



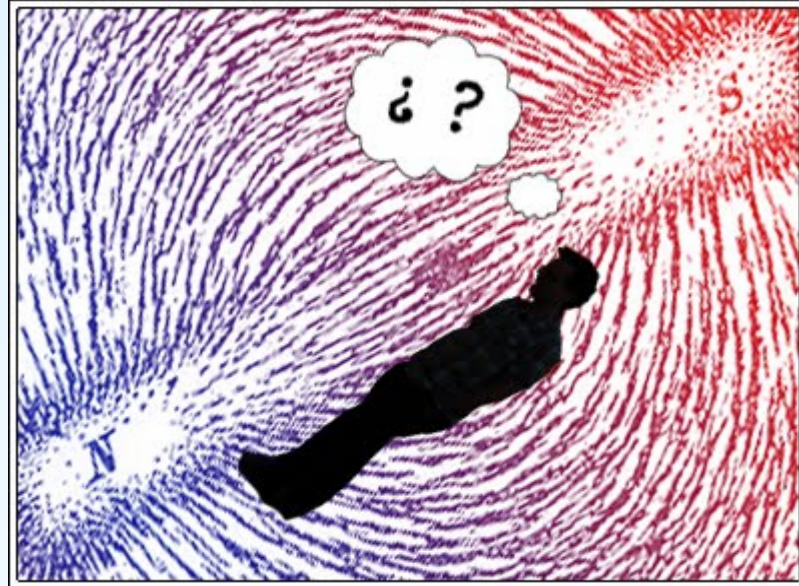
SÍNDROMES PARANEOPLÁSICOS

«La primera pista»

Javier Morcillo Huertas
R-4 de Medicina Interna
Hospital General Universitario de Elda
Tutora: Dra. Reyes Pascual Pérez

Caso clínico

- Mujer de 58 años que acude a urgencias por cuadro de mareo sin giro de objetos, náuseas, disartria e inestabilidad en la marcha de 4 días de evolución.



Antecedentes personales:

- No alergias medicamentosas conocidas.
- Fumadora de 10-15 cigarrillos al día. No otros hábitos tóxicos.
- No HTA. No DM. No DLP. No hiperuricemia.
- Sin antecedentes médicos de interés.
- Intervenciones quirúrgicas: Apendicectomía.
- Natural de España. Ama de casa. No viajes al extranjero. No mascotas.
- Menarquia a los 12 años. Madre de 1 hijo; no abortos ni otras gestaciones. Menopausia a los 53 años.
- No tratamiento habitual.

Antecedentes familiares:

- Padre fallecido por cáncer de pulmón a los 70 años.

Exploración física:

- Regular estado general. Consciente y orientada en persona, espacio y tiempo. Normonutrida; discreta sequedad de mucosas; normocoloreada.
- Constantes: TA 130/80 mmHg; FC 85 lpm; FR 22 rpm; T^a 36.8°C; SpO₂ basal 96%.
- Auscultación cardiaca: Rítmica. No soplos ni roces.
- Auscultación pulmonar: MVC. No ruidos patológicos.
- Abdomen: Blando y depresible, no doloroso a la palpación, sin signos de irritación peritoneal ni semiología ascítica. No masas ni megalias. Peristaltismo conservado.
- MMII: No edemas ni signos de TVP. Pulsos pedios presentes y simétricos.

* Exploración neurológica:

- **Habla disártrica.** Nominación y repetición conservadas.
- Pupilas IC y NR. MOE bilateral conservada. **Nistagmo** horizontal en posiciones extremas de la mirada.
- Surcos nasogenianos simétricos. Pares craneales normales.
- No rigidez nuchal ni signos de irritación meníngea.
- **Disdiadococinesia** y **dismetría** en maniobra dedo-nariz bilateral.
- Sensibilidad conservada. Fuerza 5/5 en extremidades. **Hipotonía generalizada.** REM disminuidos.
- **Romberg positivo** bilateral.
- Reflejo cutáneo-plantar flexor bilateral.
- **Marcha tambaleante.**



Pregunta 1:

- ¿Cuál de las siguientes opciones es correcta?
 - a) El cuadro sugiere un vértigo periférico, por lo que remitiría a la paciente a Otorrinolaringología para valoración.
 - b) Dadas las características de la paciente, consideraría poco probable una lesión isquémica a nivel de SNC y recomendaría tratamiento sintomático y observar evolución.
 - c) Solicitaría una prueba de imagen de cráneo ante la sospecha de afectación cerebelosa.
 - d) La exploración neurológica resulta contradictoria, por lo que habría que descartar una simulación.
 - e) Ninguna de las anteriores.

Exploraciones complementarias:

- Bioquímica (glucosa, función renal, iones, perfil hepático y PCR): Normal.
- Hemograma: Normal.
- Coagulación: Normal.
- ECG: RS a 85 lpm. CAV e IV conservadas. Repolarización normal.
- Rx tórax PA: Sin hallazgos significativos.
- TAC craneal: Normal.



La paciente ingresa para estudio



En planta...

Se solicitan los siguientes estudios:

- Analítica general (perfil lipídico, proteínas, hierro): Normal.
- TSH basal: Normal.
- Vitamina B₁₂: Normal.
- Serologías (VIH, VHB, VHC, VVZ, VEB, lúes, Brucella, Borrelia): Negativas.
- Eco-doppler de troncos supraaórticos: Normal.
- RMN encefálica: Sin alteraciones.

Se realiza punción lumbar:

→ Líquido de aspecto claro, con ligera pleocitosis, proteínas elevadas y **aumento de inmunoglobulina G**.

- Cultivo y citología de LCR: Negativos.

- Mientras se esperaban dichos resultados, la paciente experimentó deterioro progresivo con disartria severa, diplopia y disfagia a sólidos y líquidos.
- Se realizó plasmaféresis y se instauró un tratamiento con corticoides intravenosos. Ante la escasa mejoría, se administró gammaglobulina i.v., sin respuesta.
- Dada la normalidad de las pruebas solicitadas y el cuadro clínico de la paciente, se planteó la posibilidad de un **síndrome paraneoplásico neurológico**.

Pero... ¿cómo llegamos al diagnóstico?

Pregunta 2:

- Respecto a los síndromes paraneoplásicos:
 - a) Su desarrollo guarda una estrecha relación con la existencia de metástasis a nivel del sistema afecto.
 - b) Algunos se producen por la elaboración de hormonas propias del tejido sobre el que asienta el tumor.
 - c) El tratamiento del tumor siempre resuelve las alteraciones.
 - d) Las respuestas a) y b) son correctas.
 - e) Ninguna de las anteriores.

SÍNDROMES PARANEOPLÁSICOS

Signos y síntomas que se presentan en pacientes con cáncer y que no pueden ser explicados por el efecto local del tumor, por el de la metástasis ni por la elaboración de hormonas propias del tejido del que procede el tumor.

- Los síndromes paraneoplásicos pueden constituir el primer signo de la presencia tumoral, por lo que son útiles en el diagnóstico precoz de determinados carcinomas.
- Su evolución puede ser independiente a la del tumor, persistiendo a pesar de la curación de éste.
- Se clasifican en base a manifestaciones específicas de ciertos sistemas y aparatos.

- De tipo endocrino:

Enfermedad o síntoma	Neoplasia	Mecanismo
Síndrome de Cushing	Cáncer de pulmón de células pequeñas; cáncer de páncreas; tumor de tejido nervioso; timoma	Producción ectópica de ACTH y factores estimulantes de ACTH
SIADH	Cáncer de pulmón de células pequeñas; neoplasias malignas del sistema nervioso central	Secreción de ADH
Hipercalcemia	Cáncer de pulmón; cáncer de mama; carcinoma de células renales; mieloma múltiple; linfoma de células T; cáncer de ovario; adenoma de paratiroides; osteosarcoma	Proteínas estimulantes de la parathormona (PTHrP), TGF- α , TNF, IL-1
Hipoglucemia	Fibrosarcoma; otros sarcomas mesenquimales; cáncer hepático	Insulina, sustancias estimulantes de la insulina o IGF-II

- De tipo mucocutáneo:

Enfermedad o síntoma	Neoplasia	Mecanismo
Acantosis nigricans	Cáncer de estómago; cáncer de pulmón; cáncer de útero	Autoinmune, secreción del EGF
Dermatomiositis	Cáncer de pulmón; cáncer de mama	Autoinmune
Signo de Leser-Trélat		
Eritema necrolítico migratorio	Glucagonoma	
Síndrome de Sweet		
Papilomatosis florida		
Pioderma gangrenoso		
Hipertrichosis generalizada adquirida		

- De tipo hematológico:

Enfermedad o síntoma	Neoplasia	Mecanismo
Granulocitosis		Factor estimulante e colonias de granulocitos (G-SCF)
Policitemia	Carcinoma de células renales; hemangioma cerebelar; cáncer hepático	Eritropoyetina
Signo de malignidad de Trousseau	Cáncer de páncreas; cáncer de pulmón	Mucinas que activan la coagulación, otros
Endocarditis trombótica no bacteriana	Cáncer en estado avanzado	Trombofilia
Anemia	Timoma	Desconocido

- Otros:

Enfermedad o síntoma	Neoplasia	Mecanismo
Glomerulonefritis membranosa	Varias causas	Antígenos tumorales, complejos inmunes
Osteomalacia inducida por tumor	Hemangiopericitoma	Factor de crecimiento de fibroblastos (FGF-23)
Síndrome de Stauffer	Carcinoma de células renales	Mucinas que activan la coagulación, otros

SÍNDROMES NEUROLÓGICOS PARANEOPLÁSICOS

Conjunto de manifestaciones neurológicas ligadas a la presencia de un cáncer y que no obedecen a invasión directa por el tumor, metástasis del mismo, trastornos metabólicos, infecciones oportunistas ni son consecuencia de la radioterapia o quimioterapia para el tratamiento del cáncer.

- Aparecen en el 1% de pacientes con neoplasias malignas, y representan del 0.36 al 7% de las complicaciones neurológicas en enfermos con cáncer. Suelen aparecer meses e incluso de 1 a 3 años antes de conocerse la existencia del tumor.
- El cáncer de pulmón de células pequeñas es responsable de más de la mitad de casos.

Pregunta 3:

- ¿Cuál de las siguientes se considera la etiopatogenia más probable de los síndromes paraneoplásicos neurológicos?
 - a) La liberación de sustancias tóxicas por el tumor.
 - b) Un mecanismo autoinmunitario mediado por anticuerpos antineuronales.
 - c) La competición metabólica por nutrientes vitales.
 - d) Infecciones oportunistas en el paciente inmunodeprimido que dañan el sistema nervioso.
 - e) Ninguna de las anteriores.

- El descubrimiento de **anticuerpos antineuronales** en pacientes con cáncer apunta a un mecanismo autoinmunitario como origen de los síndromes paraneoplásicos neurológicos, en el cual la expresión de proteínas neuronales en el tejido tumoral desencadenaría una respuesta autoinmunitaria que dañaría el sistema nervioso que contiene los mismos antígenos.
- La evolución de estos síndromes es extremadamente severa y condiciona un estado de invalidez irreversible que en ocasiones es aún mayor que el producido por el propio cáncer. La supervivencia media no llega a los 2 años, no siendo rara la muerte súbita nocturna por disfunción autonómica.
- Por motivos que se desconocen, la evolución del cáncer es más benigna en los pacientes que padecen estos síndromes.

- Clasificación de los síndromes paraneoplásicos neurológicos:

SNC	SNP	Unión neuromuscular-músculo
<ul style="list-style-type: none"> - Encefalomiелitis - Encefalitis límbica - Encefalitis bulbar - Degeneración cerebelosa - Opsocloro-mioclono - Síndrome de la persona rígida - Mielopatía necrotizante 	<ul style="list-style-type: none"> - Neuronopatía motora subaguda - Neuronopatía sensitiva subaguda - Neuropatías sensitivo-motoras - Polineuritis y vasculitis - Neuromiotonía 	<ul style="list-style-type: none"> - Síndrome miasténico de Eaton-Lambert - Dermatomiositis-polimiositis - Miopatía necrotizante aguda

Pregunta 4:

- En relación a los anticuerpos antineuronales, señale la falsa:
 - a) La ausencia de anticuerpos antineuronales no descarta un síndrome paraneoplásico.
 - b) Todos los anticuerpos asociados a los síndromes paraneoplásicos neurológicos son antineuronales.
 - c) El anticuerpo no se presenta en sujetos sanos.
 - d) Las respuestas a) y b) son correctas.
 - e) Todas son correctas.

- Puede existir la asociación sindrómica y tumoral sin la detección de anticuerpos antineuronales. Además, no todos los anticuerpos asociados a SNP son antineuronales.
- La detección serológica o en LCR de estos anticuerpos puede facilitar el diagnóstico precoz.
- Se han utilizado fármacos inmunosupresores con resultados poco satisfactorios (excepto en el caso del opsoclonus-mioclonus). El uso de esteroides y de plasmaféresis también ha sido poco alentador. La administración de **IgG i.v. a altas dosis** en cuadros leves y de corta evolución sí se ha mostrado útil, ya sea con estabilización o remisión de los síntomas.
- Pese al curso independiente de estos síndromes, la recomendación de tratar el cáncer subyacente es absoluta, añadido a una rehabilitación intensiva.

Anticuerpo	Síndrome	Tumor
Anti-CCVD	Síndrome miasténico de Eaton-Lambert	Carcinoma de pulmón de células no pequeñas (CPCP); linfoma
Anti-Hu	Encefalomielitis; neuropatía sensitiva	CPCP
Anti-CV2	Encefalomielitis; neuropatía sensitiva	CPCP
Anti-Yo	Degeneración cerebelosa (DCP)	Ovario; mama
Anti-Ri	Encefalitis de tallo	Mama
Anti-128kD	Síndrome de persona rígida	Mama; CPCP
Anti-Tr	DCP; encefalitis de tallo	Linfoma de Hodgkin
Antirreceptor ACo	Miastenia gravis	Timoma
Anti-Ma	DCP; encefalitis de tallo	Pulmón; mama; colon; parótida
Anti-Ta (Ma2)	Encefalitis límbica; encefalitis de tallo	Testículo; mama; carcinoma de pulmón de células no pequeñas

Volviendo al caso...

- Ante la sospecha de una degeneración cerebelosa paraneoplásica, se solicitaron marcadores tumorales y diversas pruebas de imagen en busca de un tumor primario:

- Ca 19.9 y Ca 15.3: Normales.

- Ca 125: **558**.

- Se solicitaron anticuerpos antineuronales en LCR, obteniendo resultados de **inmunorreactividad para los anticuerpos anti-Yo** por inmunohistoquímica e inmunoblot de cerebro de rata. Este resultado apoyó la posibilidad de un síndrome cerebeloso paraneoplásico asociado con cáncer de ovario.

- El estudio ginecológico (exploración, ecografía, RMN pélvica, citología y mamografía) fue normal.

Pregunta 5:

- Señale la correcta:
 - a) El cuadro neurológico de DCP precede a la detección del cáncer en 2/3 de los pacientes.
 - b) Pese a la ausencia de síntomas sugestivos de tumor primario y la normalidad de las pruebas de imagen, un síndrome cerebeloso de etiología incierta con anticuerpos anti-Yo positivos debe hacernos sospechar una neoplasia ginecológica subyacente e incluso realizar una laparotomía.
 - c) No se recomienda la linfadenectomía pélvica y paraaórtica en los estadios tempranos del carcinoma de ovario diagnosticado tras detección de anticuerpos anti-Yo.
 - d) Las respuestas a) y b) son correctas.
 - e) Ninguna es cierta.

DEGENERACIÓN CEREBELOSA PARANEOPLÁSICA

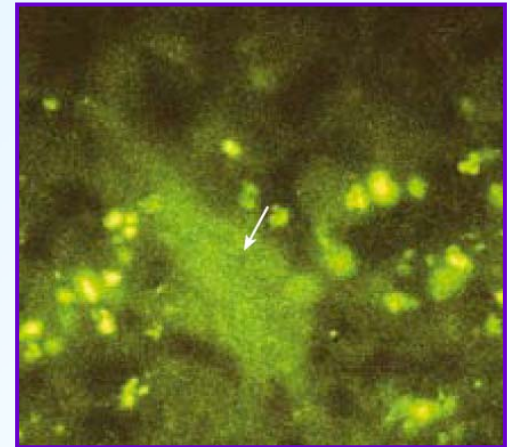
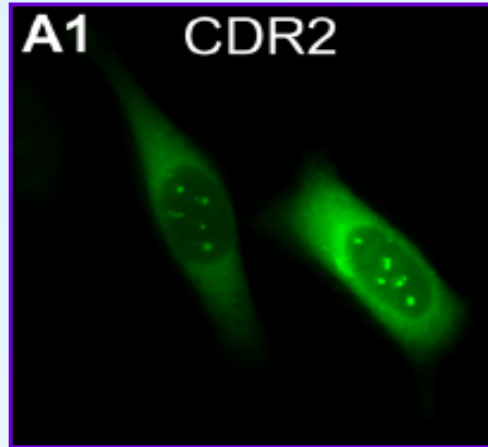
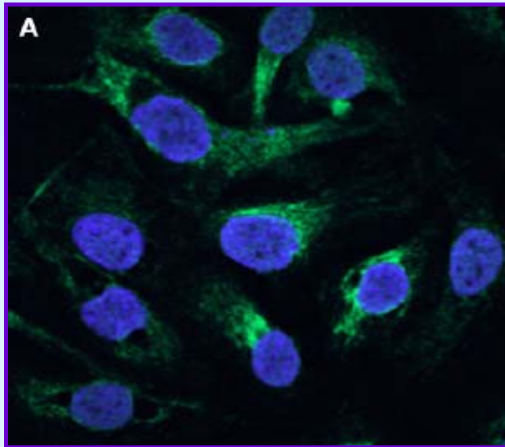
- La degeneración cerebelosa paraneoplásica (DCP) se presenta como un cuadro de inicio agudo o subagudo con una evolución rápidamente invalidante, destacando la ataxia de tronco y extremidades y el vértigo como manifestaciones iniciales.
- Cursa con disartria severa. La aparición de un nistagmo multidireccional indica la fase de estabilización. Puede haber también alteraciones cognitivas que conduzcan a un estado demencial, así como diplopia, disfagia a sólidos y líquidos y signos de lesión del romboencéfalo.

- La DCP puede asociarse a cualquier tipo de cáncer, pero los más frecuentes son el de pulmón (especialmente el carcinoma de células pequeñas), los ginecológicos, el de mama y el linfoma de Hodgkin. Se han identificado los siguientes anticuerpos antineuronales:

Anticuerpo	Neoplasia
Anti-Yo	Ovario / mama
Anti-Hu	Cáncer microcítico de pulmón
Anti-Tr	Linfoma de Hodgkin

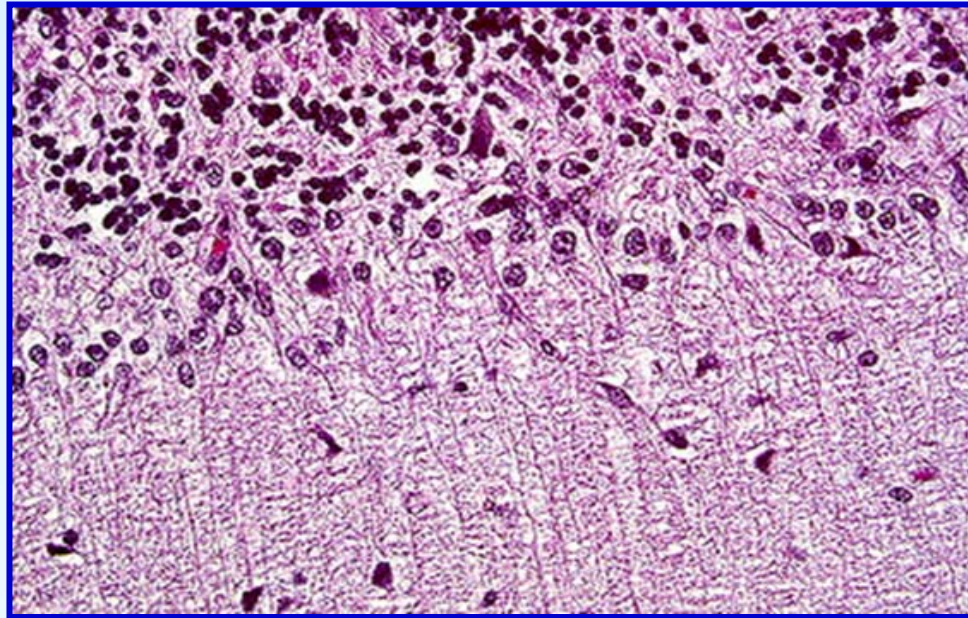
- El anticuerpo **anti-Yo**, o PCA-I (Purkinje cell cytoplasm antibody), es una IgG policlonal dirigida contra dos grupos de proteínas denominadas **CDR** (cerebellar degeneration-related protein), que se detectan en el cerebelo y en el tejido tumoral de pacientes con DCP. Este anticuerpo fija el complemento y se adhiere al retículo endoplásmico de las células.

- La alta concentración relativa de anticuerpos anti-Yo en LCR sugiere una síntesis intratecal, presumiblemente originada en clones de linfocitos B que alcanzaron el SN después de atravesar la BHE.



- En los estadios iniciales la RMN suele ser normal, pero a los pocos meses se observa atrofia generalizada del cerebelo.
- El LCR revela pleocitosis (particularmente en estadios iniciales), aumento de proteínas, bandas oligoclonales y síntesis intratecal de IgG.

- La anatomía patológica muestra pérdida masiva y difusa de las células de Purkinje, de núcleos cerebelosos, de la oliva y de tractos espinocerebelosos de la médula espinal.



- Pueden aparecer infiltrados inflamatorios que envuelven los núcleos cerebelosos profundos, lo que sugiere que el cerebelo es la principal diana de una encefalitis multifocal.

Cierre del caso:

- Aunque los ovarios presentaban un aspecto normal, se decidió efectuar laparotomía en la que se encontraron genitales internos macroscópicamente normales, realizándose una histerectomía total más doble anexectomía y lavado peritoneal.
- Hallazgos anatomopatológicos:
 - Anejo derecho: **Carcinoma indiferenciado de crecimiento papilar focal**, con múltiples imágenes de invasión vascular y linfática que infiltran la trompa de Falopio; estadio II G3.
 - Anejo izquierdo, útero y lavado peritoneal: Normales.
- Se remite el caso a Oncología para tratamiento quimioterápico.
- La paciente continúa posteriormente con terapia rehabilitadora.

MUCHAS GRACIAS