



Contents lists available at ScienceDirect

## European Journal of Internal Medicine

journal homepage: [www.elsevier.com/locate/ejim](http://www.elsevier.com/locate/ejim)



Narrative Review

### Paraneoplastic movement disorders: phenomenology, diagnosis, and treatment



Martina Chirra<sup>a,b</sup>, Luca Marsili<sup>c,\*</sup>, Simone Gallerini<sup>d</sup>, Elizabeth G. Keeling<sup>c</sup>, Roberto Marconi<sup>d</sup>, Carlo Colosimo<sup>c</sup>

<sup>a</sup> Division of Hematology-Oncology, Department of Internal Medicine, University of Cincinnati, Cincinnati, OH, USA

<sup>b</sup> Department of Oncology, Medical Oncology Unit, University of Siena, Siena, Italy

<sup>c</sup> Gardner Family Center for Parkinson's Disease and Movement Disorders, Department of Neurology, University of Cincinnati, Cincinnati, OH, USA

<sup>d</sup> Unit of Neurology, Misericordia Hospital, Grosseto, Italy

<sup>e</sup> Department of Neurology, Santa Maria University Hospital, Terni, Italy

**Table 4**

Non-paraneoplastic immune-mediated conditions and related clinical-serological features.

Syndrome	Movement disorders and main clinical features	Antibody
Antiphospholipid syndrome	Chorea (Most frequent)	Anti-cardiolipin; lupus anticoagulant; anti-b2-glycoprotein [104-106].
Basal ganglia encephalitis (childhood) Steroid responsive encephalopathy associated with autoimmune thyroiditis (SREAT) Post-infectious (childhood)	Parkinsonism, dystonia, chorea and psychiatric features Ataxia, myoclonus, encephalitis  Ataxia, choreoathetosis (Post-viral encephalitis) Sydenham's chorea (Post group A streptococcal infection)	Anti-dopamine D2 receptor [107]. Anti-TPO; anti-TG [108,109].  Anti-GABA <sub>A</sub> R; anti-NMDAR [110,111]. Anti-GM1 [112]; anti-tubulin [112]; anti-neuronal glycolytic enzymes [113]; anti-dopamine D1 receptor and anti-dopamine D2 receptor [107,114].
Miscellaneous	Parkinsonism, ataxia, chorea, sleep disorders and bulbar symptoms Atypical Miller-Fisher syndrome (Ataxia, areflexia, ophthalmoplegia, psychosis and involuntary movements) Cerebellar ataxia	Anti-IgLON5 [83,115,116].  Anti-GQ1b; anti-GT1a; anti-GluRc2 and anti-glutamate NR2B- and NR2A-containing heteromers of NMDAR [117].  Anti-Homer-3 [118,119]; anti- AP382/Nb [120]; anti-GAD [48].

- Afección neurológica sintomática y no metastásica asociada con una neoplasia sistémica . PNS afecta a 1-15% de los pacientes con cáncer.
- Puede preceder al diagnóstico de malignidad de 1 a 5 años en hasta el 70% de los casos .
- Afecciones neurológicas por exceso (hipercinético) o defecto del movimiento (hipocinético), de inicio agudo / subagudo, progresión rápida y varias características superpuestas .
- Inmunomediados.
  - **Ac** contra los **Ag neuronales intracelulares**, (Ac onconeurales- PMD "clásicos"), la degeneración neuronal se debe a las células **T citotóxicas**. Son marcadores pero no papel patogénico directo.
  - **Ac** contra **Ag de superficie neuronal** tienen un papel patogénico directo.
- ***Intentamos describir los mecanismos fisiopatológicos y las características clínicas de las PMD, centrándonos en las estrategias de diagnóstico y las perspectivas terapéuticas existentes.***
- **Nuestros objetivos principales:** sensibilizar a los internistas, oncólogos y neurólogos generales sobre las PMD y brindar asistencia para el diagnóstico temprano y el manejo de estas afecciones raras pero potencialmente mortales.
- En esta revisión: artículos en inglés en PubMed **entre enero de 1992 y diciembre de 2018.**

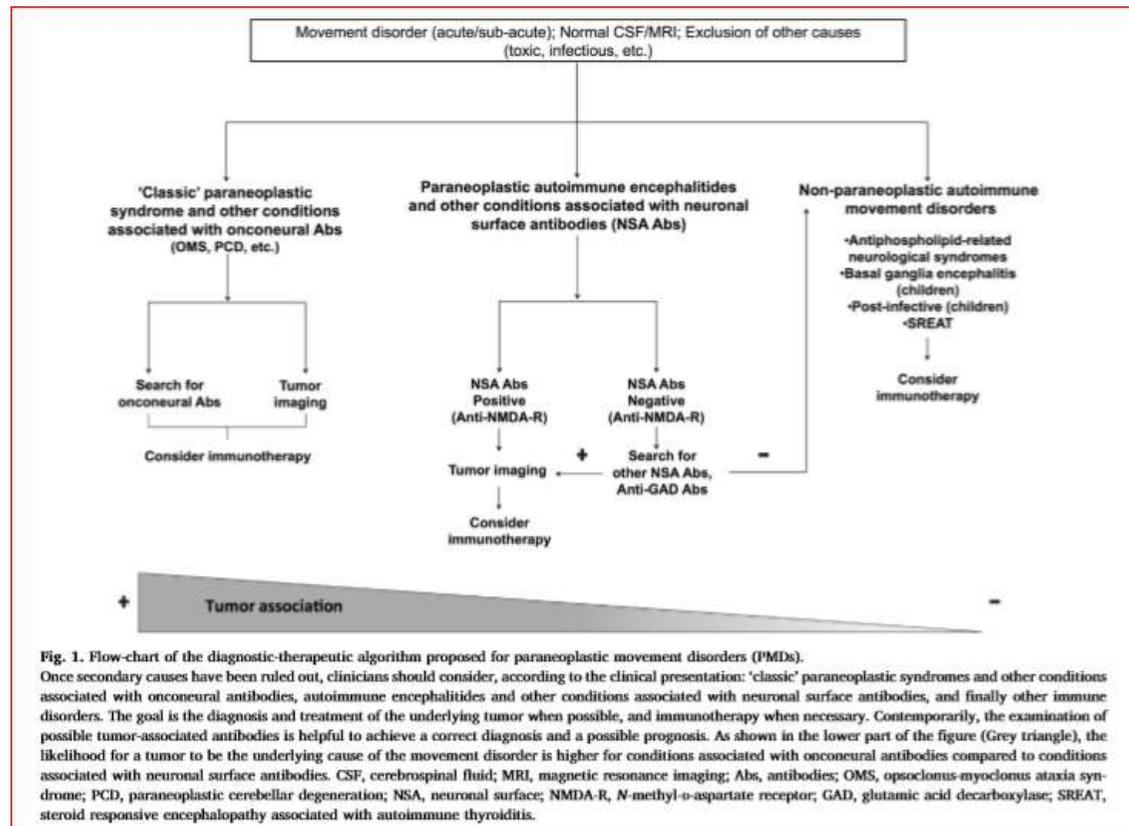
## Mediados por mecanismos de inmunidad celular

## Mediados por mecanismos de inmunidad humoral

Autoanticuerpo	Síndrome asociado	Tumor asociado
<b>1.- Intracelulares</b>		
Anti-Hu (ANNA-1)	Neuropatía sensitiva DCP*, Encefalomielitits	CPCP**, Próstata, Neuroblastoma
Anti-Yo (PCA-1)	DCP	Ovario, Mama, CPCP
Anti-Ri (ANNA-2)	Opsoclonía-Mioclónia Encefalitis de tronco del encéfalo	Neuroblastoma Mama y ginecológicos
Anti-CV2/CRMP5	Encefalomielitits Neuropatía sensitiva	CPCP, Timoma
Anti-anifisina	DCP, Encefalomielitits Síndrome persona rígida Síndrome Lambert-Eaton	Mama CPCP
Anti-Tr	DCP, Encefalitis de tronco del encéfalo	Hodgkin
Anti-Ma	DCP, Encefalitis de tronco del encéfalo	Pulmón, Mama, Colon
Anti-Ta (Ma2)	Encefalitis límbica, Encefalitis de tronco del encéfalo	Testículo, Mama, CPCNP***
<b>2.- Membrana</b>		
Anti-VGCC/CCVD****	Síndrome de Lambert-Eaton (LEMS)	CPCP, Linfoma de Hodgkin
m-GluR1*****	Ataxia cerebelosa	Linfoma de Hodgkin
Anti-VGKC/LGI1^	Encefalitis límbica, E. de Morvan, Neuromiotonía	CPCP, Timoma
Anti-NMDAr^^	Encefalitis límbica	Teratoma ovario
Anti-AMPAr^^^	Encefalitis límbica	Timoma, CPCP, Mama
Anti-GABA <sub>r</sub> ^^^^	Encefalitis límbica	CPCP

\*DCP: Degeneración cerebelosa paraneoplásica; \*\*CPCP: Carcinoma de pulmón de células pequeñas; \*\*\*CPCNP: Carcinoma de pulmón de células no pequeñas;  
\*\*\*\* VGCC/CCVD: Canales de calcio dependientes de voltaje;  
\*\*\*\*\*m-GluR1: Receptor metabotrópico de glutamato subtipo 1  
^ VGKC: Canales de potasio dependientes de voltaje; ^^NMDR: receptor de N-metil D-aspartato; ^^^AMPA: receptor del ácido α-amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolepropionico; ^^^^^GABA<sub>r</sub>: receptor de ácido gamma-aminobutírico

- **Opsoclono:** sacudidas multidireccionales involuntarios consecutivos sin un intervalo intersacudida
- **Ataxia** (coordinación muscular alterada)
- **Mioclónicas:** sacudidas breves similares <100 ms
- **Corea:** movimientos irregulares más lentos que el mioclono, de forma caótica patrón
- **Discinesia:** movimiento anormal e involuntario que muestra características que pueden superponerse con corea y también distonía
- **Distonía** : contracción muscular sostenida o intermitente que causa movimientos o posturas anormales
- **Temblo**r (movimiento rítmico, oscilatorio, debido a la activación de músculos agonistas y antagonistas)
- **Parkinsonismo:** rigidez asociada con bradicinesia, temblor o inestabilidad postural.
  
- Otras: **neuromiotonía** (incapacidad para relajar el músculo voluntario después de un esfuerzo vigoroso), **mioquimia** (contracciones fasciculares espontáneas y finas de uno o pocos músculos) y **fasciculaciones** (contracciones musculares que implican la contracción simultánea de grupos contiguos de fibras musculares).
  
- Describimos las características clínicas de las PMD y el tipo de tumores más comúnmente encontrados en asociación.



**Fig. 1.** Flow-chart of the diagnostic-therapeutic algorithm proposed for paraneoplastic movement disorders (PMDs). Once secondary causes have been ruled out, clinicians should consider, according to the clinical presentation: 'classic' paraneoplastic syndromes and other conditions associated with onconeural antibodies, autoimmune encephalitides and other conditions associated with neuronal surface antibodies, and finally other immune disorders. The goal is the diagnosis and treatment of the underlying tumor when possible, and immunotherapy when necessary. Contemporarily, the examination of possible tumor-associated antibodies is helpful to achieve a correct diagnosis and a possible prognosis. As shown in the lower part of the figure (Grey triangle), the likelihood for a tumor to be the underlying cause of the movement disorder is higher for conditions associated with onconeural antibodies compared to conditions associated with neuronal surface antibodies. CSF, cerebrospinal fluid; MRI, magnetic resonance imaging; Abs, antibodies; OMS, opsoclonus-myoclonus ataxia syndrome; PCD, paraneoplastic cerebellar degeneration; NSA, neuronal surface; NMDA-R, N-methyl-D-aspartate receptor; GAD, glutamic acid decarboxylase; SREAT, steroid responsive encephalopathy associated with autoimmune thyroiditis.

## Trastornos del movimiento paraneoplásico clásico.

### Síndrome de ataxia opsoclónica-mioclónica

El síndrome de ataxia opsoclono-mioclono (OMS) es un síndrome peculiar caracterizado por **opsoclono** acompañado de sacudidas **mioclónicas** en las extremidades o el tronco, **ataxia, temblor y encefalopatía** .

- En los **niños** se asocia con **neuroblastoma** en casi el **50%** de los casos
- En **adultos** : principalmente **infecciosas, tóxicas, metabólicas y, por último, paraneoplásicas.**
  - **Cáncer de pulmón de células pequeñas , cáncer de ovario y cáncer de mama ;** excepcionalmente cáncer gástrico y los linfomas no Hodgkin
- La búsqueda de anticuerpos relacionados con la OMS no ha revelado un biomarcador específico de la enfermedad.
- Asociaciones más significativas:
  - Ac **anti-Ri / ANNA-2** en cáncer de mama
  - Ac **anti-receptor de NSA anti-glicina** en cáncer de pulmón .

## Degeneración cerebelosa paraneoplásica

- Una de las presentaciones más comunes de los tumores en general.
- **SCLC, cánceres de mama y ginecológicos, cáncer de próstata y linfoma de Hodgkin.**
- **Ataxia** de la marcha y las extremidades, **diplopía, disartria y disfagia**, alcanzando una meseta en 6 meses. En algunos casos, la visión borrosa, el nistagmo y el opsoclono.
- RMN normal etapas iniciales y con el tº se hace evidente la atrofia cerebelosa.
- **DD** : ataxias adquiridas que progresan rápidamente: infecciosas, tóxicas y autoinmunes (DM 1, tiroides, - Ac anti GAD) y ataxias rx con la deficit B12.
- AP: Degeneración generalizada de las células de Purkinje, infiltrados inflamatorios .
  
- **Anticuerpos onconeurales**
  - Los anticuerpos **anti-Yo** los más f: **cánceres ginecológicos o de mama**, seguidos de G-I y de próstata.
  - Los anticuerpos **anti-Tr** : **linfoma de Hodgkin** .
- **Ac NSA**: 40% de los pacientes con **SCLC** . Otros: Ac contra los canales de Ca dependientes de voltaje (síndrome miasténico de Lambert-Eaton), 20% de los anticuerpos anti-Hu / ANNA-1 .
  
- El grupo más grande de pacientes con degeneración cerebelosa paraneoplásica sin anticuerpos identificables comprende los afectados por el **cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP)** seguido de cánceres glossofaríngeos y LLC.

**Table 1**

'Classic' paraneoplastic movement disorders, with the different underlying tumors, and antibodies typically found in association.

Paraneoplastic movement disorders	Neoplastic disease	Antibody
Opsoclonus-myoclonus ataxia syndrome	Breast cancer	Anti-Ri/ANNA 2 [16,17]; anti-glycine receptor [16].
	Lung cancer	Anti-glycine receptor [16]; anti-HNK-1 [16]; anti-kinesins [18]; anti-Zic2, anti-Zic4 [16,18]; anti-Ma2 [16]; anti-Hu/ANNA-1 [17]; anti-amphiphysin [17]; anti-GAD [19].
	Neuroblastoma	Anti-protein phosphatase-1 [18]; anti-Hu/ANNA-1 [18,20]; Anti-neuroblastoma and cerebellar structures [20].
	*Ovarian teratoma	*Anti-NMDA-R [16].
	**Testicular seminoma	**Anti-glycine receptor [16].
Paraneoplastic cerebellar degeneration	Gastric cancer	Anti-Ma2 [16].
	Pyriform sinus cancer	Anti-GAD [21].
	Breast cancer, gynecologic cancer, prostate cancer, upper gastrointestinal cancer	Anti-Yo [22-26].
	Hodgkin's Lymphoma	Anti-Tr [27].
	SCLC	Anti-VGCC [28-30]; anti-Hu/ANNA-1 [28-30]; anti-PCA2 [14]; anti-SOX-1 [29]; anti-CRMP-5 [31]; anti-ANNA-3 [32].
	NSCLC	Anti-Yo [33].
	Head and neck cancer	Anti-VGCC [34].

Onconeural antibodies: anti-Hu/ANNA-1, anti-Yo, anti-Ri/ANNA-2, ANNA-3, anti-CRMP-5, anti-amphiphysin, anti-GAD, anti-Ma2, anti-Tr, PCA2, SOX-1, and anti-Zic2/4. Neuronal surface antibodies: anti-NMDA-R, anti-glycine receptor, anti-LGI1, anti-HNK-1, anti-VGCC, anti-kinesins, anti-neuroblastoma and cerebellar structures, anti-protein phosphatase-1.

**Table 3**

Main hyperkinetic and hypokinetic paraneoplastic movement disorders, with the different underlying tumors, and antibodies typically found in association.

Paraneoplastic movement disorders	Neoplastic disease	Antibody
Myoclonus	Lung cancer, breast cancer, melanoma	Anti-amphiphysin [3]
Chorea	Lung cancer, thymomas	Anti-CRMP-5 [46]; anti-Hu/ANNA-1 [47,48]; anti-GABA <sub>A</sub> -R, anti-NMDA-R [49].
	Non-Hodgkin lymphoma	Anti-CRMP-5 [46].
	Head and neck cancer	Anti-CRMP-5 [46].
	Ovarian teratoma	Anti-NMDA-R [49].
Dystonia	Breast cancer	Anti-Ri/ANNA-2 [50].
	Ovarian teratoma	Anti-NMDA-R [50].
Paraneoplastic parkinsonism	Testicular cancer	Anti-Ma2 [51].
	Ovarian teratoma	Anti-NMDA-R [49].
Peripheral nerve hyperexcitability	Lung cancer	Anti-CRMP-5 [52].
Stiff person syndrome	Breast cancer, Lung cancer, thymoma	Anti-amphiphysin [3]; anti-glycine receptor [53]; GABA <sub>A</sub> -R [49]; Anti-Ri/ANNA-2 [49].
	Lymphoma	Anti-DPPX [49].

Onconeural antibodies: anti-Hu/ANNA-1, anti-Ri/ANNA-2, anti-CRMP-5, anti-amphiphysin, anti-Ma2. Neuronal surface antibodies: anti-glycine receptor, anti-VGKC.

## **Encefalitis autoinmunes paraneoplásicas y trastornos del movimiento asociados.**

- Encefalitis límbicas: agudo a subagudo, progresión rápida (generalmente <6 semanas), déficit de memoria y cognición, y diferentes trastornos del movimiento
- Expresión de afecciones infecciosas, trastornos autoinmunes o paraneoplásicos.

## **Encefalitis anti-NMDA-R**

- Predominante en las **mujeres** (4:1), la más común.
- Paraneoplásicas o no ( Herpes simple).
- **Teratoma ovárico** (94%), seguido de teratomas extraováricos (en mujeres), pulmón, mama, testículos (en hombres), timo, páncreas y otros cánceres de ovario.
- Pacientes **> 50 años de edad**.
- **Asiáticos y los afroamericanos** más susceptibles .
- Pródromos: alteraciones del comportamiento, tno de ánimo y psicosis .
  
- **Fase aguda:** síntomas psiquiátricos + severos, fiebre , convulsiones , estatus epiléptico y movimientos hipercinéticos , seguidas de fenómenos hipocinéticos (rigidez / parkinsonismo o catatonia) .
- El curso prolongado (meses) e insidioso con posibles recaídas.
  
- **Ac anti-NMDA-R** generalmente se detectan en **LCR o en el suero**, y seguimiento pco.

**Table 2**

Paraneoplastic autoimmune encephalitides, with the different underlying tumors, and antibodies typically found in association.

Paraneoplastic movement disorders	Neoplastic disease	Antibody
Autoimmune encephalitides	Ovarian teratoma (rare: extra-ovarian teratoma, ovarian cancer)	Anti-NMDA-R [35,36]; anti AMPA-R [37].
	<sup>b</sup> Thymus carcinoma	<sup>b</sup> Anti-NMDA-R [36]
	<sup>c</sup> Thymomas	<sup>c</sup> Anti-LGI1 [35]; anti-CASPR2 [38]; anti-AMPA-R [37]; anti-GABA <sub>A</sub> -R [39,40]; anti-GAD [39]; anti-CRMP-5 [31].
	Testicular cancer	Anti-NMDA-R [36]; Anti-Ma2 [35,41].
	Pancreatic cancer	Anti-NMDA-R [36].
	Lung cancer	Anti-NMDA-R [36]; anti-Ma2 [42]; anti-AMPA-R [37]; anti-GABA <sub>A</sub> -R [39,43]; anti-Hu/ANNA-1 [1]; anti-CRMP-5 [31]; anti-amphiphysin [44].
	Breast cancer	Anti-NMDA-R [36]; anti-Ma2 [45]; anti-AMPA-R [37]; anti-amphiphysin [44].

Onconeural antibodies: anti-Hu/ANNA-1, anti-CRMP-5, anti-amphiphysin, anti-GAD, anti-Ma2. Neuronal surface antibodies: anti-NMDA-R, anti-AMPA-R, anti-GABA<sub>A</sub>-R, anti-CASPR2, anti-LGI1.

## Condiciones hipercinéticas

### Mioclono

- En el contexto de síndromes encefalíticos pero tb de forma aislada en PMD.
- **Ac anti-anfifisina:** afecta el diafragma, la columna vertebral o las extremidades.
- Tumores: **pulmón** ( 60%), **mama** ( 30%) y melanoma ( 5%),
- **Ac anti Ri ANNA-2**

### Chorea

- Causas 1º (enf. de Huntington) hasta la 2º lesiones estructurales (p. Ej., Vasculares, oncológicas, inflamatorias), fármacos ( Neurolépticos) y trastornos metabólicos tóxicos.
- La corea paraneoplásica es una afección rara.
- RM cerebral: hiperintensidad bilateral de núcleos caudados y putamen.
- Ac: **anti-CRMP-5, anti-Hu / ANNA-1, anti-CASPR2 y anti-LGI1**, los dos últimos en origen autoinmune .
- **Anti-CRMP-5** están asociados, con **SCLC en 70% y timoma** en 30% de los casos. Otros tumores son LLC, Hodgkin y también el carcinoma de mama, renal y de próstata .
- Aun así, los autoanticuerpos permanecen sin identificar en > 50% de las coreas paraneoplásicas .

## Distonía y temblor

- La distonía paraneoplásica es típica de encefalitis del TE en el contexto de **anti-Ri / ANNA-2 y se asocia con cáncer de mama** .
- El temblor en condiciones encefalopáticas con Ac anti-LGI1, anti-CASPR2, anti-NMDA-R y anti-dipeptidilpeptidasa (DPPX) (en este último caso, el mioclono y la disautonomía son síntomas característicos) Los anticuerpos antiDPPX se encuentran en los linfomas en <10% de los casos [39].

## Condiciones hipocinéticas

- **Síndromes parkinsonianos paraneoplásicos**
- Poco f, en encefalomiелitis involucrando el TE en casi el 50% de los casos .
- La parálisis de la mirada vertical (~ 60% ), similar a "parálisis supranuclear progresiva"
- La hipocinesia, la rigidez, el blefaroespasma y la disminución de la fluidez verbal también se informan con frecuencia .
- Una disfunción autonómica : hipoventilación e hipertermia, asociada con muecas faciales, contracciones abdominales y distonía.
- Los tumores subyacentes:
  - **Linfoma de células B**
  - **Carcinoma de pulmón asociado con anticuerpos anti-CRMP-5**

## Diagnóstico diferencial y algoritmo de diagnóstico

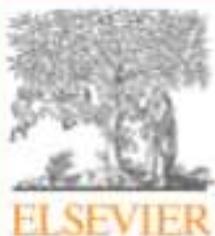
- Detectar trastornos hiper / hipocinético , describir su fenomenología y modalidad de inicio.
- Signos de advertencia: **progresión rápida, síntomas constitucionales o sistémicos.**
- **Neuroimagen**
- **Análisis de LCR:** si patrón inflamatorio (Pleocitosis linfocítica, aumento de pp, índice de IgG elevado y bandas oligoclonales ), descartar infecciones, tumor, ACVA, Fármacos, metabólicas....
- Escenarios diferentes:
  - (a) PMD asociados con Ac onconeurales (PMD "Clásicos" y otras condiciones);
  - (b) PMD asociados con Ac NSA (encefalitis autoinmunes paraneoplásicas y otras afecciones)
  - (c) otros trastornos del movimiento autoinmune no paraneoplásico.
- El **80% de los pacientes : dgco inicial de cáncer en evaluación** inicial.
- La búsqueda de **anticuerpos en suero y LCR:**
  - Si cribado 1º es negativo, repetir a los 3 a 6 meses y luego / 6 meses durante 4 a 5 años (Particularidades un paciente con Ac anti-LGI1 requiere solo un examen único) .
- Inmunoterapia para mejorar los síntomas neurológicos: encefalitis antiNMDA-R es la más común y debe probarse primero.
- **Pruebas serológicas** : Ac anti-LGI1, anti-CASPR-2 y anti-GAD
- **Principalmente LCR:** receptor anti-glicina o anticuerpos anti-NMDA-R
- **DD** síndromes antifosfolípidos, corea post-infecciosa (Corea de Sydenham...) y otras afecciones infecciosas (*Mycoplasma pneumoniae*, varicela...)

## Perspectivas terapéuticas

- **Tto oncológico del tumor subyacente**, cuando se diagnostica, y la administración de medicamentos que actúan sobre el sistema inmune, cuando es necesario.
- Ttos 1ª línea, **esteroides iv**, dosis altas de **Igs iv**, y considerar el **plasmaféresis**
- Ttos 2ª línea: **Azatioprina** y Ciclosporina. Por último,, **Rituximab** (Ac monoclonal frente receptor CD20 de las células B) y **Ciclofosfamida** (un agente alquilante).
- Seguimiento oncológico y neurológico.
  - **Ac onconeurales están fuertemente asociados con un tumor subyacente en comparación con Ac NSA**, siendo predictores de escasa respuesta a la inmunoterapia .
- **Tto sintomático:**
  - Disonías paraneoplásicas se benefician de las inyecciones de toxina
  - Corea paraneoplásica . Ttos que agotan la DA , BZD o el baclofeno, gabapentina, pueden ayudar en el tto de la rigidez.

## Conclusiones

- Los médicos deben ser conscientes de estas afecciones raras pero potencialmente mortales y poder diagnosticarlas y manejarlas correctamente.
- Rápida evaluación diagnóstica-terapéutica basada en imágenes y pruebas de anticuerpos, proponiendo rápidamente inmunoterapias cuando sea necesario.
- Las perspectivas futuras implican
  - Difusión más amplia de kits validados para la detección de anticuerpos patógenos,
  - Redes regionales / nacionales que conectan laboratorios con experiencia , altamente calificados,
  - Ensayos clínicos para probar nuevas drogas.
  - Detección temprana para el éxito terapéutico



Contents lists available at [ScienceDirect](#)

## European Journal of Internal Medicine

journal homepage: [www.elsevier.com/locate/ejim](http://www.elsevier.com/locate/ejim)



### Trigger factors in takotsubo syndrome – A systematic review of case reports

Elin Nyman, Emma Mattsson, Per Tornvall\*

*Department of Clinical Science and Education Södersjukhuset, Karolinska Institutet, Stockholm, Sweden*

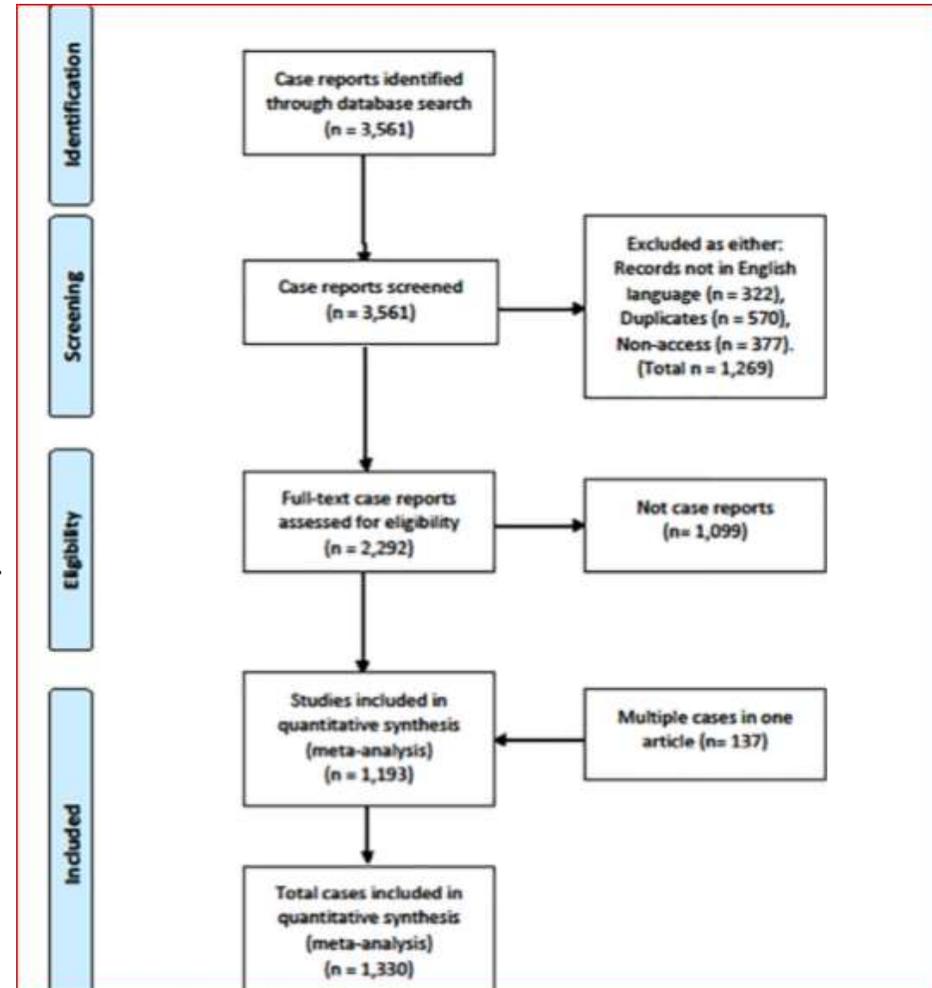


- Descrito por primera vez en 1990 .
- IC aguda en el que el VI se contrae de manera anormal sin una estenosis de la arteria coronaria correspondiente o ruptura de la placa .
- Más frecuente en **mujeres** .
- **Factores desencadenantes** : emocionales o físicos.
- Se desconoce la fisiopatología, pero parece aumentar la actividad simpática.
- Recientemente, Lyon et al. Sugirieron una clasificación del síndrome:
- Takotsubo 1º y 2º. que se basa en si un desencadenante emocional o físico.
- **Takotsubo 1º**: El paciente a menudo tiene comorbilidades, sin embargo, no son la razón inmediata de la activación del sistema nervioso simpático (SNS) .
- **Takotsubo 2º**: ingreso en el hospital por motivo médico, quirúrgico, obstétrico o psiquiátrico . La activación de SNS se deriva de un factor desencadenante físico (enfermedades agudas o intervenciones médicas) .
  - EPOC), asma, enf. SNC (HSA, epilepsia, ACVA) , tnos endocrinos (tirotoxicosis, SIADH , Crisis addisoniana), anemia , fractura, sepsis, neoplasia maligna , causas obstétricas y gastrointestinales .
  - Cirugía , diagnóstico de ecocardiografía de estrés, terapia electroconvulsiva y Fármacos .

- **30%** de los casos **no hay un factor desencadenante conocido**.
- Variación entre diferentes grupos demográficos
- Las mujeres tienden a tener un desencadenante emocional .
- **Patel y col.:** las mujeres jóvenes tienen con mayor frecuencia un factor desencadenante físico en comparación con las mujeres > 50 años.
  
- Pocos estudios y revisiones sistemáticas sobre el tema, pero una gran cantidad de informes de casos accesibles en la literatura científica.
  
- **Objetivo de este estudio:**
  - Identificar los factores desencadenantes y comparar los factores desencadenantes entre mujeres y hombres y entre mujeres  $\leq 50$  años y > 50 años de edad, realizando una revisión sistemática de los informes de casos.

## Materiales y métodos

- *Revisión sistemática* de informes de casos.
- PubMed y Web of Science.
- El criterio de inclusión: informe de casos con pacientes diagnosticados **desde julio de 2000 hasta marzo de 2018**.
- 1330 informes de casos en el análisis final
- Factor desencadenante, el sexo, tabaquismo, AF de takotsubo, de enfermedad coronaria (CAD) y comorbilidad con HTA, DL, DM, asma, EPOC, AR, hipotiroidismo y trastorno psiquiátrico.
- La población se dividió en subgrupos: mujeres / hombres y mujeres >/< 50 años de edad.



**Table 1**  
Search strategy for takotsubo case reports.

Database: Web of Science	Search words (MeSH-terms and free text)	Limitations (Filter, Limits, Refine)	Hits
Date: 02-04-2018			
#1	((takotsubo* OR tako-tsubo OR TCM OR "apical ballooning*" or "tako tsubo")) AND (case*)	–	2017
Database: PubMed	Search words (MeSH-terms and free text)	Limitations (Filter, Limits, Refine)	Hits
Date: 02-04-2018			
#1	Takotsubo [MeSH]	Case reports	1544

## Definiciones de categorías y otros datos.

- Los factores desencadenantes se clasificaron manualmente en diferentes subgrupos.
- Estrés si factor desencadenante previo dentro de las 12 h del evento takotsubo . De lo contrario categoría "Sin estrés / Desconocido".
- Los factores desencadenantes: estrés "emocional" (vida personal y laboral) y "físico" (enfermedades, procedimientos y p. diagnósticas).
- **Los factores desencadenantes emocionales:**
  - "Duelo / Pérdida" : muerte de alguien o aniversario.
  - "Pánico / Miedo / Ansiedad" : evento traumático que provocó ansiedad (caerse al aire libre y temer morir congelado).
  - El "conflicto interpersonal" : relación estresante, evento acumulativo.
  - "Ira / Frustración" si hubo un estallido repentino de ira y frustración.
  - "Problemas financieros / laborales" problemas de dinero o un evento en el trabajo.
  - "Otros".
- **Factores desencadenantes físicos:**
  - "Enfermedad":
    - "Insuficiencia respiratoria aguda"
    - "Afecciones del SNC"
    - "Malignidad"
    - "Infección" sepsis y peritonitis
  - "Procedimiento médico" que se definió como síndrome de takotsubo en asociación con tratamientos y pruebas de diagnóstico.

- Las descripciones son de acuerdo con Sharkey et al. y Templin et al.
- **Categorías adicionales :**
- La categoría "Otro" por Sharkey et al. :
- **Grupo "Físico":**
  - ❑ "**Condición cardíaca**" ICC aguda.
  - ❑ "**Alteración hormonal**", enf. del esteroides
  - ❑ "**Enfermedades obstétricas**", aborto espontáneo y trabajo de parto,
  - ❑ "**Enfermedades gastrointestinales**" colecistitis aguda y diarrea severa
  - ❑ "**Enfermedad psiquiátrica**" delirio,
  - ❑ "**Otro físico**", "**Terapia electroconvulsiva**", "**Ecocardiografía de estrés**", "**Otras intervenciones**" y "**Otras drogas / sustancias**".
- **El grupo "Post-quirúrgico / fractura"** se dividió en "**Cirugía**" y "**Post-fractura**" (fracturas ortopédicas).

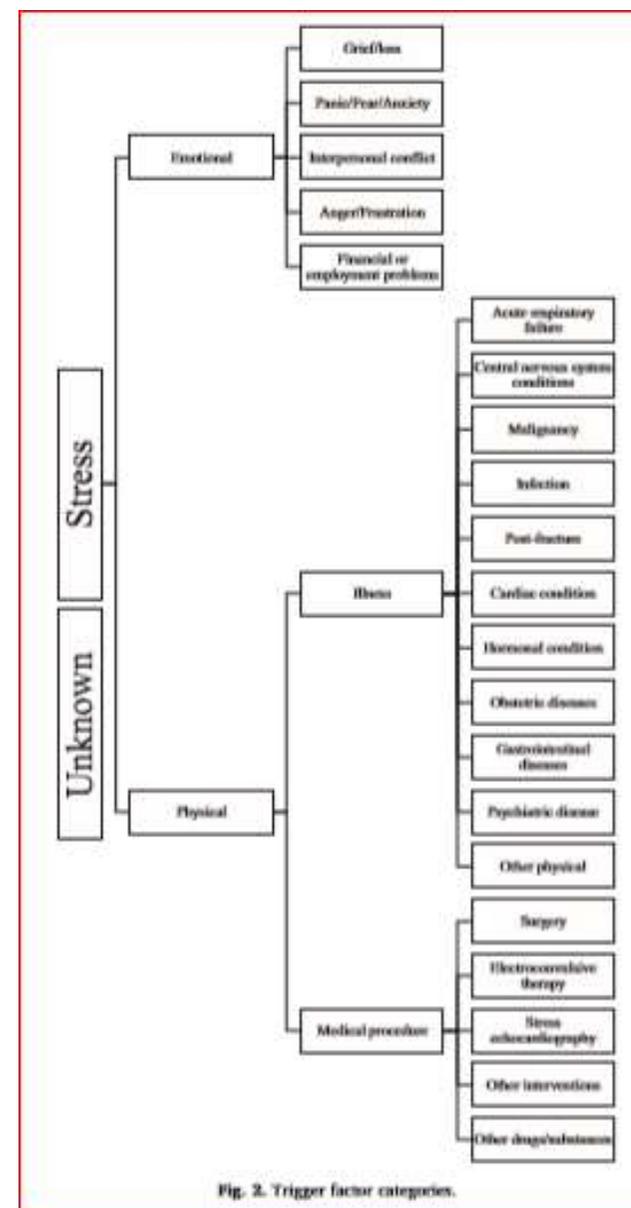


Fig. 2. Trigger factor categories.

**Table 2**

Patient characteristics of all available takotsubo patients from case reports year 2000 to March 2018.

Patient characteristics	Takotsubo patients (n = 1330)
	Number (%)
Age	60 (SD 18.3)
Female	1121 (84.6%)
Female ≤ 50 years of age	262 (19.7%)
Female > 50 years of age	859 (64.6%)
Male	204 (15.4%)
Smoker	81 (6.1%)
Earlier smoker	118 (8.9%)
Heritability takotsubo syndrome	1 (0.1%)
Heritability coronary artery disease	42 (3.2%)
Co-morbidities	
Hypertension	377 (28.3%)
Hyperlipedemia	153 (11.5%)
Diabetes Mellitus	87 (6.5%)
Asthma	42 (3.2%)
Chronic obstructive pulmonary disease	47 (3.5%)
Reumatism	19 (1.4%)
Hypothyroidism	48 (3.6%)
Psychiatric disorder	124 (9.3%)

Abbreviations: n = number of participants, SD = standard deviation.

## Estadística

Las variables categóricas se describieron en frecuencias y porcentajes, edad con media y DE.

- Chi2 se usó para comparar mujeres con hombres y también mujeres  $\leq 50$  años de edad con mujeres  $> 50$  años de edad con respecto a la diferencia en los factores desencadenantes, debido a la naturaleza categórica de los datos recopilados.
- Todas las comparaciones se realizaron en el programa estadístico SPSS (IBM) versión 23. Se consideró significativo un nivel de significación de dos colas de  $< 0.05$ .

## Resultados

- La **edad media**: 60 años. **Mujeres 85%** de los pacientes,  **$> 50$  años** representaban 2/3 de los pacientes
- **Factor desencadenante**: presente en el 83,6% de los casos.
- **Factores físicos** más frecuentes que emocionales.
  - La **enfermedad** fue más frecuente que procedimientos médicos.
  - Las "enfermedades del **SNC**" y "**otras condiciones físicas**" fueron las enfermedades más frecuentes.
  - "Otras **drogas / sustancias**" y "**cirugía**" fueron los procedimientos médicos más frecuentes.
- **Factores emocionales** más comunes: "Pánico / Miedo / Ansiedad" y "Dolor / Pérdida".
- "Otro físico" incluido, por ejemplo, desequilibrios electrolíticos, trastornos musculoesqueléticos, trastornos hematológicos y traumatismos.
- Las drogas más comunes mencionadas fueron Qt, adrenalina y drogas callejeras.
- Los hombres mayor frecuencia de factor desencadenante físico.
- Mujeres  $\leq 50$  años mayor frecuencia de factor desencadenante .Factor físico más frecuente que en mayores.

**Table 3**

Patient trigger factors of all available takotsubo patients in case reports year 2000 to March 2018.

Trigger factors	Takotsubo patients (n = 1330)	
	Number (%) <sup>a</sup>	
No stress/Unknown	218 (16.4%)	
Stress	1112 (83.6%)	
Emotional	364 (32.7%)	
Grief/Loss	84 (23.1%)	
Panic/Fear/Anxiety	115 (31.6%)	
Interpersonal conflict	18 (4.9%)	
Anger/Frustration	60 (16.5%)	
Financial/Employment problems	19 (5.2%)	
Other/Unspecified	68 (18.7%)	
Physical	748 (67.3%)	
Illness	449 (60.0%)	
Acute respiratory failure	36 (8.0%)	
Central nervous system conditions	100 (22.3%)	
Malignancy	7 (1.6%)	
Infection	55 (12.2%)	
Post-fracture	8 (1.8%)	
Cardiac condition	25 (5.6%)	
Hormonal condition	64 (14.3%)	
Obstetric condition	26 (5.8%)	
Gastrointestinal disease	24 (5.3%)	
Psychiatric disease	14 (3.1%)	
Other physical	90 (20.0%)	
Medical procedures	299 (40.0%)	
Surgery	115 (38.5%)	
Electroconvulsive therapy	9 (3.0%)	
Stress echocardiography	17 (5.7%)	
Other interventions	41 (13.7%)	
Other drugs/substances	117 (39.1%)	

Abbreviations: n = number of participants.

**Table 4**

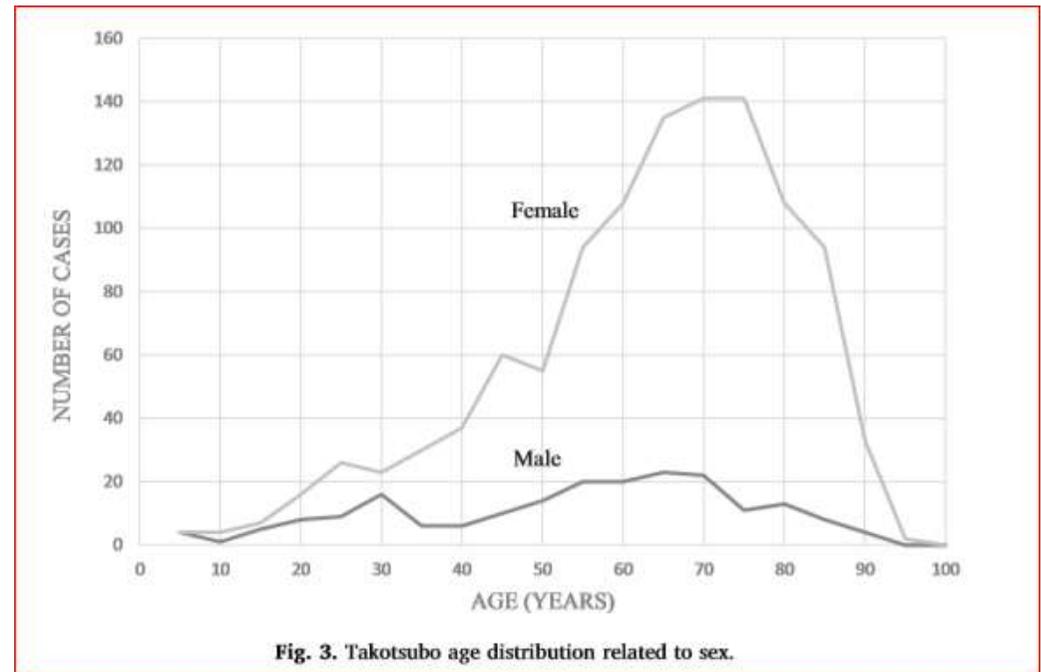
Trigger factors of takotsubo patients from case reports with sex comparison.

	Female number (%) <sup>a</sup>	Male number (%) <sup>a</sup>	p-Value <sup>b,c</sup>
Age	61 (SD 17.5)	52 (SD 20.8)	
Trigger factors			
No stress/Unknown	203 (18.1%)	15 (7.4%)	< .001
Stress	918 (81.9%)	189 (92.6%)	< .001
Emotional	335 (36.5%)	27 (14.3%)	< .001
Grief/Loss	78 (23.3%)	6 (22.2%)	n.s.
Panic/Fear/Anxiety	104 (31.0%)	10 (37.0%)	n.s.
Interpersonal conflict	18 (5.4%)	–	n.s.
Anger/Frustration	55 (16.4%)	5 (18.5%)	n.s.
Financial/Employment problems	17 (5.1%)	2 (7.4%)	n.s.
Other/Unspecified	63 (18.8%)	4 (14.8%)	n.s.
Physical	583 (63.5%)	162 (85.7%)	< .001
Illness	352 (60.4%)	94 (58.0%)	n.s.
Acute respiratory failure	31 (8.8%)	5 (5.3%)	n.s.
Central nervous system conditions	76 (21.6%)	22 (23.4%)	n.s.
Malignancy	6 (1.7%)	1 (1.1%)	n.s.
Infection	39 (11.1%)	16 (17.0%)	n.s.
Post-fracture	6 (1.7%)	2 (2.1%)	n.s.
Cardiac condition	22 (6.3%)	3 (3.2%)	n.s.
Hormonal condition	45 (12.8%)	18 (19.1%)	n.s.
Obstetric condition	26 (7.4%)	–	n.s.
Gastrointestinal disease	21 (6.0%)	3 (3.2%)	n.s.
Psychiatric disease	13 (3.7%)	1 (1.1%)	n.s.
Other physical	67 (19.0%)	23 (24.5%)	n.s.
Medical procedures	231 (39.6%)	68 (42.0%)	n.s.
Surgery	90 (39.0%)	25 (36.8%)	n.s.
Electroconvulsive therapy	7 (3.0%)	2 (2.9%)	n.s.
Stress echocardiography	15 (6.5%)	2 (2.9%)	n.s.
Other interventions	31 (13.4%)	10 (14.7%)	n.s.
Other drugs/substances	88 (38.1%)	29 (42.6%)	n.s.

**Table 5**Trigger factors in female takotsubo patients from case reports with subgrouping of females  $\leq$  and  $>$  50 years of age.

	Females $\leq$ 50 years of age number (%) <sup>a</sup>	Females $>$ 50 years of age number (%) <sup>a</sup>	p-Value <sup>**</sup>
Age	35 (SD 11.4)	69 (SD 9.8)	
Trigger factors			
No stress/Unknown	24 (9.2%)	179 (20.8%)	< .001
Stress	238 (90.8%)	680 (79.2%)	< .001
Emotional	58 (24.4%)	277 (40.7%)	< .01
Grief/Loss	12 (20.7%)	66 (23.8%)	n.s.
Panic/Fear/Anxiety	16 (27.6%)	88 (31.8%)	n.s.
Interpersonal conflict	6 (10.3%)	12 (4.3%)	n.s.
Anger/Frustration	12 (20.7%)	43 (15.5%)	n.s.
Financial/Employment problems	4 (6.9%)	13 (4.7%)	n.s.
Other/Unspecified	8 (13.8%)	55 (19.9%)	n.s.
Physical	180 (75.6%)	403 (59.3%)	< .01
Illness	104 (57.8%)	248 (61.5%)	n.s.
Acute respiratory failure	3 (2.9%)	28 (11.3%)	n.s.
Central nervous system conditions	26 (25.0%)	50 (20.2%)	n.s.
Malignancy	1 (1.0%)	5 (2.0%)	n.s.
Infection	5 (4.8%)	34 (13.7%)	n.s.
Post-fracture	1 (1.0%)	5 (2.0%)	n.s.
Cardiac condition	1 (1.0%)	21 (8.5%)	n.s.
Hormonal condition	15 (14.4%)	30 (12.1%)	n.s.
Obstetric condition	26 (25.0%)	-	< .001
Gastrointestinal disease	4 (3.8%)	17 (6.9%)	n.s.
Psychiatric disease	5 (4.8%)	8 (3.2%)	n.s.
Other physical	17 (16.3%)	50 (20.2%)	n.s.
Medical procedures	76 (42.2%)	155 (38.5%)	n.s.
Surgery	37 (48.7%)	53 (34.2%)	n.s.
Electroconvulsive therapy	1 (1.3%)	6 (3.9%)	n.s.
Stress echocardiography	1 (1.3%)	14 (9.0%)	n.s.
Other interventions	4 (5.2%)	27 (17.4%)	n.s.
Other drugs/substances	33 (43.4%)	55 (35.5%)	n.s.

- Edad media de mujeres 61 años y hombres fue de 52
- Los hombres distribución más uniforme de la prevalencia de takotsubo a lo largo de la vida en comparación con las mujeres.
- La prevalencia fue similar hasta los 30 años, tendencia a la prevalencia femenina. Después de los 50 años, la prevalencia femenina tendió a aumentar rápidamente hasta los 70 años.
- Después de los 75 años, la prevalencia femenina disminuyó rápidamente.



## Discusión

- Factores desencadenantes físicos eran más comunes que emocionales.
- Mujeres de  $\leq 50$  años de edad y los hombres predominio de factores desencadenantes físicos.
- Los factores desencadenantes físicos fue aceptado recientemente .
- Desencadenantes emocionales ( fuerte reacción del SNS):
  - ❑ **El pánico / miedo / ansiedad**
- Desencadenantes físicos:
  - ❑ **Enfermedades: SNC** las más frecuentes, lo que sugiere una fisiopatología neurológica ya que las neuronas del TE inervan el corazón. Mecanismos no están claros
  - ❑ **Procedimientos médicos: Cirugía** . Procedimiento multifactorial
    - ❑ Agarwal et al. . la anestesia general y el 1º postoperatorio parecen ser los más peligrosos.
  - ❑ **Medicamentos:** importancia de la cautela y la conciencia del sdme al administrar fármacos, Qt y Adrenalina.
- Neoplasia maligna: cantidad insignificante de casos , lo que contradice un fenómeno paraneoplásico sugerido por Burgdorf et al. Alta frecuencia de cirugía, Qt y estrés emocional este grupo podría contribuir a la alta prevalencia con neoplasia maligna

- Las **hormonas** influyen en el SNS , pero también en la **vasorreactividad coronaria**.
  - Modelo de rata, después de la ovariectomía, la infusión de estradiol redujo la disfx inducida por el estrés.
  - Menopausa: Pérdida de la supresión mediada por estrógenos de la expresión de  $\beta$ AR en el miocardio y la vasculatura.
  - Más común es una mujer > 50 años de edad con un factor desencadenante emocional.
  - Uso de sistema de puntuación de dgco InterTAK : sexo femenino + desencadenante emocional tiene una S del 89% y E del 91% para diagnostico

- El takotsubo es un diagnóstico diferencial importante para el infarto de miocardio en estos pacientes cuando tienen síntomas cardíacos durante enfermedades y procedimientos médicos.

### **Las limitaciones :**

- No hubo más contacto con los autores de los informes de casos para completar la información.
- Descripciones de los factores desencadenantes emocionales subjetivas.
- Naturaleza retrospectiva
- Sesgo de publicación. Es más probable que se publiquen casos más difíciles.