma escamoso del pulmón y timoma. Se caracteriza por paresia de motoneurona inferior gradual, con atrofia y fasciculaciones en general sin trastorno sensitivo, que progresa en meses y que suele mejorar espontáneamente tras varios meses o años. Su presentación puede ser similar a la de una esclerosis lateral amiotrófica, con compromiso bulbar y de motoneurona superior e inferior. La patogenia es desconocida. No hay marcadores específicos asociados.

LCR: hiperproteorraquia leve. A veces aumento de IgG o bandas oligoclonales.

Electromiografía: signos de denervación y bloqueos multifocales de la conducción motora.

El curso es independiente de la evolución del tumor y no existe ningún tratamiento efectivo.

B- Neuropatía sensitiva:

Se presenta con dolor y parestesias distales de extremidades que también pueden afectar tronco y cara. Hay pérdida de todas las modalidades sensitivas y de los reflejos osteotendinosos. No suele haber déficit motor. La evolución es de semanas a meses. Se asocia en más de dos tercios de los casos a cáncer de pulmón, sobre todo con el carcinoma microcítico que será el tumor subyacente en el 90% de las ocasiones.

Electromiografía: ausencia de potenciales sensitivos.

C- Neuropatía periférica sensitivo-motora.

Se puede asociar a cualquier cáncer pero es más frecuente en el cáncer pulmón, linfoma, mieloma múltiple, mama y estómago.

Se presenta con déficit motor y sensitivo distales y simétricos, mayor en extremidades inferiores y con pérdida de reflejos osteotendinosos. En ocasiones se presenta en forma de mononeuritis múltiple. Rara vez se presenta con un cuadro similar al síndrome de Guillain-Barré en asociación a enfermedad de Hodgkin.

Puede preceder el diagnóstico del tumor hasta en cinco años. La progresión es lenta, en semanas a meses. Suele ser leve al inicio, progresando con el

proceso proliferativo, por lo que es muy evidente en la fase terminal.

LCR: acelular y con proteínas normales o levemente aumentadas.

Electromiografía: neuropatía axonal con denervación y potenciales motores pequeños y polifásicos.

La evolución es impredecible y no hay tratamiento efectivo.

D- Neuropatía autonómica:

Clínicamente presenta trastornos gastrointestinales, vejiga neurógena, distrofia simpático refleja, hipotensión ortostática, alteraciones ventilatorias, disfunción de glándulas sudoríparas e impotencia. Es producto de lesión de nervios simpáticos y parasimpáticos y de ganglios de raíces dorsales.

2. Degeneración cerebelosa paraneoplásica:

Es el cuadro más frecuente después de las neuropatías paraneoplásicas. Puede presentarse asociado a cualquier tumor maligno, pero es más frecuente en tumores pulmonares (principalmente de células pequeñas), ginecológicos (ovario, mama) y enfermedad de Hodgkin.

Los pacientes presentan ataxia de la marcha que progresa en semanas o meses, dismetría, disartría y nistagmo (principalmente con dirección hacia abajo). Puede haber vértigo o diplopia.

Es frecuente que la sintomatología neurológica preceda al diagnóstico de enfermedad maligna. El debut es brusco y el curso de la enfermedad

suele ser subagudo. La enfermedad al final se estabiliza pero deja al paciente con graves secuelas. Rara vez hay mejoría espontánea que ocurre sobre todo en pacientes con enfermedad de Hodgkin.

En LCR: pleocitosis linfocitaria (6-90 cel/mm³), aumento de proteínas (45-100 mg%) y de la IgG y presencia de bandas oligoclonales.

TAC craneal: normal al inicio pero en etapas tardías demuestra atrofia cerebelosa progresiva con dilatación ventricular.

RNM cerebral: al inicio focos de señal aumentada en T2 a nivel de sustancia blanca cerebral y cerebelosa, más tardíamente muestra atrofia cerebral y cerebelosa difusa.

Más del 50% de los pacientes presentan un anticuerpo anti-Yo en suero y LCR. Estos anticuerpos están dirigidos contra los antígenos tumorales y reaccionan también contra las células de Purkinje del cerebelo. Corresponde a una IgG policlonal que fija complemento y que se fija sobre el retículo endoplásmico de estas células (4).

No se ha demostrado útil el tratamiento esteroideo o inmunosupresor ni tampoco la plasmaféresis debido al daño irreversible del cerebelo previo al inicio de estos tratamientos (5).

3. Encefalitis límbica:

Se caracteriza por severa pérdida de memoria reciente de evolución

subaguda asociada a alucinaciones, trastornos conductuales y crisis parciales complejas o generalizadas. Pueden asociarse depresión, ansiedad, desorientación y confusión. El 70% de los casos se relaciona con cáncer pulmonar de células pequeñas pero también se puede asociar a cáncer uterino, mamario y enfermedad de Hodgkin. Se caracteriza por la pérdida neuronal acompañada de gliosis e infiltrados linfocitarios perifericos que afectan sobre todo a la amígdala, hipocampo e ínsula. El cuadro clínico es heterogéneo dado el compromiso anatómico variable (6).

LCR: pleocitosis linfocitaria (5-30 ml/mm³), hiperproteíorraquia (50-300 mg/dl), aumento de IgG y bandas oligoclonales. En algunos pacientes con cáncer pulmonar de células pequeñas y encefalitis límbica se detecta un anticuerpo denominado anti-Hu (en LCR y en suero) que reacciona con núcleos de neuronas del sistema nervioso central y con ganglios de raíces dorsales y autonómicos.

Electroencefalograma: lentitud difusa con o sin espigas temporales.

TAC craneal: generalmente normal.

RNM cerebral: hiperseñal en T2 a nivel del hipocampo.

No hay respuesta a cirugía del tumor, corticoides, plasmaféresis ni inmunosupresores. La mayor parte de los pacientes fallece por el problema neurológico (casi siempre por parada respiratoria).

4. Mielopatía necrotizante

subaguda.

Muy rara complicación de varios tumores, incluyendo linfoma, leucemia linfoblástica aguda, cáncer pulmonar, mamario, prostático, ovárico, renal y mieloma (7). Se manifiesta por paraplejía flácida asociada a pérdida de reflejos osteotendinosos, progresivo déficit sensitivo y pérdida de control esfinteriano que se sigue de parada respiratoria y muerte al mes de evolución.

LCR: pleocitosis linfocitaria e hiperproteíorraquia.

Traduce una necrosis masiva medular de predominio torácico y no tiene tratamiento efectivo.

5. Opsoclonus-mioclonus

paraneoplásico:

Muy infrecuente. Se presenta en el 2 a 7% de niños con neuroblastoma y rara vez en adultos con cáncer pulmonar o mamario. Los síntomas neurológicos preceden al diagnóstico del tumor en dos tercios de los casos.

Se caracteriza por movimientos oculares conjugados, involuntarios, multidireccionales y desorganizados de los ojos de evolución subaguda. Pueden presentarse en forma aislada o más frecuentemente asociados a mioclonías de tronco, extremidades, cabeza, diafragma, laringe, faringe y paladar.

LCR: leve pleocitosis e hiperproteíorraquia leve. Raramente:

Anti-Ki (también presente en suero) en pacientes con cáncer de mama aunque no es útil como marcador.

TAC craneal: normal.

RNM cerebral: señales anormales en tronco cerebral.

Algunos pacientes pueden presentar recaídas y remisiones espontáneas. En general, la evolución tiende a ser independiente de la del tumor. Algunos mejoran tras tratamiento con clonazepam, tiamina y corticoides (8).

6. Degeneración retiniana:

Generalmente se asocia a cáncer pulmonar de células pequeñas en el 90% de las ocasiones, pero también a melanoma o tumores ginecológicos. Los síntomas suelen preceder el diagnóstico del tumor. Se caracteriza por severa fotosensibilidad, escotomas, alteración de visión de colores, de la agudeza visual y ceguera nocturna (9).

LCR: normal.

Electroencefalograma: alterado.

Potenciales evocados visuales: normales.

TAC craneal: normal.

Pueden experimentar mejoría parcial con corticoides, sin embargo no se ha demostrado efectividad con el uso de plasmaféresis.

7. Síndrome miasteniforme de Eaton-Lambert:

Clásico ejemplo de síndrome paraneoplásico autoinmune. Cuando aparece en hombres mayores de 40

años, debe pensarse que es paraneoplásico. El tumor más frecuentemente asociado es el cáncer pulmonar, pero también se ha asociado a carcinoma rectal, mamario, renal, gástrico, cutáneo, timoma y leucemia. Presenta déficit motor proximal, principalmente a nivel de cintura pelviana que pueden preceder la detección del tumor por uno o dos años. Puede también presentar disfagia leve y rara vez hay paresia de musculatura extraocular o respiratoria y disartria. 50% de los pacientes presentan síntomas de disautonomía como sequedad bucal e impotencia.

Electromiografía: potenciales de acción musculares compuestos, de baja amplitud, con velocidad de conducción normal. Después de ejercicio leve esta amplitud se normaliza. La estimulación repetitiva produce disminución en la amplitud de los potenciales a baja frecuencia de estímulo (2-5 Hz). Con la estimulación a frecuencias altas (20-50 Hz) ocurre lo inverso (10).

El tratamiento más efectivo es con 3-4 diaminopiridina y en algunos casos también es útil el uso de corticoides y plasmaféresis. El tratamiento del cáncer generalmente mejora el déficit neurológico.

8.- Miastenia gravis:

Un 10% de los pacientes miasténicos son portadores de una timoma y 90% de ellos presentan un anticuerpo detectable en suero que es dirigido

contra el receptor de acetilcolina post sináptica a nivel de la placa motora. Como consecuencia hay disminución del número de receptores a ese nivel.

Clínicamente se manifiesta como déficit motor fluctuante por alteración intermitente de la transmisión neuromuscular. Se caracteriza por la presencia de debilidad muscular que afecta típicamente a los músculos proximales de las extremidades y faciales produciendo ptosis, diplopía, voz nasal, disfagia y disartria. Aparece tras una actividad prolongada y se recupera tras un período de inactividad. El cuadro clínico en general es más difícil de controlar en los pacientes con timoma que en aquellos que no lo presentan.

Electromiografía: respuesta motora que disminuye a medida que se aplican estímulos repetidos, lo que se conoce como fatiga, es decir, se agota la transmisión de estímulos por bloqueo del neurotransmisor (acetilcolina).

La evolución es independiente de la resección del tumor, incluso pudiendo progresar. El tratamiento médico consiste en anticolinesterásicos, esteroides o inmunosupresores. La plasmaféresis debe reservarse para las crisis miasténicas.

Bibliografía:

1. Posner J.B. Paraneoplastic syndromes. *Neurologic Clinics* 9 (4): 919-935, 1991.
2. Steck A.J. Antibodies in the neurology clinic. *Neurology* 40: 1489-1492, 1990.
3. Patchell R.A. et al. Neurologic complications of systemic cancer. *Neurologic Clinics* 3(4) 729-750, 1985.
4. Fumeaux H.M. et al. Selective expression of Purkinje-cell antigens in tumor tissue from patients with paraneoplastic cerebellar degeneration. *The New England J of Med.* 28: 1844-1851, 1990.
5. Hammack J.E. et al. Paraneoplastic cerebellar degeneration. *Mayo Clin Proc* 65: 1423-1431, 1990.
6. Bakheit A,M,O. et al. Paraneoplastic limbic encephalitis: Clinico-pathological correlations. *J. of Neurol. Neurosurg and Psychiatry* 53:1084-108, 1990.
7. Storey E., et al. Necrotizing myelopathy associated with multiple myeloma. *Acta Neurol Scand* 84: 98-101, 1991.
8. Wong A. An update on opsoclonus. *Curr Opin Neurol.* 2007 Feb;20(1):25-31.
9. Khan N, Huang JJ, Foster CS. Cancer associated retinopathy (CAR): An autoimmune-mediated paraneoplastic syndrome. *Semin Ophthalmol.* 2006 Jul-Sep;21(3):135-41.
10. Vicent A., et al. Autoimmunity to the voltage-gated calcium channel underlies the Lambert Eaton myastheric

syndrome. A paraneoplastic
disorders. TINS 12 (12): 496-502,
1989.