

Síndrome opsoclono-mioclono paraneoplásico en paciente con adenocarcinoma de esófago



Paraneoplastic opsoclonus-myoclonus syndrome in a patient with oesophageal adenocarcinoma

Sr. Editor:

El síndrome opsoclono-mioclono (SOM) se caracteriza por movimientos oculares con sacudidas conjugadas bruscas en todos los sentidos de la mirada, a menudo acompañado de mioclonías de extremidades y ataxia del tronco y de la marcha¹. Puede tener varias causas: idiopática, parainfecciosa, tóxica-metabólica, pero la etiología paraneoplásica es la más conocida. Presentamos un caso de SOM ligado a adenocarcinoma de esófago, una asociación no descrita.

Caso clínico

Varón de 67 años, fumador, trasladado a urgencias por sus familiares debido a trastorno de conducta de un mes de evolución. Inicialmente irritable y con fallos de memoria reciente, durante el sueño el paciente tenía somniloquios frecuentes y movimientos vigorosos de las extremidades. Tras 15 días, comenzó a aquejar visión borrosa, sensación de inestabilidad al caminar y disnea de mínimos esfuerzos.

A la exploración física destacaba mioclonías palpebrales y movimientos oculares erráticos en todas las direcciones y en posición primaria de la mirada, con diplopía horizontal en ambas miradas laterales; temblor intencional y postural fino distal sin disimetría, signo de Romberg presente, marcha atáxica con ampliación de la base de sustentación e imposibilidad para realizar el tándem. Resto de exploración neurológica y sistémica normal. En el test MOCA puntuaba 26 de 30 puntos.

El paciente ingresó a cargo del servicio de neurología bajo el diagnóstico de SOM y se realizaron pruebas complementarias para valorar la etiología paraneoplásica y descartar otras causas potenciales. Se realizó analítica de sangre con marcadores tumorales que resultó sin alteraciones. También se analizó el líquido cefalorraquídeo, donde se hallaron anticuerpos antineuronales anti-Ma2 con fuerte positividad, sin otras alteraciones citobioquímicas, salvo ligero aumento de proteínas (0,50 g/L). No se analizaron anti-Ma2 en suero.

La TC cerebral fue normal. En la RM se observaron hiperintensidades punteadas en T2 y FLAIR, sin restricciones a la difusión, en protuberancia, en posible relación a focos inflamatorios sin descartar lesiones vasculares crónicas. El TC-body mostró engrosamiento segmentario del esófago distal con estenosis de su luz y ganglios subcentimétricos adyacentes en la región del ligamento gastrohepático.

En el estudio endoscópico digestivo se observó un esófago de Barret con engrosamientos en el tercio distal, del cual se tomaron biopsias.

El diagnóstico anatomopatológico de las lesiones fue adenocarcinoma de esófago, que con la eco-endoscopia se estadió como T3N2. El estudio se concluyó con el diagnós-

tico de SOM de origen paraneoplásico por adenocarcinoma de esófago con anticuerpos anti-Ma-2 presentes.

Como tratamiento recibió bolos de metilprednisolona que al causar irritabilidad importante e insomnio fueron sustituidos por inmunoglobulinas IV. Se obtuvo mejoría de la conducta y la estática de la marcha.

Para el tratamiento del adenocarcinoma se decidió radioterapia y quimioterapia según esquema Cross, y posterior valoración por cirugía en función de la respuesta. Lamentablemente el paciente falleció de forma súbita en su domicilio a los 20 días de haber iniciado este tratamiento.

Discusión

El SOM tiene un origen paraneoplásico demostrado en el 39% de los casos, y es no paraneoplásico en el restante 61%². El síndrome puede aparecer incompleto, sin el opsoclono o sin mioclono³, retrasando el diagnóstico una media de 11 semanas⁴. Según un grupo de expertos en OMS infantil⁵ y una revisión del síndrome⁶, tanto en niños como adultos el diagnóstico de opsoclono-mioclono debería cumplir 3 de las siguientes 4 características: opsoclono, mioclono o ataxia, cambios en el patrón de sueño o de comportamiento, presencia de tumor o anticuerpos onconeuronales. Nuestro paciente presentaba todos los criterios diagnósticos.

El origen no paraneoplásico suele presentarse en edades más jóvenes (30-40 años), en pacientes que no presentan encefalopatía y responden mejor al tratamiento; el SOM paraneoplásico afecta predominantemente a personas mayores de 40 años (66 años de media), suele acompañarse de encefalopatía y responde peor al tratamiento⁷. Nuestro paciente presentaba encefalopatía y era mayor de 40 años, lo que hacía probable que el SOM fuera paraneoplásico, hecho que posteriormente pudo confirmarse.

El cáncer de pulmón, en particular el de células pequeñas⁷ y el de mama^{8,9} son los cánceres más asociados al SOM en adultos, mientras que el neuroblastoma es con diferencia el más frecuente en edad infantil¹. Se han comunicado casos de SOM junto a otros cánceres, como el escamoso de esófago¹⁰, pero no hay descripciones previas de adenocarcinoma de esófago ligado al SOM en la literatura.

Se ha postulado el origen autoinmune humoral⁷ en la fisiopatología del SOM. La diana de los anticuerpos sería el núcleo fastigio del cerebelo, lo que produciría inhibición GABAérgica de las neuronas omnipausa encargadas de los movimientos sacádicos de la mirada, dando lugar al opsoclono¹¹. Sin embargo, en la mayoría de los pacientes SOM no se hallan anticuerpos onconeuronales (solo se detectan en el 11% de los casos) y no hay asociación específica entre tipo de tumor y anticuerpo, salvo para el caso de los anti-Ri (ANNA-2) que fueron detectados en el 70% de los pacientes con cáncer de mama y SOM⁷⁻⁹. Otros anticuerpos descritos en asociación al SOM son los anti-Hu (ANNA-1), anti-Yo (PCA-1) y los anti-NMDA, pero de manera tan infrecuente que su búsqueda no se considera en la actualidad determinante en el estudio de un SOM⁶, salvo quizá para el caso de los recientemente descritos HNK-1 y el cáncer de pulmón².

Los anticuerpos anti-Ma-2 reconocen miembros de la familia Ma, proteínas que se encuentran exclusivamente en

las neuronas y en las células germinales testiculares, e inicialmente fueron descritos en varones jóvenes con cuadros cerebelosos o diencefálicos y tumores testiculares^{12,13}. Sin embargo, series posteriores hallaron que el porcentaje de tumores testiculares fue el mayoritario, pero sin llegar a representar la mitad de los casos de cáncer (40%)¹³. De hecho, se han hallado anticuerpos anti-Ma-2 asociados a adenocarcinoma de pulmón, estómago, células germinales testiculares, adenocarcinoma de glándula salivar, mama y linfomas poco diferenciados^{2,13}, pero no hasta la fecha con el adenocarcinoma de esófago, salvo por un caso (no detallado clínicamente) expuesto en el artículo de Ortega Suero et al. de 32 pacientes con síndromes paraneoplásicos asociados anticuerpos anti-Ma y anti-Ma-2¹⁴. Ese caso se presentó con diplopía y oscilopsia y en su RM cerebral se hallaron alteraciones inflamatorias en lóbulo temporal y diencefalo. En el mismo artículo los autores comunican (en tabla, no detallado clínicamente) una paciente con opsoclonus y alteración de la marcha que presentaba anticuerpos anti-Ma, en la que se descubrió un tumor en el pulmón (no confirmado por anatomía patológica). Hoffman et al. también describen en su serie de 22 pacientes un caso (número 4) que sufría cáncer metastásico de esófago asociado a anticuerpos anti-Ma y se presentó con ataxia de la mirada, oftalmoplejía y alteraciones amnésicas, aunque este caso no sufrió SOM y en la RM aparecían lesiones compatibles con encefalitis límbica/talámica¹³. Por tanto, el nuestro es el primer paciente comunicado de SOM paraneoplásico asociado a adenocarcinoma de esófago y además uno de los pocos descritos en la literatura en el que pudo confirmarse la presencia de anticuerpos anti-Ma en paciente con SOM (Ma-2 en nuestro caso), por lo que consideramos que su comunicación puede añadir información de interés en este síndrome.

Financiación

La presente investigación no ha recibido ninguna beca específica de agencias de los sectores públicos, comercial o sin ánimo de lucro.

Bibliografía

1. Pranzatelli MR. The neurobiology of the opsoclonus-myoclonus syndrome. *Clin Neuropharmacol*. 1992;15:186–228.
2. Armangué T, Sabater L, Torres-Vega E, Martínez-Hernández E, Ariño H, Petit-Pedrol M, et al. Clinical and Immunological Fea-

- tures of Opsoclonus-Myoclonus Syndrome in the Era of Neuronal Cell Surface Antibodies. *JAMA Neurol*. 2016;73:417–24.
3. Herman TE, Siegel MJ. Ataxia without opsoclonus: Right lumbar sympathetic trunk neuroblastoma. *Clin Pediatr (Phila)*. 2009;48:336–40.
4. Tate ED, Allison TJ, Pranzatelli MR, Verhulst SJ. Neuroepidemiologic trends in 105 US cases of pediatric opsoclonus-myoclonus syndrome. *J Pediatr Oncol Nurs*. 2005;22:8–19.
5. Matthay KK, Blaes F, Hero B, Plantaz D, de Alarcon P, Mitchell WG, et al. Opsoclonus myoclonus syndrome in neuroblastoma a report from a workshop on the dancing eyes syndrome at the advances in neuroblastoma meeting in Genoa, Italy, 2004. *Cancer Lett*. 2005;228:275–82.
6. Oh SY, Kim JS, Dieterich M. Update on opsoclonus-myoclonus syndrome in adults. *J Neurol*. 2019;266:1541–8.
7. Batailler L, Graus F, Saiz A, Vilchez JJ. Group SO-MS. Clinical outcome in adult onset idiopathic or paraneoplastic opsoclonus-myoclonus. *Brain*. 2001;124:437–43.
8. Luque FA, Furneaux HM, Ferziger R, Rosenblum MK, Wray SH, Schold SC Jr, et al. Anti-Ri: An antibody associated with paraneoplastic opsoclonus and breast cancer. *Ann Neurol*. 1991;29:241–51.
9. Dropcho EJ, Kline LB, Riser J. Antineuronal (anti-Ri) antibodies in a patient with steroid-responsive opsoclonus-myoclonus. *Neurology*. 1993;43:207–11.
10. Rossor AM, Perry F, Botha A, Norwood F. Opsoclonus myoclonus syndrome due to squamous cell carcinoma of the oesophagus. *BMJ Case Rep*. 2014;2014.
11. Wong AM, Musallam S, Tomlinson RD, Shannon P, Sharpe JA. Opsoclonus in three dimensions: Oculographic, neuropathologic and modelling correlates. *J Neurol Sci*. 2001;189:71–81.
12. Dalmau J, Graus F, Villarejo A, Posner JB, Blumenthal D, Thiessen B, et al. Clinical analysis of anti-Ma2-associated encephalitis. *Brain*. 2004;127:1831–44.
13. Hoffmann LA, Jarius S, Pellkofer HL, Schueller M, Krumbholz M, Koenig F, et al. Anti-Ma and anti-Ta associated paraneoplastic neurological syndromes: 22 newly diagnosed patients and review of previous cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2008;79:767–73.
14. Ortega Suero G, Sola-Valls N, Escudero D, Saiz A, Graus F. Anti-Ma and anti-Ma2-associated paraneoplastic neurological syndromes. *Neurologia*. 2018;33:18–27.

J.A. del Valle Pérez*, I. Redondo Peñas, A. Layos Romero y T. Segura

Servicio de Neurología, Hospital General Universitario de Albacete, Albacete, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: jose.antoniodelvalle@hotmail.com (J.A. del Valle Pérez).

<https://doi.org/10.1016/j.nrl.2019.09.008>