

Síndromes neurológicos paraneoplásicos

AVELINA TORTOSA MORENO^a Y FRANCESC GRAUS RIBAS^b

^aDepartament d'Infermeria Fonamental. Institut d'Investigació Biomèdica de Bellvitge (IDIBELL). Universitat de Barcelona.

L'Hospitalet de Llobregat. Barcelona. España.

^bServei de Neurologia. Hospital Clínic. Institut d'Investigació Biomèdica August Pi i Sunyer (IDIBAPS). Barcelona. España.

El término *síndromes neurológicos paraneoplásicos* (SNP) hace referencia a un grupo heterogéneo de trastornos neurológicos que constituyen menos del 1% de las complicaciones neurológicas que presentan los enfermos con cáncer. También se los denomina «efectos remotos del cáncer sobre el sistema nervioso», debido a que no se consideran SNP las manifestaciones derivadas de la invasión directa del tumor en el sistema nervioso ni las complicaciones no metastásicas (los efectos secundarios del tratamiento, las infecciones, las coagulopatías y los déficits metabólicos o nutricionales). A diferencia de estas últimas, los SNP en la mayoría de las ocasiones preceden a las manifestaciones del cáncer, con lo cual el adecuado diagnóstico puede permitir la detección temprana de un cáncer oculto y potencialmente tratable. Muchos de estos síndromes tienen relación con mecanismos inmunológicos, y la detección serológica de anticuerpos antineuronales puede facilitar su diagnóstico¹.

Puntos clave

- Los síndromes neurológicos paraneoplásicos (SNP) son un grupo de trastornos que pueden afectar a cualquier parte del sistema nervioso y suelen preceder al diagnóstico del cáncer.
- Aunque los SNP pueden asociarse a cualquier tipo de tumor, suelen aparecer más frecuentemente como complicación de un grupo reducido de neoplasias: neuroblastoma (en niños), cáncer de pulmón de células pequeñas, cáncer de ovario y aparato genital femenino, cáncer de mama, tumores de testículo, linfomas y discrasias de células plasmáticas (en adultos).
- Los SNP se asocian a mecanismos inmunológicos relacionados con la expresión por parte del tumor de antígenos generalmente restringidos al sistema nervioso (antígenos onconeuronales).
- El objetivo principal en el manejo de cualquier SNP debe ser la identificación y el tratamiento del cáncer.

Hallazgos clínicos

Los SNP pueden afectar a cualquier parte del sistema nervioso, desde la corteza cerebral hasta la unión neuromuscular y el músculo, de forma aislada o en combinación (tabla 1). En algunos casos, los síntomas están relacionados con la alteración aislada de un área del sistema nervioso (p. ej., encefalitis límbica) o incluso únicamente con un tipo celular (p. ej., las

Tabla 1. Síndromes neurológicos paraneoplásicos

Sistema afectado	Síndromes paraneoplásicos
Sistema nervioso central	Degeneración cerebelosa* Encefalomiелitis* Encefalitis límbica* Encefalitis de tronco <i>Opsoclonus-mioclonus</i> * Neuritis óptica Retinopatía asociada a cáncer Retinopatía asociada a melanoma Síndrome de la persona rígida Mielopatía necrosante Enfermedad de la motoneurona
Sistema nervioso periférico	Neuronopatía sensitiva subaguda* Neuropatía autonómica Pseudobstrucción crónica intestinal* Pandisautonomía Neuropatía aguda sensitivomotora Polirradiculopatía (Guillain-Barré) Neuritis braquial Neuropatía subaguda/crónica sensitivomotora Neuropatía vasculítica Neuropatía y paraproteinemia Neuromiotonía
Unión neuromuscular y músculo	Miastenia gravis* Síndrome miasténico de Eaton-Lambert* Polimiositis/dermatomiositis Miopatía aguda necrosante Miopatía caquética Neuromiopatía carcinomatosa Miopatía carcinoide

*Síndromes considerados clásicos por su frecuente relación con el cáncer.

células de Purkinje del cerebelo). En otras ocasiones, los SNP afectan de forma conjunta a múltiples niveles del sistema nervioso (p. ej., encefalomielorradiculitis). Es importante destacar que la clínica de los SNP no es específica, por lo que cuadros clínicos idénticos a los de cualquiera de ellos pueden manifestarse en pacientes que no tienen ni tendrán cáncer. Ello implica que el médico se enfrenta al difícil problema de determinar si la afección del paciente que consulta es o no de origen paraneoplásico y, en caso afirmativo, de localizar el tumor causante².

En la mayoría de los pacientes, los síntomas neurológicos se desarrollan de forma aguda o subaguda antes de que se identifique el tumor. A menudo la búsqueda inicial de la neoplasia resulta infructuosa y el tumor aparece meses o incluso años después de la aparición de los síntomas neurológicos. En un número elevado de pacientes, los déficit neurológicos resultantes suelen ser más incapacitantes que el propio proceso neoplásico, lo que origina una grave discapacidad que en ocasiones resulta permanente. Los SNP pueden asociarse a cualquier tipo de tumor. Varias neoplasias pueden producir los mismos síntomas neurológicos y en un mismo paciente puede haber síndromes paraneoplásicos descritos como entidades separadas. Sin embargo, en la práctica, determinados síndromes suelen asociarse a algunos tumores que en general constituyen un grupo reducido de neoplasias. En este sentido, los tumores más frecuentemente asociados a SNP son los neuroblastomas en niños y el cáncer de pulmón de células pequeñas en adultos. Aproximadamente un 2-3% de los niños con neuroblastoma presentan un síndrome de *opsoclonus-mioclonus*³. Asimismo, un 3% de los pacientes con cáncer de pulmón de células pequeñas presentan un síndrome miasténico de Eaton-Lambert u otro síndrome paraneoplásico⁴. También hay otros tumores asociados con elevada frecuencia a SNP: el cáncer de ovario, el cáncer de mama, los tumores de testículo, los linfomas y las discrasias de células plasmáticas⁵.

Patogenia

Aunque la patogenia de los SNP se conoce de forma parcial, la presencia de varios anticuerpos antineuronales en el suero y el líquido cefalorraquídeo (LCR) de muchos de estos pacientes indica que los SNP están mediados por mecanismos autoinmunitarios (tabla 2). La teoría inmunológica se basa en que el tumor expresa antígenos que normalmente están restringidos al sistema nervioso (antígenos onconeuronales) o a tejidos inmunoprivilegiados por estar aislados del resto del organismo mediante barreras endoteliales (p. ej., células germinales del testículo)⁶. El antígeno tumoral es idéntico al antígeno neuronal y desencadena una respuesta autoinmunitaria que, de forma parcial, puede controlar el crecimiento tumoral (en algunos casos incluso puede llegar a destruir por completo el tumor) y simultáneamente afecta a las

partes del sistema nervioso que expresan esos antígenos. La identificación de anticuerpos en suero y LCR facilita el diagnóstico de SNP. Sin embargo, algunos pacientes no presentan anticuerpos circulantes, lo cual no descarta que la causa del SNP sea autoinmunitaria².

La especificidad diagnóstica de un anticuerpo antineuronal concreto debe evaluarse siempre en función del contexto clínico. Así, la inmunidad frente a diversos antígenos onconeuronales puede asociarse con el mismo síndrome neurológico y, al contrario, el mismo anticuerpo se puede asociar a distintos síndromes. De este modo podemos encontrar 3 situaciones distintas: *a)* algunos anticuerpos se asocian de manera consistente con un síndrome (p. ej., síndrome de Lambert-Eaton y anticuerpos anticanales de calcio dependientes del voltaje); *b)* algunos anticuerpos se relacionan con diferentes síndromes (p. ej., anti-Hu se asocia con encefalomiелitis paraneoplásica, neuropatía autonómica y neuropatía sensitiva), y *c)* múltiples anticuerpos se pueden relacionar con un mismo síndrome (p. ej., la degeneración cerebelosa paraneoplásica se ha asociado con casi todos los anticuerpos descritos).

Según criterios inmunológicos, es posible clasificarlos en 4 grupos⁸. Los SNP del grupo I incluyen los SNP en los que se ha podido demostrar de forma inequívoca que los anticuerpos antineuronales son la causa de los déficit neurológicos: el síndrome de Lambert-Eaton y anticuerpos anticanales de calcio dependientes del voltaje, la neuromiotonía y los anticuerpos anticanales de potasio dependientes del voltaje, y la miastenia y los anticuerpos antirreceptor de acetilcolina. Estos anticuerpos reaccionan frente a antígenos situados en la superficie celular, y en modelos animales, la transferencia pasiva de suero o inmunoglobulina (IgG) purificada de pacientes reproduce la enfermedad. Además, se ha demostrado eficaz el uso de terapia inmunosupresora destinada a eliminar los anticuerpos circulantes (plasmaféresis). En los SNP del grupo II, los antígenos diana son intracelulares y no ha sido posible desarrollar modelos animales de la enfermedad mediante la transferencia pasiva de suero o IgG purificada de estos pacientes. En este grupo, los estudios histológicos han descrito la presencia de receptores de los linfocitos T en los infiltrados inflamatorios del sistema nervioso y del tumor, señal de que la inmunidad celular mediada por linfocitos T (citotóxicos y *helper* Th1) está involucrada en la producción del daño neuronal. Este grupo incluye la mayoría de los SNP "clásicos": la degeneración cerebelosa, el síndrome *opsoclonus-mioclonus*, la encefalomiелitis, la neuronopatía sensitiva, la retinopatía y algunos otros. El grupo III incluye las neuropatías sensitivomotoras asociadas a tumores linfoplasmocitarios. En este grupo las propias células neoplásicas sintetizan las inmunoglobulinas que causarían el trastorno neurológico, generalmente mediante anticuerpos que reaccionan contra antígenos de los nervios periféricos o por el depósito de

fragmentos de inmunoglobulinas (amiloide) en los propios nervios periféricos. Finalmente, el grupo IV incluiría los síndromes paraneoplásicos en los que no se ha podido asociar anticuerpos específicos.

Diagnóstico

La estrategia diagnóstica que facilita la identificación de los SNP varía en función de si se detectan o no anticuerpos antineuronales en suero y LCR del paciente, y de si se conoce o no la presencia de un cáncer. En pacientes con síntomas neurológicos de causa incierta, la detección de anticuerpos antineuronales característicos de paraneoplasia es prácticamente diagnóstica de que el proceso tiene un origen paraneoplásico, y es preciso dirigir la búsqueda del tumor a diferentes órganos en función del tipo de anticuerpo. Aun así, el estudio de estos pacientes debe

completarse con pruebas de neuroimagen con el fin de descartar procesos metastásicos asociados que pudieran contribuir a los síntomas. Las exploraciones sistémicas destinadas a localizar el cáncer en adultos incluyen la tomografía computarizada toracoabdominal y la mamografía y la exploración pelviana en mujeres. La tomografía por emisión de positrones con fluorodesoxiglucosa es un método útil para la detección de tumores en pacientes con anticuerpos antineuronales, y si se combina con la tomografía computarizada, proporciona una sensibilidad cercana al 100%. En los pacientes en los que no se detectan anticuerpos antineuronales pero se conoce la presencia de un cáncer, el diagnóstico de SNP se realiza por exclusión de otras complicaciones neurológicas. Por último, los pacientes en los que no se detectan anticuerpos antineuronales y no se conoce la presencia de cáncer, el tipo de síndrome neurológico o la

Tabla 2. Anticuerpos antineuronales relacionados con los síndromes neurológicos paraneoplásicos

Anticuerpo	Tumor relacionado	Síntomas paraneoplásicos
Anti-Hu (ANNA-1)	Cáncer de pulmón de células pequeñas, neuroblastoma, cáncer de próstata	Encefalomielitis, degeneración cerebelosa, neuropatía sensitiva, seudobstrucción crónica
Anti-Yo (PCA-1)	Cáncer de ovario y de mama	Degeneración cerebelosa
Anti-CRMP5 (Anti-CV2)	Cáncer de pulmón de células pequeñas, timoma	Encefalitis límbica Corea Neuronopatía sensitiva Neuropatía sensitivomotora Encefalomielitis Seudobstrucción crónica Degeneración cerebelosa
Anti-Ri (ANNA-2)	Cáncer de mama, ginecológico, pulmón y vejiga	Ataxia con o sin <i>opsoclonus-mioclonus</i>
Anti-Ma2 (Ta)	Cáncer de pulmón y testicular	Encefalitis de tronco Encefalitis límbica/diencefálica Degeneración cerebelosa
Antianfifisina	Cáncer de mama, cáncer de pulmón de células pequeñas	Síndrome de la persona rígida Encefalomielitis
Anti-Tr (PCA-Tr)	Linfoma de Hodgkin	Degeneración cerebelosa
ANNA-3	Cáncer de pulmón	Neuronopatía sensitiva Encefalomielitis
Anti-PCA-2	Cáncer de pulmón de células pequeñas	Degeneración cerebelosa Encefalomielitis Síndrome miasténico de Eaton-Lambert
Anti-mGluR1	Linfoma de Hodgkin	Degeneración cerebelosa
Anti-VGCC	Cáncer de pulmón de células pequeñas	Síndrome miasténico de Eaton-Lambert
Anti-Zic4	Cáncer de pulmón de células pequeñas	Degeneración cerebelosa
Antirrecoverina	Cáncer de pulmón de células pequeñas, cánceres ginecológicos, melanoma	Retinopatía asociada a cáncer Retinopatía asociada a melanoma
Anti-VGKC	Timoma, cáncer de pulmón de células pequeñas	Neuromiotonía
Anti-MAG	Macroglobulinemia de Waldenström	Neuropatía periférica

VGCC: canales de calcio dependientes de voltaje; VGKC: canales de potasio dependientes de voltaje; MAG: glucoproteína asociada a la mielina.

exclusión de otros diagnósticos señalan la posibilidad de un síndrome paraneoplásico^{2,5,7}. Recientemente se han establecido unos criterios diagnósticos de SNP con base en datos clínicos y serológicos⁹ (tabla 3).

Tratamiento

El objetivo principal en el manejo de cualquier SNP debe ser la identificación y el tratamiento del cáncer. En los síndromes en que los anticuerpos son patogénicos, su eliminación mediante recambio plasmático o inmunoglobulinas intravenosas generalmente mejora los síntomas neurológicos. Los SNP del sistema nervioso central asociados a anticuerpos antineuronales no suelen mejorar con los diversos tratamientos ensayados: plasmaféresis, inmunoglobulinas intravenosas o inmunosupresores. La

dificultad en tratar a estos pacientes se debe a que los tratamientos inmunosupresores se inician cuando el daño neurológico ya es irreversible. Por todo ello, para los pacientes con SNP agresivos o progresivos en los que se demuestre o sospeche una causa inmunológica, se recomienda identificar y tratar de forma temprana el cáncer e iniciar tratamiento combinado con plasmaféresis o inmunoglobulinas y agentes inmunosupresores como ciclosporina o tacrolimus. Por otra parte, en los síndromes del sistema nervioso central con síntomas discretos o no progresivos, se recomienda tratar únicamente el tumor sin inmunodeprimir al paciente^{5,10}. Por último, cabe destacar que en los estudios realizados hasta el momento, no hay evidencia de que el tratamiento inmunosupresor tenga efectos indeseables en el tumor subyacente¹⁰.

Tabla 3. Criterios diagnósticos de los síndromes neurológicos paraneoplásicos (SNP)

SNP definido

Síndrome clásico y desarrollo de cáncer en los 5 años siguientes al diagnóstico del trastorno neurológico

Síndrome no clásico que se resuelve o mejora significativamente con el tratamiento del cáncer sin inmunoterapia concomitante

Síndrome no clásico con anticuerpos onconeuronales (bien caracterizados o no) y desarrollo de cáncer en los 5 años siguientes al diagnóstico del trastorno neurológico

Síndrome neurológico (clásico o no) con anticuerpos onconeuronales bien caracterizados (anti-Hu, anti-Yo, anti-CV2, anti-Ri, anti-Ma2 o antianfifisina) sin cáncer

SNP posible

Síndrome clásico, sin anticuerpos onconeuronales ni cáncer, pero con alto riesgo de tener un tumor

Síndrome neurológico (clásico o no) con anticuerpos onconeuronales parcialmente caracterizados, sin cáncer

Síndrome no clásico, sin anticuerpos onconeuronales y desarrollo de cáncer en los 2 años siguientes al diagnóstico

Bibliografía



● Importante ●● Muy importante

■ Epidemiología

- Posner J. Neurologic complications of cancer. Philadelphia: FA Davis; 1995. p. 353-84.
- Darnell RB, Posner JB. Paraneoplastic syndromes involving the nervous system. *N Engl J Med.* 2003;349:1543-54.
- Pranzatelli MR, Tate ED, Wheeler A, et al. Screening for autoantibodies in children with opsoclonus-myoclonus-ataxia. *Pediatr Neurol.* 2002;27:384-7.
- Seute T, Leffers P, Ten Velde G, et al. Neurologic disorders in 432 consecutive patients with small cell lung carcinoma. *Cancer.* 2004;100:801-6.
- Dalmat J. Síndromes neurológicos paraneoplásicos: desde el diagnóstico de exclusión a la utilización de marcadores inmunológicos y moleculares. *Neurología.* 2000;15:114-26.
- Dalmat J, Gultekin H, Voltz R, et al. Ma 1, a novel neuron- and testis-specific protein, is recognized by the serum of patients with paraneoplastic neurological disorders. *Brain.* 1999;122:27-39.
- Bataller L, Dalmat J. Anticuerpos antineuronales y síndromes neurológicos paraneoplásicos. *Neurología.* 2002;17:85-96.
- Candler PM, Hart PE, Barnett M, et al. A follow up study of patients with paraneoplastic neurological disease in the United Kingdom. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2004;75:1411-5.
- Graus F, Delattre JY, Antoine JC, et al. Recommended diagnostic criteria for paraneoplastic neurological syndromes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2004;75:1135-40.
- Dropcho EJ. Update on paraneoplastic syndromes. *Curr Opin Neurol.* 2005;18:331-6.