

Síndrome paraneoplásico cerebeloso secundario a rhabdiosarcoma: una etiología muy poco frecuente



Paraneoplastic cerebellar syndrome secondary to rhabdomyosarcoma: a very rare aetiology

Sr. Editor:

Los síndromes neurológicos paraneoplásicos (SNP) son un grupo heterogéneo de síntomas atribuibles a una neoplasia y que no son el resultado de la presencia local o metastásica de células tumorales. Pueden afectar a cualquier área del sistema nervioso central diferenciándose en síndromes clásicos (encefalitis, encefalomiелitis, degeneración subaguda cerebelosa, neuropatía sensorial, síndrome miasténico, dermatomiositis y síndrome opsoclon-mioclono) y no clásicos. Su diagnóstico sigue siendo complicado en la actualidad, basándose en los criterios diagnósticos definidos por Graus et al. en 2004¹ (tabla 1). Con respecto a su etiología, la mayoría de la clínica neurológica es el resultado de la citotoxicidad de los linfocitos T CD8+.

Debido a su extrema rareza se presenta un caso para dar a conocer sus características. Niña de 2 años y 8 meses que es valorada en nuestro servicio por somnolencia e inestabilidad de la marcha de 20 h de evolución. Sin otra sintomatología asociada, no existe antecedente de traumatismo craneal ni ingesta de tóxicos. En la exploración física destaca una tendencia a la somnolencia con respuesta a estímulos (Glasgow 14/15), irritabilidad, marcha atáxica y un nistago inducido con la mirada. El resto de exploración por aparatos es normal.

Se inicia tratamiento con antibioterapia empírica y se extraen: bioquímica, hemograma, reactantes de fase aguda y hemocultivos con resultados normales.

Se realiza TAC y punción lumbar, con citobioquímica, PCR múltiple y cultivo, siendo normales. Ante la persistencia de la clínica, se completa estudio de imagen con RMN cerebral con hallazgos compatibles con cerebelitis aguda (fig. 1A). Se

inicia tratamiento inmunomodulador con inmunoglobulinas endovenosas y megadosis de corticoides, con mejoría progresiva hasta la resolución completa de la clínica. Se solicita batería inicial de anticuerpos antineuronales en plasma y LCR (Ac anti-NMDA-R y anti-MOG), siendo ambos negativos.

A los 3 meses del diagnóstico, encontrándose asintomática desde el punto de vista neurológico, se constatan en región axilar, epitroclear e infraclavicular derecha adenopatías de gran tamaño, duras y adheridas a planos profundos junto con una gran masa bulky (fig. 1B). Se realiza una biopsia ganglionar con hallazgo anatomopatológico de rhabdiosarcoma alveolar con diferenciación neuroendocrina (marcador CD56 positivo) y translocación PAX3-FOXO1 positiva.

Se realiza estudio de extensión hallándose anticuerpos antineuronales de superficie no descritos hasta la fecha (Ac-mGluR2) en plasma y LCR, confirmado por inmunorreactividad positiva en cultivo de neuronas hipocámpicas vivas. Las células tumorales también expresaban mGluR2. Tras ello, se cumplían criterios diagnósticos de cerebelitis paraneoplásica. Se inicia posteriormente quimioterapia según protocolo EpSSG RMS 2005 en grupo de muy alto riesgo con buena respuesta que permite la resección de la masa tumoral.

Los SNP son raros en la población general, ocurriendo en menos del 1% de los pacientes con cáncer, desconociéndose la incidencia en niños². Los tumores que con más frecuencia se ven envueltos en los SNP son aquellos que expresan proteínas neuroendocrinas (tumor de células pequeñas pulmonar, neuroblastoma), afectan a órganos con función inmunorreguladora (timoma) o que contienen tejido neuronal maduro o inmaduro (teratomas)². En la edad pediátrica el SNP más frecuente es el síndrome opsoclon-mioclono asociándose en el 50% de los casos a neuroblastoma³.

Con respecto al rhabdiosarcoma, representa el 5-8% de las neoplasias en la infancia. Se ha visto relacionado con hipercalcemia y alteraciones óseas³ y vasculitis en la edad pediátrica⁴. Hasta la fecha solo existe un caso descrito, en la edad adulta, de SNP asociado a rhabdiosarcoma con diferenciación neuroendocrina y con anticuerpos anti-Hu positivos⁵, no encontrándose ningún caso en la edad pediátrica.

Tabla 1 Criterios diagnósticos de SNP definidos por Graus et al

SNP definitivo

1. Síndrome paraneoplásico clásico con cáncer demostrado con o sin anticuerpos onconeurales. El cáncer se puede desarrollar en los 5 años siguientes al diagnóstico neurológico
2. Un síndrome neurológico no clásico, con cáncer probado, que resuelve después del tratamiento del cáncer con o sin inmunoterapia concomitante, considerando que el síndrome no es susceptible de remisión espontánea
3. Un síndrome no clásico, con cáncer probado, con anticuerpos antineuronales bien caracterizados o no. El cáncer se puede desarrollar alrededor de los 5 años posteriores al diagnóstico neurológico
4. Un síndrome neurológico clásico o no, sin cáncer identificado, pero con anticuerpos onconeurales bien caracterizados [anti-Hu (ANNA-1), Yo (CAP-1), CV2 (CMPR5), Ri (ANNA-2), Ma2 o anfifisina]

SNP posible

1. Síndrome neurológico paraneoplásico clásico, sin cáncer o anticuerpos onconeurales identificados, pero con un riesgo elevado de tener una neoplasia subyacente
2. Un síndrome neurológico paraneoplásico, clásico o no, sin cáncer identificado, con anticuerpos onconeurales parcialmente caracterizados
3. Un síndrome neurológico paraneoplásico no clásico, con cáncer demostrado, pero sin anticuerpos onconeurales. El cáncer puede desarrollarse alrededor de 2 años después del diagnóstico neurológico

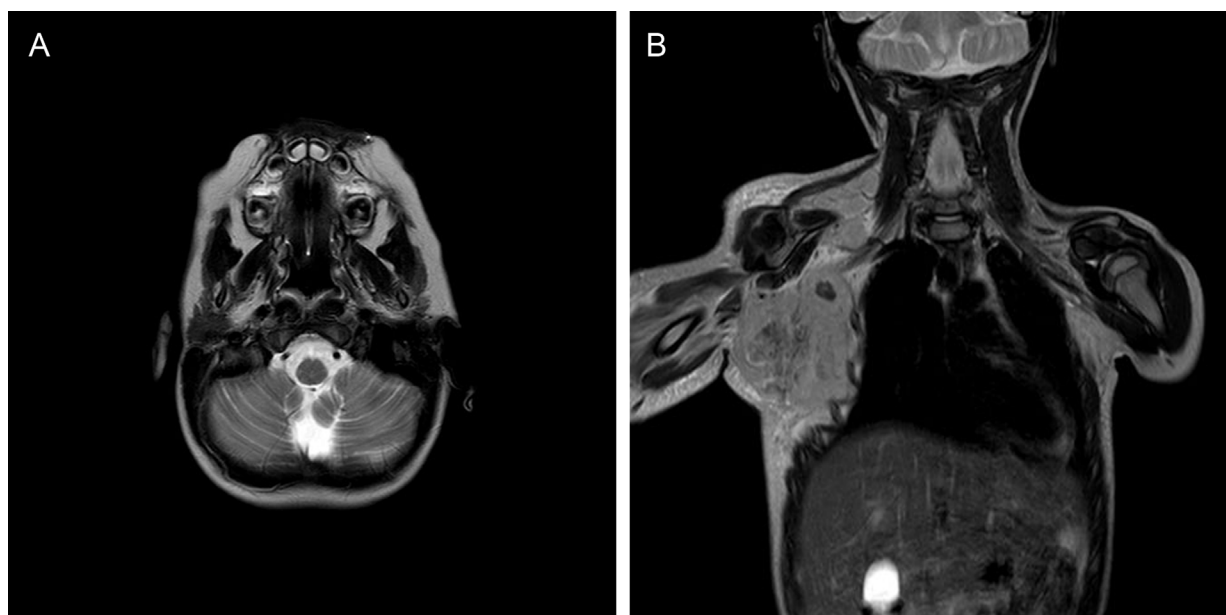


Figura 1 A) RMN cerebral con lesiones compatibles con cerebelitis. B) RMN torácica con hallazgo de gran masa bulky derecha.

La caracterización de los anticuerpos onconeuronales en estos síndromes es importante ya que se asocian a un tipo específico de tumor. En la actualidad, los anticuerpos más estudiados son los denominados «well characterised» (anti-Hu, Yo, Ma2, CRMP-5, amphiphysin y Ri)⁶. La presencia de estos últimos junto con clínica clásica neurológica define por sí solo el síndrome paraneoplásico¹.

Este caso describe un nuevo anticuerpo contra la superficie mGluR2 en pacientes con ataxia y cáncer. A pesar de que la cerebelitis neoplásica clásica se asocia con anticuerpos onconeuronales contra antígenos intracelulares, los síntomas de nuestro caso mejoraron con inmunoterapia sugiriendo un papel patogénico de los anticuerpos contra mGluR2.

La mayoría de los SNP se resuelven con el tratamiento correspondiente de la neoplasia subyacente, existiendo algunas excepciones, como el caso de la encefalitis con anti-NMDAR, en donde el tratamiento de la neoplasia no altera el curso del trastorno neurológico. El uso de terapias inmunosupresoras tiene tasas variables de respuestas; se ha comprobado una buena respuesta a dichos tratamientos en los asociados a α -GABABR y AMPAR³.

Bibliografía

1. Graus F, Delattre JY, Antoine JC, Dalmau J, Giometto B, Grisold W, et al. Recommended diagnostic criteria for paraneoplastic neurological syndromes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2004;75:1135–40.

2. Wells EM, Dalmau J. Paraneoplastic neurologic disorders in children. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2011;11:187–94.
3. Ma GM, Chow JS, Taylor GA. Review of paraneoplastic syndromes in children. *Pediatr Radiol*. 2019;49:534–50.
4. Feitosa Pelajo C, Knupp Feitosa de Oliveira S, Cristine Félix Rodrigues M, Maia Torres J. Cutaneous vasculitis as a paraneoplastic syndrome in childhood. *Acta Reum Port*. 2007;32:181–3.
5. Schilstra A, van Tuijl JH, van Suylen RJ, Faber CG, Ten Velde GPM. Unclassified rhabdomyosarcoma in a patient with anti-Hu syndrome. *Acta Clin Belg*. 2005;60:248–51.
6. Gozzard P, Maddison P. Which antibody and which cancer in which paraneoplastic syndromes? *Pract Neurol*. 2010;10:260–70.

V. Fernández Escobar^{a,*}, M. del Pozo Carlavilla^a,
R. Ruiz García^b
y M.I. Buedo Rubio^a

^a Complejo Hospitalario Universitario de Albacete, Albacete, España

^b Servicio de Inmunología, Centro de Diagnóstico Biomédico, Hospital Clínic de Barcelona, Barcelona, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: veronica.fer.escobar@gmail.com (V. Fernández Escobar).

<https://doi.org/10.1016/j.nrl.2020.10.005>
0213-4853/

© 2020 Sociedad Española de Neurología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).