

SÍNDROMES PARANEOPLÁSICOS DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

PARANEOPLASTIC SYNDROMES OF THE CENTRAL NERVOUS SYSTEM

Dr. Almanza S., Lenin; Dra. Araúz R., Ana Belén.

Médicos Internos de primera categoría. Hospital Aquilino Tejeira.

Asesor: Dr. Benzadón, Arón.

Médico Funcionario. Servicio de Neurología CHMDrAAM.

RESUMEN

Los síndromes paraneoplásicos se definen como aquellos efectos que ocasiona una malignidad a distancia, que no pueden ser atribuidos a invasión directa del tumor o a lesiones metastásicas. Es importante para el clínico conocerlos porque pueden representar la primera manifestación de que existe un problema de este tipo (detección temprana) e inclusive en algunos casos pueden representar una amenaza mayor para el paciente que la neoplasia en sí.

Estos síndromes se han clasificado, según los efectos que producen, en endocrinológicos, dermatológicos, hematológicos, metabólicos o neuromusculares. En esta revisión nos dedicamos a aquellos que afectan el Sistema Nervioso Central, ya que son los que con mayor frecuencia pasan desapercibidos.

Se describe que los síndromes paraneoplásicos neuronales son ocasionados por la producción de anticuerpos antineuronales, ya que los antígenos tumorales son similares a los neuronales lo que ocasiona una reacción cruzada; en el texto hacemos énfasis en los anticuerpos descritos en la literatura. Presentamos además un panorama para cada uno de los síndromes paraneoplásicos del sistema nervioso central con los aspectos más relevantes en cuanto a su clínica, patología y pronóstico.

Palabras claves: síndromes paraneoplásicos, sistema nervioso central, anticuerpo.

ABSTRACT

Paraneoplastic syndromes are defined as the remote effects of malignancy that cannot be attributed either to direct invasion or metastatic lesions. These syndromes may be the first sign of a malignancy (early detection) and some of them may constitute a more urgent hazard to life than the underlying cancer, which is why they are important to the clinician.

These syndromes have been classified according to the effects they may produce in endocrinologic, dermatologic, hematologic, metabolic or neuromuscular. In this review we will concentrate in those related with the central nervous system because they are frequently overlooked by the physician.

Neuronal paraneoplastic syndromes have been found to be caused by the production of antineuronal antibodies, since tumoral antigens are similar to neuronal they involve in a cross-reactive antibody. We will emphasize in those antibodies described in the literature. The paraneoplastic syndromes will be review according to clinical presentation, pathology and prognostic aspects.

Key words: paraneoplastic syndromes, central nervous system, antibodies.

SÍNDROMES PARANEOPLÁSICOS DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

Los síndromes paraneoplásicos del sistema nervioso central (SPSNC) se producen por una lesión neuronal indirecta asociada a la presencia del cáncer en otro órgano, que no es debido a invasión directa (p. ej.: metástasis) o por una complicación común del tumor (coagulopatía, desórdenes vasculares, infecciones, deficiencias nutricionales y metabólicas) o de efectos tóxicos de su tratamiento. Los SPSNC pueden afectar cualquier porción del sistema nervioso central (SNC) y la disfunción puede ser focalizada, restringiéndose incluso un solo tipo celular. Ejemplos incluyen la pérdida de células en la degeneración cerebelosa paraneoplásica o la degeneración de

fotorreceptores en la retinopatía asociada al cáncer. En contraste, en otros SPSNC como la encefalomiелitis paraneoplásica, hay una disfunción neuronal extensa.^{1,2}

La mayoría de los estudios revelan que los SPSNC muestran características comunes: Usualmente se manifiestan antes de que sea diagnosticado el cáncer; tienen un curso progresivo rápido y dejan al paciente severamente comprometido en unas pocas semanas o meses; los síntomas pueden ser similares a las complicaciones neurológicas relacionadas al cáncer; existen pocas pruebas diagnósticas específicas para los SPSNC (diferentes de los anticuerpos paraneoplásicos para algunos síndromes) y los estudios de neuroimagen frecuentemente normales hacen el diagnóstico difícil; por último, los SPSNC raramente responden al tratamiento,

los pocos pacientes que lo hacen frecuentemente han sido diagnosticados y tratados tempranamente.¹

PATOGÉNESIS

A través de la historia, muchas especulaciones han rodeado a la patogénesis de los SPSNC, y más de un mecanismo fue propuesto para explicar la lesión neuronal indirecta. Estas teorías incluyeron: infecciones; exposición a carcinógenos que eran responsables de ambos, la cancerogénesis y el daño al SNC; elaboración de sustancias parecidas a hormonas o neurotoxinas por las células tumorales; causas nutricionales, y por último las causas autoinmunes. Este último mecanismo presume que las células tumorales expresan un antígeno que provoca una respuesta autoinmune contra materiales antigénicos similares en el tejido neuronal normal,² y los resultados de repetidas investigaciones así lo sustentan: (1) La presencia de altos títulos de anticuerpos antineuronales específicos que reaccionan con antígenos dentro del SNC y del tumor;^{3,4} (2) La síntesis intratecal y el depósito de estos anticuerpos en las neuronas y en el tumor;⁵ (3) La ausencia de anticuerpos similares en otros desórdenes inflamatorios neurodegenerativos del SNC o en asociación con tumores que no expresan el antígeno específico;⁶ (4) La presencia en el plasma de linfocitos específicos para el antígeno paraneoplásico, SNC y el tumor;⁷ y (5) La demostración de que los tumores de los pacientes con SPSNC expresan antígenos paraneoplásicos y antígenos del complejo mayor de histocompatibilidad (CMH) clase I y II.⁸

Aunque esta teoría se aplica a muchas condiciones paraneoplásicas, no todos los pacientes con un particular síndrome se les detecta autoanticuerpos típicos de la condición, y otros, no tienen títulos de autoanticuerpos o de respuesta autoinmune atípica. Existen también pocos pacientes con altos títulos de anticuerpos que no se les ha demostrado malignidad, ni aún con autopsia.² Para explicar esto se sugiere que los SPSNC sin un tumor identificable puede ser el resultado de la erradicación de las células tumorales por los mecanismos inmunes;⁹ además, tumores muy pequeños pueden escapar a la detección clínica y/o patológica.²

Otras investigaciones sugieren que los anticuerpos asociados con los SPSNC son marcadores de paraneoplasia y no mediadores de degeneración neuronal o de la mejor respuesta al tumor observada en ciertos pacientes y se sugiere que un mecanismo mediado por células T citotóxicas está envuelto. Los hallazgos de autopsias de pacientes con SPSNC muestran infiltrados inflamatorios intensos de células T CD4⁺ y CD8⁺ que predominan en áreas sintomáticas del

SNC.¹⁰ Algunos de estos infiltrados de células T parecen estar en íntimo contacto con neuronas, lo que sugiere neurofagia.¹¹

El punto de vista tradicional de que las neuronas están inmunoprivilegiadas por su localización dentro de la barrera hematoencefálica y la pérdida de moléculas de reconocimiento inmune ya ha cambiado. Los linfocitos activados son capaces de cruzar la barrera hematoencefálica, y que bajo ciertas condiciones biológicas (por ejemplo, convulsiones) células nerviosas específicas expresan altos niveles del CMH clase I. Investigaciones demuestran que existe predilección para esta expresión, en neuronas de la región límbica, células de Purkinje y del tallo cerebral, siendo éstas también los blancos más frecuentes de los SPSNC.¹

En un intento de clasificar los SPSNC de acuerdo a su distinción clínica y a su asociación constante con ciertos autoanticuerpos, la mayoría de los autores los clasifica como se muestra en la tabla 1, mientras que los anticuerpos y antígenos asociados a los SPSNC se presentan en la tabla 2.^{1,2,12}

Tabla 1. Clasificación de los síndromes paraneoplásicos del sistema nervioso central

Síndromes Clínicos
Encefalomielitis
Encefalitis límbica
Encefalitis del tallo cerebral
Degeneración cerebelar
Opsoclonus-mioclonus-ataxia
Síndromes visuales paraneoplásicos
Retinopatía asociada a cáncer
Retinopatía asociada a melanoma
Neuropatía óptica paraneoplásica
Mielopatía Necrotizante
Síndrome del hombre rígido

ENCEFALOMIELITIS PARANEOPLÁSICA

Compromiso

La encefalomielitis paraneoplásica (EMP) se caracteriza por el compromiso de múltiples áreas del SNC, incluyendo regiones temporales y límbicas, el tallo cerebral, cerebelo, médula espinal y el sistema nervioso autónomo. La distribución de la enfermedad y los síntomas varían de paciente a paciente, y en algunos casos, el desorden inicialmente parece estar restringido a pocas regiones del SNC, lo que produce signos focales que confunden el diagnóstico.¹²

TABLA 2. Anticuerpos y características inmunohistoquímicas asociadas a los síndromes paraneoplásicos del sistema nervioso central.

Anticuerpo	Antígeno	Síndrome clínico	Cáncer asociado
Anti-Hu	Nucleólos neuronales	Encefalomiелitis Neuropatía sensorial Neuropatía autonómica	Cáncer de células pequeñas del pulmón Neuroblastoma
Anti-Ma2	Nucleólos neuronales y citoplasma	Encefalitis límbica	Tumores de células germinales del testículo
Anti-Yo	Citoplasma de células de Purkinje	Degeneración cerebelar	Ginecológicos, Cáncer de mama
Anti-Ma1	Nucleólos neuronales y citoplasma	Disfunción cerebelar Disfunción del tallo cerebral	Múltiples
Anti-Tr	Citoplasma y dendritas de células de Purkinje	Degeneración cerebelar	Linfoma de Hodgkin's
Anti-CV2	Células gliales	Encefalitis Degeneración cerebelar	Cáncer de células pequeñas del pulmón Otros
Anti-Ri (anti-Nova-1, anti-Nova-2)	Todos los nucleólos neuronales del SNC	Opsoclonus Mioclonus Ataxia cerebelosa	Cáncer de células pequeñas del pulmón Cáncer de mama Ginecológicos
Anti-recoverina	Segmentos fotorreceptores externos	Degeneración de fotorreceptores	Cáncer de células pequeñas del pulmón
Anti-amphiphysin	Proteínas de las vesículas sinápticas	Síndrome del hombre rígido	Cáncer de mama Timomas Cáncer de células pequeñas del pulmón

SNC: sistema nervioso central

Usualmente los signos neurológicos preceden al diagnóstico del tumor de fondo, que en su mayoría son 6 meses, con pocos intervalos tan largos como 3 años. El síntoma de presentación usualmente es neuropatía sensorial seguida de encefalopatía límbica y convulsiones, debilidad, degeneración cerebelosa, encefalopatía del tallo cerebral y disfunción autonómica.¹³ La debilidad, atrofia muscular y fasciculaciones se encuentran en el 20% de los pacientes con EMP. Cuando el compromiso de la médula espinal es el principal problema, el diagnóstico de disfunción atípica o subaguda de las motoneuronas debe ser investigada hasta que otras áreas del SNC se comprometan, lo que ayudará a aclarar el diagnóstico.¹¹

La disfunción autonómica resultante del compromiso del sistema nervioso (central y periférico) afecta cerca del 30% de los pacientes con EMP.¹³ Los síntomas incluyen

complicaciones cardiorrespiratorias (hipotensión ortostática, hipoventilación y arritmias cardíacas), parestia y pseudoobstrucción intestinal, insuficiencia eréctil, disminución o ausencia de secreción de las glándulas salivares, disfunción de la vejiga urinaria, respuesta pupilar anormal y desórdenes de la sudoración. Hasta un 75% de los pacientes con EMP asociados a anti-Hu desarrollan déficits sensoriales (neuropatía sensorial paraneoplásica) que envuelve todas las modalidades de la sensación.¹

Patología

La patología revela infiltrados inflamatorios perivasculars e intersticiales de linfocitos T, gliosis, nódulos neurofágicos y pérdida de neuronas, hallazgos éstos que son más extensos de lo que la sintomatología sugiere. Aunque el síndrome ha sido reportado en casi cualquier

tipo de neoplasia, el tumor es el cáncer de pulmón de células pequeñas (SCLC, de sus siglas en inglés: "small cell lung cancer") en aproximadamente el 75% de los pacientes.^{1, 12}

El anticuerpo asociado es el anti-Hu, un anticuerpo policlonal IgG tipo 1 que ataca directamente el ARN unido a proteínas nucleares y está asociado a neuropatía sensorial paraneoplásica así como a encefalomiелitis. La expresión de los antígenos blancos es altamente restringida al SNC y al tumor.^{5, 12}

Aunque el anti-Hu está asociado a una disfunción neurológica más extensa, existe evidencia de un efecto inhibitorio sobre el tumor. En ciertas series los pacientes seropositivos no han mostrado evidencia de metástasis o éstas han sido mínimas, en contra del 50% de aquellos pacientes seronegativos. El antígeno Hu es expresado en todos los SCLC y en el 78% de los neuroblastomas, ambos tumores de origen neuroectodérmico. La evidencia precedente sugiere que la expresión de un antígeno por células tumorales evoca una respuesta de anticuerpos contra las éstas células así como las células neuronales que muestran el mismo antígeno.^{13, 14} La mayoría de los pacientes con EMP y SCLC tienen altos títulos séricos y en el líquido cefalorraquídeo (LCR) de anticuerpos anti-Hu, así como las EMP asociadas a otros tipos de cáncer. Sólo se han encontrado títulos de anti-Hu en un 17% de pacientes con SCLC sin síntomas paraneoplásicos; y en la población pediátrica, la presencia de disfunción del tallo cerebral con detección de anticuerpos anti-Hu sugiere fuertemente la presencia de neuroblastoma.¹

Pronóstico

La mediana de supervivencia luego de la presentación de los síntomas paraneoplásicos es de menos de 1 año. A diferencia de otros cánceres en los que los pacientes sucumben a las metástasis, aquellos con EMP que mueren de complicaciones cardiovasculares y pulmonares producidas por la disfunción autonómica.^{2, 15} El reconocimiento temprano de la EMP y el tratamiento del tumor son importantes para estabilizar y, algunas veces, mejorar los síntomas neurológicos.

ENCEFALITIS LÍMBICA PARANEOPLÁSICA

Compromiso

La encefalitis límbica paraneoplásica (ELP) es un desorden infrecuente que se presenta con cambios de la personalidad, irritabilidad, convulsiones, problemas de memoria y algunas veces demencia. El cuadro clínico típico es caracterizado por el inicio subagudo de confusión con reducción marcada de memoria a corto tiempo en casi el 50% de los pacientes. Un tercio de los pacientes presentan disfunción hipotalámica (hipertermia,

somnolencia y anomalías endocrinas), problemas psiquiátricos y convulsiones parciales, siendo éstas últimas muy comunes, pudiendo anteceder al inicio del déficit cognoscitivo. Los síntomas usualmente preceden al diagnóstico del tumor por semanas o meses.^{1, 2}

Cerca de dos tercios de los pacientes con ELP desarrollan síntomas de compromiso multifocal del sistema nervioso, y para estos pacientes, la ELP es parte de un síndrome más amplio, la EMP. A diferencia de otros SPSNC en los cuales las neuroimágenes son generalmente normales, los pacientes con ELP pueden tener anomalías en la resonancia magnética nuclear hasta en un 70% de los pacientes, las cuales son más frecuentemente identificadas en imágenes en T2, incluyendo anomalías en los lóbulos temporales, que puede ser unilateral o abarcar ambos lóbulos. En las secuencias T1, las regiones límbicas temporales pueden ser hipodensas y atroficas, y raramente aumentan con el contraste. Los mismos cambios pueden ser observados en pacientes con lupus eritematoso sistémico.¹²

Patología

Los cánceres más frecuentes son los de pulmón (usualmente SCLC), testicular, timoma, de mama y el linfoma de Hodgkin. Dependiendo del tipo de tumor, varios anticuerpos antineuronales han sido identificados en el plasma y el LCR. Se han encontrado anticuerpos anti-Hu en pacientes con SCLC y anticuerpos contra proteínas Ma (también llamado anti-Ta) en pacientes con diferentes tipos de cáncer, más frecuentemente el testicular.¹

Los seropositivos a anti-Hu tienden a desarrollar luego EMP. El antígeno Ma2 es selectivamente expresado en el nucleolo neuronal del tejido cerebral normal y en el tumor testicular de los pacientes afectados. El Ma2 muestra homología con el Ma1, un gen que está asociado con otros síndromes SPSNC, particularmente la disfunción cerebelosa y del tallo cerebral.¹²

Pronóstico

Los pacientes seropositivos a anticuerpos anti-Hu tienen un peor pronóstico neurológico comparados con los seronegativos. Son una excepción los pacientes seropositivos a anti-Ma2, quienes tienen cierta mejoría con el tratamiento del tumor.¹⁶ No hay tratamiento específico para la ELP.⁵

ENCEFALITIS PARANEOPLÁSICA DEL TALLO CEREBRAL

Compromiso

Puede ocurrir durante el curso de otros síndromes paraneoplásicos, como ELP, degeneración cerebelosa (DC) y la EMP. Estos pacientes muestran un ancho

espectro de síntomas, incluyendo: opsoclonus, nistagmo, disfagia, disartria, compromiso sensorineural, pérdida sensorial trigeminal y vértigo.¹⁷ Cuando el cerebro medio o el puente se afectan, aparece más frecuentemente diplopía, oscilopsia, opsoclonus, parálisis ocular y oftalmoplejia internuclear. La rigidez de las extremidades y de la musculatura axial ha sido vista cuando se compromete la sustancia nigra.²

Patología

Aunque abarca mucha sintomatología, los síntomas neurológicos y los hallazgos patológicos como infiltrados perivasculares e intersticiales, gliosis y pérdida de neuronas parecen restringirse al tallo cerebral. Cualquiera de los anticuerpos mostrados en la EMP puede ser asociado a disfunción del tallo cerebral. Los pacientes con SCLC típicamente tienen anticuerpos anti-Hu, y aquellos con cáncer testicular tienen anticuerpos anti-Ma2.^{12, 16}

Pronóstico

El curso de la enfermedad es igual de reservado que el de la ELP.

DEGENERACIÓN CEREBELAR PARANEOPLÁSICA

Compromiso

La degeneración cerebelosa paraneoplásica es causada, en general, por el desarrollo agudo o subagudo de disfunción cerebelosa progresiva. En pocas semanas o meses los síntomas estabilizan dejando al paciente severamente comprometido.¹⁸ Aunque puede coexistir con otros síndromes como el de Lambert-Eaton, un mayor compromiso del SNC sugiere síntomas cerebelares de EMP.²

Los pacientes se presentan típicamente con asinergia, náuseas y vómitos, seguidos por varios días después, por inestabilidad, oscilopsia, diplopía, marcha atáxica y de base ancha, disartria y disfagia. El nistagmo, particularmente el vertical, puede o no estar presente. Muchos de estos pacientes desarrollan también disfunción cerebral para convertirse luego en EMP.¹² El síndrome clínico de degeneración cerebelar paraneoplásica puede producirse en cualquier estadio del curso del cáncer, sin embargo se ha observado que puede preceder al diagnóstico de la malignidad desde 2 meses hasta 3 años. El inicio suele ser abrupto, con el desarrollo de la sintomatología en días, lo que es característico para quienes son seropositivos para anticuerpos anti-Yo. Cuando la condición es de inicio lento, se debe considerar otras causas de degeneración cerebelosa no paraneoplásica.^{2, 19}

Patología

El examen patológico muestra pérdida extensa de células de Purkinje en la corteza cerebelar, gliosis y grados variables de infiltrados inflamatorios perivasculares, meníngeos y multifocales que preferencialmente envuelven el núcleo cerebelar profundo. La inflamación, por otro lado no parece explicar la pérdida profunda de células en la corteza cerebelar. En otros pacientes los síntomas están restringidos al cerebelo y la patología muestra degeneración de células de Purkinje con mínimo compromiso de las capas granular y molecular.^{1, 2, 12}

En la mayoría de los pacientes, así como también en la mayoría de los SPSNC, la examinación del fluido cerebroespinal revela cambios inflamatorios. La resonancia magnética no es útil en la fase aguda de la enfermedad.¹² Los cambios descritos incluyen una combinación de atrofia cerebral y cerebelar y un incremento de la señal T2 en la materia blanca cerebral y cerebelar.²

El tumor usualmente es SCLC en el 80% de los casos. Los más frecuentes restantes incluyen tumores ginecológicos, de mama y linfoma de Hodgkin. Ocasionalmente se ha descrito junto al carcinoma de células escamosas y adenocarcinoma del pulmón, carcinoma prostático y cáncer de colon.^{1, 2, 12}

Anticuerpo

Muchos anticuerpos han sido identificados en pacientes con degeneración cerebelar paraneoplásica, e incluso puede estar asociado a cualquier anticuerpo encontrado en los otros SPSNC, sin embargo, solo ciertos anticuerpos han sido relacionados con síndromes clínicos característicos. De esta manera, el 80% de los pacientes con degeneración cerebelar y SCLC son seropositivos a anti-Hu, siendo entonces parte de un síndrome más grande: la EMP; mientras, que los anticuerpos directos contra células de Purkinje (llamados anti-Yo) y asociados a degeneración cerebelar se encuentran en su mayoría en mujeres posmenopáusicas sin historia de cáncer o con diagnóstico reciente de tumores de mama u ovario.^{12, 18, 19}

El blanco de los anticuerpos anti-Yo es una proteína llamada cdr2, que está confinada principalmente en partes inmunoprivilegiadas del encéfalo (cerebelo y tallo cerebral) y los testículos, regiones del cerebro que son las afectadas por este desorden, y aunque están elevadas en el suero, lo están aún más en el LCR lo que sugiere síntesis intratecal.¹² Como en el caso de los anticuerpos anti-Hu, los anticuerpos anti-Yo tienen un efecto inhibitorio sobre el cáncer subyacente, observándose que en pacientes seropositivos el volumen de metástasis de cánceres ginecológicos de alto grado es increíblemente pequeño.²

Los anticuerpos anti-Ma1, otra proteína restringida al cerebro y los testículos, se detectan en la disfunción del cerebelo y tallo cerebral asociada a una variedad de tumores (por ejemplo: de mama, colon y parótida). Los anticuerpos anti-Tr, que atacan un antígeno del citoplasma de las células de Purkinje en el cerebelo, parece ser específico de la degeneración cerebelar asociada a enfermedad de Hodgkin, siendo estos pacientes usualmente más jóvenes que aquellos con degeneración cerebelar asociada a otros tipos de cáncer.^{12, 20} Un segundo autoanticuerpo, dirigido al receptor de glutamato en el cerebro ha sido descrito en pacientes con ataxia cerebelar y enfermedad de Hodgkin.²¹

Los anticuerpos anti-CV2, dirigidos a un antígeno citoplasmático de las células gliales y a antígenos de los nervios periféricos han sido asociados con varios síndromes paraneoplásicos, incluyendo degeneración cerebelar, ELP, EMP, neuropatía periférica y neuritis óptica. Los tumores más comunes asociados son el SCLC, timoma y sarcoma uterino.²²

Algunos pacientes con degeneración cerebelar asociada a anti-Yo frecuentemente tienen la proteína 14-3-3 característica de la enfermedad de Creutzfeldt-Jacob (ECJ) en el fluido cerebroespinal, lo que causa una confusión diagnóstica cuando el tumor no es evidente y se solapan los síntomas entre la enfermedad paraneoplásica y la ECJ.²³

Curso de la Enfermedad

El tipo de anticuerpo influye en el curso de la enfermedad, la disfunción cerebelar asociada a anticuerpos anti-Hu o a anti-Yo usualmente no mejoran con inmunosupresión o con el tratamiento del tumor, y de estos, los seropositivos a anti-Hu tienen aún peor pronóstico debido a que el desorden de base es una EMP.¹²

OPSOCLONUS MIOCLONUS ATAXIA

Compromiso

El opsoclonus es un desorden de la motilidad ocular caracterizado por la presencia de sacadas espontáneas, arrítmicas y conjugadas, ocurriendo en todas las direcciones de la mirada y sin un intervalo sacádico. El opsoclonus puede tener un origen paraneoplásico, pero puede resultar de infecciones virales, desórdenes metabólicos, metástasis y hemorragia intracraneal.²⁴

En adultos, el opsoclonus-mioclonus que incluye mioclonus de las piernas y tronco, hipotonía e irritabilidad, frecuentemente se asocia a ataxia troncal, por lo que es nombrado opsoclonus-mioclonus-ataxia (OMA). Ciertos síntomas de disfunción cerebelar o del tallo cerebral pueden estar presentes. En los niños, los

síntomas preceden el diagnóstico del neuroblastoma en cerca de la mitad de los pacientes, usualmente fluctúa en severidad y pueden tener un curso prolongado.^{12, 25}

Patología

Se estima que el 50% de los niños con opsoclonus-mioclonus tienen un neuroblastoma subyacente, mientras que solo un 2% de los tumores infantiles desarrollan opsoclonus-mioclonus.^{1, 2, 13} En adultos las cifras son mucho menores.

El cáncer más frecuente es el SCLC. En mujeres, sin embargo, la detección de anticuerpos anti-Ri (Nova-1) usualmente indica la presencia de cáncer de mama. Otros tumores han sido reportados (ginecológicos, tiroideos y de la vejiga).²⁴⁻²⁶ En el LCR es común una leve pleocitosis linfocítica. La resonancia magnética nuclear para el OMA es usualmente normal, pero puede haber hiperintensidad en imágenes T2 en el puente dorsal o el cerebro medio.²⁵

Anticuerpo

Dentro del cerebro, el antígeno Nova-1, un RNA unido a proteínas específico de las neuronas es restringido al cerebro posterior y la médula espinal ventral, sitios que son responsables de los principales síntomas motores. El anticuerpo anti-Ri inhibe la interacción entre Nova-1 y el RNA, quien puede ser responsable de los síntomas neurológicos. Los pacientes con OMA y demencia, usualmente tiene anticuerpos anti Nova-2.^{24, 26} Los niños afectados tienen alta incidencia de anticuerpos que reaccionan con antígenos del sistema nervioso, algunos de los cuales van directo contra las células de Purkinje, sin embargo, no se han identificados marcadores de anticuerpos específicos.¹²

Curso de la Enfermedad

El opsoclonus-mioclonus en niños pueden responder al tratamiento (corticoides y quimioterapia). Sin embargo el 50% de los pacientes tienen compromiso neurológico significativo y las recaídas son comunes durante la disminución de los corticoides o las infecciones oportunistas. Los tumores en niños con opsoclonus-mioclonus parecen tener un mejor pronóstico que aquellos tumores en pacientes sin síntomas paraneoplásicos. Se postula que en estos pacientes una detección más temprana del cáncer puede influir en este aspecto. Se ha observado respuesta clínica a la administración de clonazepam, tiamina, drogas inmunosupresoras y al tratamiento del cáncer de fondo, sin embargo la respuesta al tratamiento es difícil de medir debido a las frecuentes regresiones espontáneas con mejoras de los síntomas neurológicos. A medida que el paciente mejora, el opsoclonus es usualmente reemplazado por un aleteo ocular.^{1, 12} Un cuarto de los pacientes progresan a estupor y coma.²⁵

SÍNDROMES VISUALES PARANEOPLÁSICOS

Los síndromes visuales paraneoplásicos incluyen retinopatía asociada a cáncer (Retin Asoc a Cáncer), retinopatía asociada a melanoma (Ret Asoc a Melan) y neuropatía óptica paraneoplásica (Neuro Opti Para).

Compromiso

Los pacientes con RAC desarrollan síntomas relacionados a disfunción de los conos (fotosensibilidad, agudeza visual anormal, anomalías de la visión de colores y escotomas centrales) y de los bastones (ceguera nocturna, adaptación prolongada a la oscuridad, escotomas periféricos o en anillo).¹²

Se ha sugerido que la triada de fotosensibilidad, pérdida del campo visual por escotomas en anillo y la atenuación del calibre de las arteriolas de la retina son fuertemente sugestivos de este desorden, aunque el fondo de ojo puede aparecer normal en las etapas tempranas.²⁷ Estas anomalías están asociadas a la degeneración selectiva de las capas externas de la retina. Los síntomas pueden iniciar en un solo ojo pero puede volverse bilateral en días o semanas. La RAM es caracterizada por fopsias pulsátiles en pacientes con melanoma, usualmente en el contexto de enfermedad metastásica.²⁸ La neuropatía óptica paraneoplásica ha sido reportada en muy pocos pacientes. Usualmente ocurre en asociación de EMP y SCLC.¹⁷

Patología

El SCLC y los tumores ginecológicos son los más asociados.

Anticuerpo

Aunque 15 antígenos han sido descritos en la RAC, el único marcador paraneoplásico característico es la presencia de anticuerpos contra recoverina, una proteína unida a calcio envuelta en la transducción de luz por fotorreceptores. La recoverina es expresada en el tumor de pacientes con RAC pero no en los cánceres de pulmón de los pacientes sin retinopatía.²⁹

Curso de la Enfermedad

El tratamiento del RAC y RAM son frecuentemente inefectivos.

MELOPATÍA NECROTIZANTE PARANEOPLÁSICA

Compromiso

El síntoma de presentación usualmente envuelve la porción torácica de la espina dorsal, y es caracterizada por déficit sensorial, disfunción de esfínteres y paraplejía espástica que puede evolucionar a tetraplejía. El dolor de espalda y radicular es infrecuente. Los síntomas progresan en días o semanas y frecuentemente resultan en falla respiratoria y la muerte.³⁰

Patología

Ocurre en asociación con muchos carcinomas y linfomas. El examen del LCR revela una elevada concentración de proteínas, usualmente con pleocitosis.^{1,12}

Anticuerpo

No hay marcadores biológicos de este desorden, el diagnóstico definitivo no puede ser realizado premortem. El diagnóstico diferencial incluye metástasis leptomeningea, epidural o intramedular. Además, existe mielopatía necrotizante como resultado de infección viral (particularmente del grupo Herpes), infartos sépticos y el efecto tóxico de quimioterapia intratecal y radiación.¹²

Curso de la Enfermedad

No existe tratamiento eficaz para la mielopatía necrotizante paraneoplásica.¹²

SÍNDROME DE STIFF-MAN O DEL HOMBRE RÍGIDO

Compromiso

Es caracterizado por rigidez muscular progresiva y contracturas musculares dolorosas (espasmos). Los espasmos musculares son desencadenados por movimientos voluntarios, estrés emocional y estímulos auditivos o somáticos, produciendo deformidad de los miembros o fracturas en casos extremos.³¹ Los síntomas usualmente inician en las piernas y el tronco inferior, pero pueden progresar y envolver los hombros, extremidades superiores, cuello y raramente la cara. La rigidez desaparece durante el sueño y anestesia general o local, sugiriendo una pérdida de inhibición de las interneuronas a nivel espinal o supraespinal.^{32,33}

Patología

El SSM paraneoplásico ha sido descrito asociado con timomas, cáncer de color y enfermedad de Hodgkin. También se ha asociado a cánceres de pulmón y de mama.²⁴

Anticuerpo

Cerca del 60% de los pacientes SSM tienen autoanticuerpos circulantes contra la ácido glutámico descarboxilasa (GAD), la enzima convertidora de ácido gama-aminobutírico (GABA). Estos autoanticuerpos son también encontrados en otras enfermedades autoinmunes, particularmente diabetes mellitus insulino dependiente. Los pacientes con SSM y anticuerpos anti-GAD usualmente tienen una de éstas enfermedades asociadas.^{32,33} En lugar de anticuerpos anti-GAD, en los pacientes con SSM paraneoplásico se aíslan anticuerpos séricos contra proteínas sinápticas cerebrales de 125 a 130kD que parecen jugar un rol importante en la endocitosis de vesículas sinápticas.^{24,33}

Curso de la Enfermedad

Solo se ha logrado mejorías en pocos pacientes con el tratamiento temprano del cáncer de fondo junto con la administración de esteroides.¹

TRATAMIENTO Y SUPERVIVENCIA GLOBAL

La mayoría de los SPSNC progresan a deficiencias severas o la muerte. En general, el tratamiento de los procesos paraneoplásicos es difícil y a menudo fracasa. Se ha observado remisión en muy pocos pacientes con degeneración cerebelar paraneoplásica, en particular aquellos con anticuerpos anti-Yo y anti-Hu. También se ha visto mejoría en algunos pacientes con SSM asociado a cáncer de mama, en donde el tratamiento satisfactorio ha sido el tratamiento temprano del tumor junto con esteroides. Para la mayoría de los SPSNC la estabilización y mejoría de los síntomas neurológicos han sido reportadas en pocos pacientes luego del tratamiento del tumor. El tratamiento inmunosupresor ha sido efectivo en algunos pacientes con afectación paraneoplásica del sistema nervioso periférico, como el síndrome de Lambert-Eaton y miastenia gravis paraneoplásica. Los datos actuales indican que los pacientes con SPSNC con déficit severos no se benefician de las terapias inmunosupresoras.¹ La escasa cantidad y gran variación de los SPSNC, así como el diagnóstico tardío hacen difícil crear protocolos de investigación apropiados para el tratamiento de éstos desórdenes y solo el diagnóstico y tratamiento temprano del tumor han logrado mejorar la sobrevivencia de estos pacientes.

REFERENCIAS

- Rosenfeld M, Dalmau J. The clinical spectrum and pathogenesis of paraneoplastic disorders of the central nervous system. *Hematol Oncol Clin North Am* 2001; 15(6): 1109-28.
- Hinton R. Paraneoplastic neurologic syndromes. *Hematol Oncol Clin North Am* 1996; 10(4): 909-25.
- Dalmau J, Furneaux H, Gralla RJ. Detection of the anti-Hu antibody in the serum of patients with small cell lung cancer—a quantitative Western blot analysis. *Ann Neurol* 1990; 27:544-52.
- Furneaux H, Rosenblum M, Dalmau J. Selective expression of Purkinje-cell antigen in tumor tissue from patient with paraneoplastic cerebellar degeneration. *N Engl J Med* 1990;322:1844-51.
- Furneaux H, Reich L, Posner J. Autoantibody synthesis in the central nervous system of patients with paraneoplastic syndromes. *Neurology* 1990;40:1085-91.
- Anderson N, Rosenblum M, Graus F. Autoantibodies in paraneoplastic syndromes associated with small-cell lung cancer. *Neurology* 1988;38:1391-98.
- Benyahia B, Liblau R, Merle-Beral H. Cell-mediated autoimmunity in paraneoplastic neurologic syndromes with anti-Hu antibodies. *Ann Neurol* 1999;45:162-7.
- Dalmau J, Graus F, Cheung N. Major histocompatibility proteins, anti-Hu antibodies, and paraneoplastic encephalomyelitis in neuroblastoma and small cell lung cancer. *Cancer* 1995;75:99-109.
- Darnell R, DeAngelis L. Regression of small-cell lung carcinoma in patients with paraneoplastic neuronal antibodies. *Lancet* 1993; 341: 21 – 2.
- Graus F, Ribalta T, Campo E. Immunohistochemical analysis of the immune reaction in the nervous system in paraneoplastic encephalomyelitis. *Neurology* 1990;40:219-22.
- Forsyth P, Dalmau J, Graus F. Motor neuron syndromes in cancer patients. *Ann Neurol* 1997;41:722-30.
- Dalmau J, Rosenfeld M. Paraneoplastic syndromes of the nervous system. UpToDate Cd-Rom. 2001;9(3).
- Dalmau J, Graus F, Rosenblum M. Anti-Hu-associated paraneoplastic encephalomyelitis/sensory neuropathy: A clinical study of 71 patients. *Medicine* 1992;71:59-72.
- Dalmau J, Gultekin SH, Voltz R, Hoard R, DesChamps T, Balmaceda C, et al. Ma1, a novel neuron- and testis- specific protein, is recognized by the serum of patients with paraneoplastic neurological disorders. *Brain* 1999; 122(Pt 1): 27 – 39.
- Zacharias A, Brashear H, Muñoz E. Paraneoplastic encephalomyelitis obscured by coma. *Neurology* 1996;46:1177-9.
- Voltz R, Gultekin S, Rosenfeld M. A serologic marker of paraneoplastic limbic and brain-stem encephalitis in patients with testicular cancer. *N Engl J Med* 1999;340:1788-95.
- Pillay N, Gilbert J, Ebers G, Brown J. Internuclear ophthalmoplegia and "optic neuritis": paraneoplastic effects of bronchial carcinoma. *Neurology* 1984; 34: 788 – 91.
- Peterson K, Rosenblum M, Kotanides H. Paraneoplastic cerebellar degeneration: A clinical analysis of 55 anti-Yo antibody-positive patients. *Neurology* 1992;42:1931-37.
- Anderson N, Rosenblum M, Posner J. Paraneoplastic cerebellar degeneration: Clinical-immunological correlations. *Ann Neurol* 1988;24:559-67.
- Trotter J, Hendin B, Osterland K. Cerebellar degeneration with Hodgkin's disease: An immunological study. *Arch Neurol* 1976;33:660-1.
- Sillevis S, Kinoshita A, De Leeuw B, Moll W, Coesmans M, Jaarsma D, et al. Paraneoplastic cerebellar ataxia due to autoantibodies against a glutamate receptor. *N Engl J Med* 2000; 342: 21 – 7.
- Antoine J, Honnorat J, Camdessanche J, Magistris M, Absi L, Mosnier J, et al. Paraneoplastic anti-CV2 antibodies react with peripheral nerve and are associated with a mixed axonal and demyelinating peripheral neuropathy. *Ann Neurol* 2001; 49: 214 -21.
- Saiz A, Graus F, Dalmau J, Pifarre A, Marin C, Tolosa E. Detection of 14-3-3 brain protein in the cerebrospinal fluid of patient with paraneoplastic neurological disorders. *Ann Neurol* 1999; 46: 774-7.
- Digre K. Opsoclonus in adults. Report of three cases and review of the literature. *Arch Neurol* 1986; 43: 1165 – 75.
- Anderson N, Budde-Steffen C, Rosenblum M. Opsoclonus, myoclonus, ataxia, and encephalopathy in adults with cancer: A distinct paraneoplastic syndrome. *Medicine* 1988;67:100-9.
- Dropcho E, Payne R. Paraneoplastic opsoclonus-myoclonus: Association with medullary thyroid carcinoma and review of the literature. *Arch Neurol* 1986;43:410-15.
- Jacobson D, Thirkill C, Tipping S. A clinical triad to diagnose paraneoplastic retinopathy. *Ann Neurol* 1990; 28: 162 – 7.
- Campo E, Brunier M, Merino M. Small cell carcinoma of the endometrium with associated ocular paraneoplastic syndrome. *Cancer* 1992;69:2283-8.
- Thirkill C, FitzGerald P, Sergott R, Roth A, Tyler N, Keltner J. Cancer-associated retinopathy (CAR syndrome) with antibodies reacting with retinal, optic-nerve and cancer cells. *N Engl J Med* 1989; 321: 1589 – 94.
- Ojeda V. Necrotizing myelopathy associated with malignancy. A clinicopathologic study of two cases and literature review. *Cancer* 1984; 53: 1115 – 23.
- Shaw P. Stiff-man syndrome and its variants. *Lancet* 1999; 353: 86 – 7.
- Solimena M, Folli F, Aparisi R. Autoantibodies to GABA-ergic neurons and pancreatic beta cells in stiff-man syndrome. *N Engl J Med* 1990;322:1550-60.
- Folli F, Solimena M, Cofelli R. Autoantibodies to a 128-kd synaptic protein in three women with the stiff-man syndrome and breast cancer. *N Engl J Med* 1993;328:546-51.