

Síndromes paraneoplásicos neurológicos

Rocío Mesa Martínez
R1 Neurología



Introducción

- **SPN:** disfunciones del sistema nervioso que aparecen en pacientes portadores de una neoplasia maligna, conocida o no, y que no es secundaria a invasión metastásica, infecciones oportunistas, lesiones por radioterapia o quimioterapia, alteraciones metabólicas, nutricionales o vasculares.
- Grupo heterogéneo de síndromes que pueden afectar a cualquier parte del SNC, SNP, unión neuromuscular y músculo. Pueden afectar múltiples áreas del mismo paciente.
- Más discapacidad que la propia neoplasia.

Clasificación de los SPN según la topografía de la lesión	
Encéfalo y pares craneales	Encefalitis límbica Encefalitis del tronco Degeneración cerebelosa Opsoclonus mioclonus Retinopatía asociada al cáncer Neuritis óptica Corea Parkinsonismo
Médula espinal	Mielopatía necrosante Mielitis inflamatoria Enfermedad de motoneurona Neuropatía motora subaguda Síndrome de la persona rígida
Ganglio de la raíz dorsal	Neuropatía sensitiva
Nervios periféricos	Neuropatía autonómica Neuropatía aguda sensitivomotora Neuropatía crónica sensitivomotora Neuropatía vasculítica Neuromiotonía
Unión neuromuscular	Síndrome miasténico de Eaton-Lambert Miastenia gravis
Músculo	Polimiositis/dermatomiositis Miopatía necrosante Miotonía

Clasificación de los SPN

Localización	Clásicos	No clásicos
SNC	• Encefalomielitis. • Degeneración cerebelosa subaguda. • Opsoclono-mioclono. • Encefalitis límbica.	• Encefalitis de tronco. • Mielopatía necrotizante. • Neuritis óptica. • Retinopatía asociada a cáncer. • Mielitis. • Síndrome de motoneurona. • Síndrome de la persona rígida.
SNP	• Neuropatía sensitiva subaguda. • Neuropatía autonómica (seudoobstrucción gastrointestinal crónica).	• Pandisautonomía aguda. • Síndrome de Guillains-Barré. • Neuropatía sensitiva y/o motora subaguda/crónica. • Neuropatía asociada a paraproteinemia. • Neuropatía asociada a vasculitis. • Plexopatía braquial.
Unión neuromuscular	• Síndrome de Eaton-Lambert. • Dermatomiositis.	• Miastenia gravis. • Neuromiotonía adquirida. • Miopatía necrotizante aguda.

Introducción

Instauración

Aguda o subaguda.
Progresan en
semanas/meses hasta
estabilización.

Importancia

No radica en su
frecuencia, sino en que un
diagnóstico adecuado
puede identificar un tumor
pequeño y curable. Gran
discapacidad. Muerte.

Incidencia

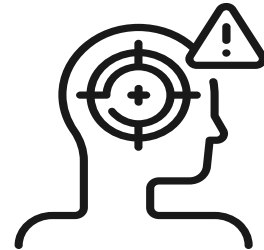
Son síndromes raros con
una escasa incidencia.
Menos del 1% de los
cánceres los producen.

Tratamiento

Tratar el tumor con el que
se relaciona.

Relación temporal

Síndromes neurológicos
suelen aparecer antes de
que el tumor sea evidente.
Tumor diagnosticado →
recidiva.



Diagnóstico

- Varias neoplasias pueden producir el mismo síndrome neurológico. El mismo paciente puede tener más de un síndrome paraneoplásico.
- Datos clínicos: Sd. general, elevación marcadores tumorales.
- LCR: normal o pleocitosis linfocitaria con aumento proteínas y secreción intratecal de Ig con bandas oligoclonales.
- Ac antineuronales: diagnóstico e información sobre naturaleza del tumor. Ausencia no descarta SPN.
- RMN: normal fases iniciales.

Criterios para el diagnóstico de los SPN

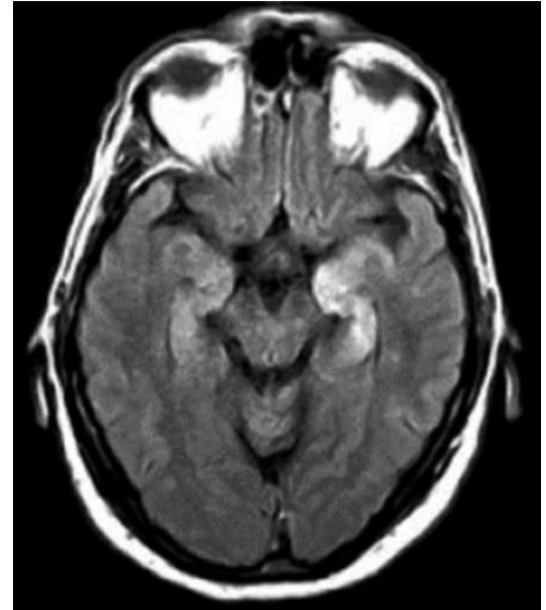
Definido	1. Síndrome clásico + desarrollo de cáncer en los 5 años siguientes.
	2. Síndrome no clásico que se resuelve o mejora con el tratamiento del cáncer (sin tratamiento inmunodepresor).
	3. Síndrome no clásico + anticuerpos (bien caracterizados o no) + desarrollo de cáncer en los 5 años siguientes.
	4. Síndrome (clásico o no) + anticuerpos bien caracterizados, sin cáncer.
Posible	1. Síndrome clásico, sin anticuerpos pero con alto riesgo de tener un tumor.
	2. Síndrome (clásico o no) + anticuerpos potencialmente caracterizados, sin cáncer.
	3. Síndrome no clásico, sin anticuerpos + desarrollo de cáncer en los 2 años siguientes.

Encefalitis límbica

- Signos y síntomas límbicos de evolución subaguda (días-12 semanas) con evidencia estructural y funcional de daño mediotemporal.
- Pérdida neuronal + gliosis + infiltrados linfocitarios periféricos → amígdala, hipocampo, ínsula.
- Incidencia ha aumentado por mejor detección de Ac.
- Diagnóstico y tratamiento precoz mejoran resultados.
- Adultos mediana edad.
- Clínica heterogénea: pérdida severa de memoria reciente asociada a alucinaciones, trastornos conductuales y crisis parciales complejas o generalizadas. Depresión, ansiedad, desorientación y confusión.
- 70% cáncer pulmonar células pequeñas. Cáncer uterino, mamario y enfermedad de Hodgkin.

Encefalitis límbica

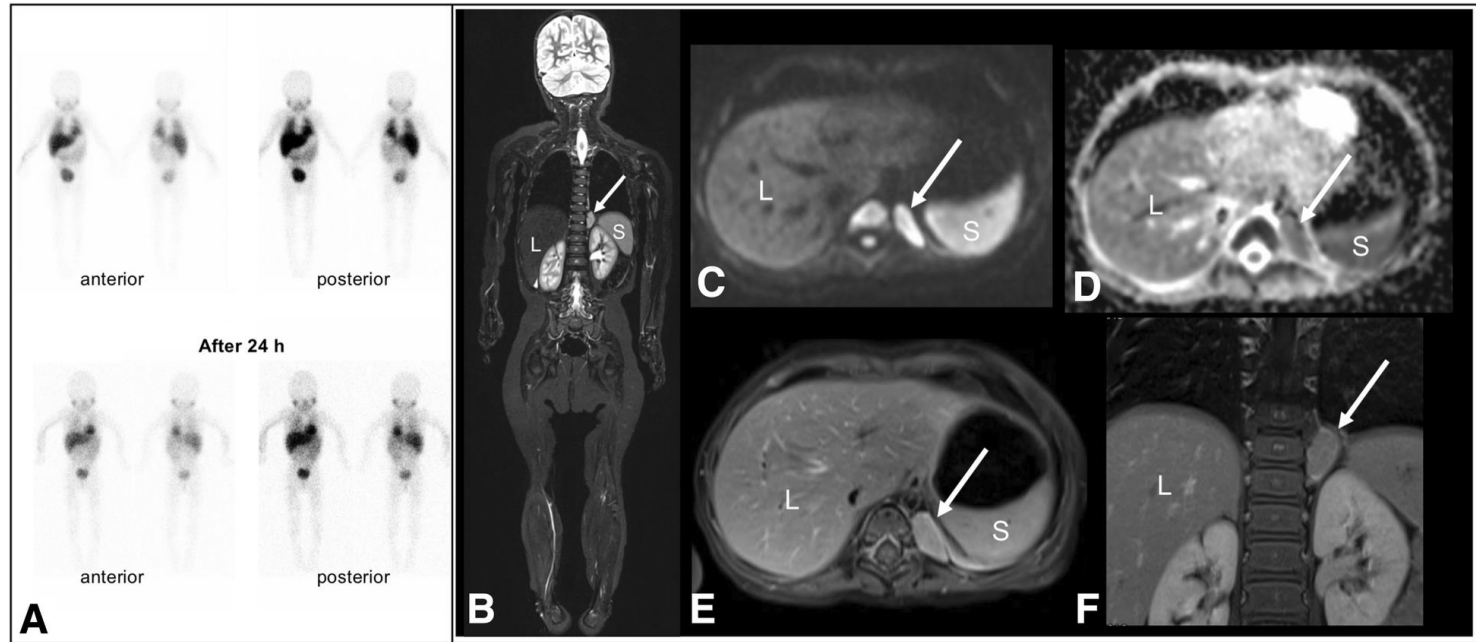
- **EEG:** lentitud difusa $\pm$ espigas temporales.
- **TAC:** normal.
- **RMN:** hiperseñal T2 hipocampo.
- **LCR:** pleocitosis linfocitaria, hiperproteíorraquia, aumento IgG y bandas oligoclonales.
- **PET:** aumento captación estructuras límbicas. Tumor primario.
- Anti-VGKC (71%), anti-HU (ANNA-1) (14%) y anti-Ma2 (71%).
- **Tratamiento:** Tratar proceso subyacente (extirpación). Manejo convulsiones, trastornos movimiento, dolor, alteraciones sueño y autonómicas, trastornos estado ánimo y comportamiento.
 - Esteroides, gammaglobulinas, plasmaféresis, terapias inmunosupresoras y fármacos antiepilépticos.



Opsoclonus-mioclonus

- Muy infrecuente.
 - Trastorno movimiento extraocular caracterizado por sacudidas caóticas involuntarias, conjugadas y en todas direcciones de la mirada + Mioclonías (tronco, extremidades, cabeza, diafragma, laringe, faringe y paladar) + Ataxia.
 - Síntomas neurológicos preceden al diagnóstico del tumor (2/3).
 - Síntomas motores, neurocognitivos y psiquiátricos. Marcadamente debilitantes.
 - Adultos (cáncer de pulmón y mama). Mujeres jóvenes y adolescentes → teratoma ovárico. Neuroblastoma → niños.
 - 50% niños con opsoclono-mioclono → neuroblastoma subyacente.
 - Evolución adultos → encefalopatía, coma y muerte.
 - Pronóstico infancia malo.
-

Opsoclonus-mioclonus



Opsoclonus-mioclonus

- Síndrome mediado inmunológicamente.
 - La importancia del reconocimiento del síndrome radica en que existe tratamiento médico y quirúrgico que podría mejorar pronóstico neurológico y psiquiátrico.
 - **TAC:** normal.
 - **RMN:** señales anormales en tronco.
 - **LCR:** pleocitosis e hiperproteinorraquia leve.
 - **Tratamiento:** múltiples protocolos. Resección tumor + terapia inmunomoduladora e Ig IV. Corticoesteroides e inmunoglobulinas → inmunomodulación sin inmunosupresión y remisión síntomas neurológicos. Ciclofosfamida. Administración crónica inhibidores P-glicoproteína (verapamilo).
-

Neuropatía motora

- Neuropatía motora pura es rara y no está bien caracterizada.
 - Enfermedad de Hodgkin y linfomas. Carcinoma renal, pulmón y timoma.
 - Paresia de motoneurona inferior gradual + atrofia + fasciculaciones sin trastorno sensitivo. Progresa en meses. Mejoría espontánea en meses o años.
 - Sustrato anatómico patológico: degeneración células asta anterior, desmielinización de raíces centrales y atrofia muscular neurogénica.
 - Patogenia desconocida. No marcadores específicos.
 - **Electromiografía:** signos denervación y bloqueos multifocales conducción motora. **Mielografía:** normal.
 - **LCR:** Aumento leve proteínas. Ocasionalmente aumento IgG o bandas oligoclonales.
 - Curso independiente del tumor.
 - No tratamiento efectivo.
-

Neuropatía sensitiva

- Dolor, adormecimiento progresivo cuatro extremidades y cara.
- Inicio asimétrico.
- Más afectada sensibilidad posicional y vibratoria → ataxia sensitiva y pseudoatetosis.
- Reflejos hipoactivos o abolidos.
- Gran discapacidad marcha.
- Lesión anatómica en ganglio raíz dorsal donde se evidencia infiltrado linfocitario y pérdida neuronal, con degeneración secundaria de las raíces posteriores y cordones dorsales de la médula.
- 80% cáncer de pulmón microcítico con anticuerpos anti-Hu.
- Estudios electrofisiológicos: potenciales de acción sensitivos tienen amplitud disminuida o no se obtienen.

Mielopatía necrotizante subaguda

- Poco frecuente. Pérdida rápida neuronas médula espinal. Al inicio, los síntomas afectan al segmento torácico de la médula, con un déficit sensitivo por debajo del nivel afectado, trastorno de esfínteres y pérdida de fuerza en miembros inferiores. Los síntomas progresan rápidamente en días o semanas, pudiendo llegar a tetraplejía, fallo respiratorio y fallecimiento del paciente.
- No anticuerpos onconeuronales específicos descritos.
- Tumores hematológicos (linfomas y leucemias linfoblásticas agudas), mieloma, cáncer de pulmón y ovárico.
- **LCR:** pleocitosis linfocitaria e hiperproteinorraquia.
- Aumento enzimas musculares en suero.
- **Biopsia:** necrosis extensa + mínima o nula inflamación.
- No tratamiento efectivo.
- Casos aislados mejoría con corticoides.

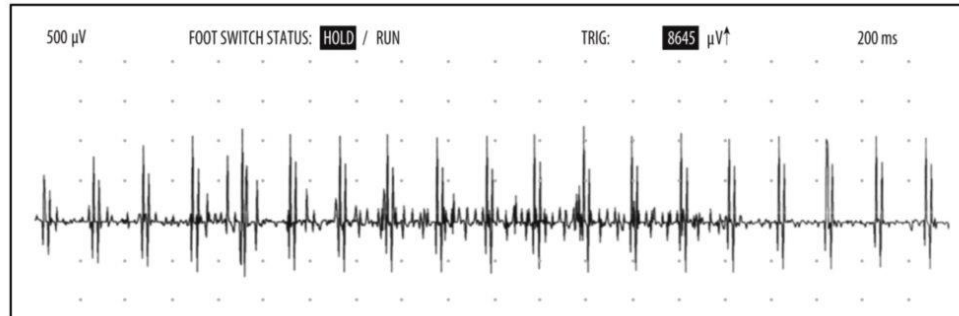


Síndrome de la persona rígida

- Rigidez muscular progresiva (grupos musculares proximales y axiales) + espasmos dolorosos desencadenados por estímulos auditivos, sensitivos o emocionales.
 - Síndrome de la extremidad rígida.
 - Pérdida de la inhibición de receptores de ácido gamma amino butírico (GABA) de las interneuronas a nivel del tronco encefálico y de la médula espinal.
 - Mama, pulmón, colon, timo, linfoma de Hodgkin.
 - Ac anti-anfifisina.
 - **Tratamiento:** tumor subyacente y sintomático.
 - Síntomas mejoran con sueño y anestésicos generales.
 - Corticoides. Fármacos favorecen transmisión gabaérgica (baclofeno, diazepam, valproato sódico, vigabatrina y tiagabina).
 - Mejoría transitoria con Ig IV, plasmaféresis, rituximab.
-

Neuromiotonía

- Dificultad relajación muscular + calambres + debilidad + movimientos espontáneos músculos + aumento sudoración. $\pm$ Insomnio y alucinaciones.
- **Electromiograma:** descargas espontáneas unidades motoras en forma de dobletes, tripletes o descargas múltiples de alta frecuencia que no mejoran con el sueño.
- Anticuerpos anticanales de potasio dependientes del voltaje (suero).
- Timoma o cáncer de pulmón.

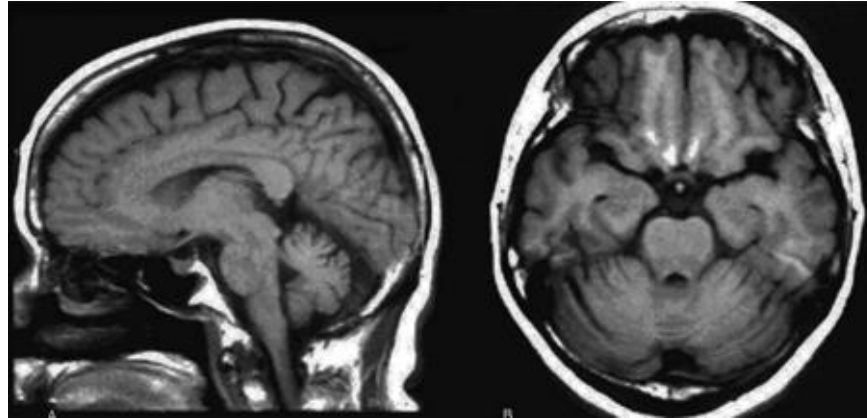


Degeneración cerebelosa paraneoplásica

- Poco frecuente.
 - Cáncer de pulmón microcítico, mama, linfoma de Hodgkin.
 - Mareo, náuseas, vómitos. → Inestabilidad de marcha, diplopía, osciloscopia. → Disfunción cerebelosa grave completa con ataxia truncal y apendicular incapacitantes. + Disartria y disfagia.
 - Curso subagudo, < 12 semanas.
 - Anticuerpos anti-Yo, anti-Tr, anti-Ri, anti-Hu.
 - **AP:** pérdida difusa células Purkinje, adelgazamiento capa molecular y granulosa, degeneración núcleos dentado y olivar y de tractos largos medulares e infiltrado inflamatorio linfocitario.
 - **RMN:** Inicial normal. Raramente captación contraste en las folias cerebelosas. Atrofia cerebelosa global.
 - **LCR:** pleocitosis linfocitaria moderada, elevación moderada proteínas.
-

Degeneración cerebelosa paraneoplásica

- Pronóstico: desfavorable.
- 75-80% discapacidad permanente, a pesar de tratamiento.
- Tratamiento tumor esencial estabilización del cuadro.
- Inmunoterapia no influye pronóstico.



Síndromes visuales paraneoplásicos

- Entidad poco frecuente.
 - Carcinoma microcítico de pulmón. Timoma, ginecológicos, neuroblastoma.
 - Vía visual aferente: retinopatía asociada al cáncer, retinopatía asociada a melanoma o neuropatía óptica paraneoplásica.
 - Vía visual eferente: pupilas tónicas, mistenia gravis, síndrome de Eaton-Lambert o degeneración cerebelosa paraneoplásica.
 - Inicio clínico insidioso.
 - Disminución visión, alteración percepción color, deslumbramiento, fotopsia, escotomas, alteración visión nocturna.
 - Afectación bilateral (simultánea o sucesiva), lenta, progresiva.
 - Conforme avanza → Fondo de ojo: Moteado del epitelio pigmentario de la retina, disminución calibre vascular y palidez del disco óptico.
-

Pupilas tónicas

- Neuropatía autonómica $\pm$ neuropatía sensorial.
- Uni o bilaterales (menos frecuentes).
- Cáncer microcítico de pulmón.



Degeneración retiniana

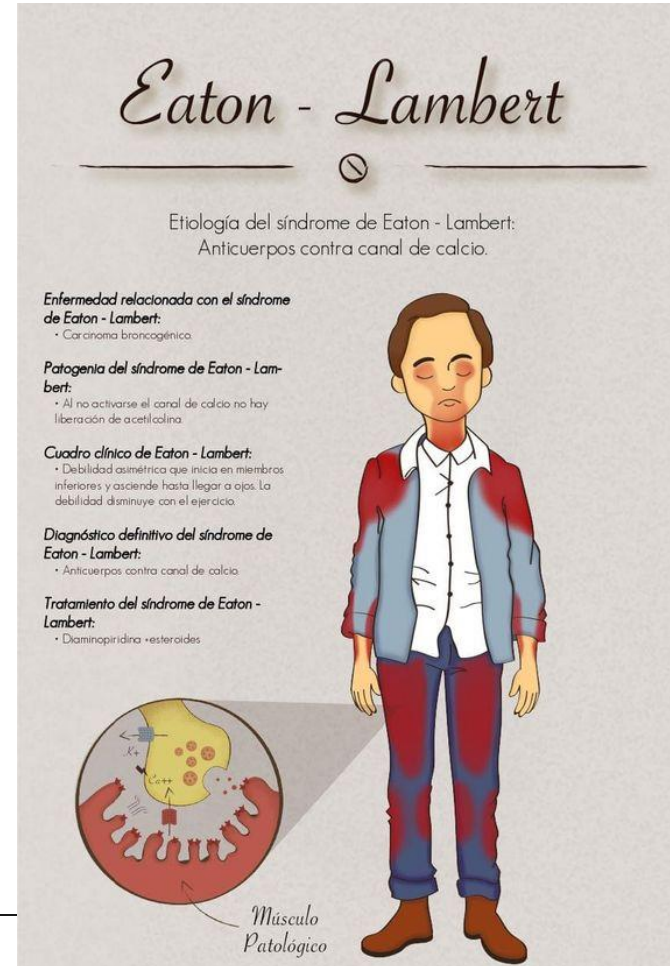
- La retinopatía asociada al cáncer se caracteriza por un deterioro visual adquirido (agudo o subagudo), súbito, progresivo e indoloro, que en ocasiones puede tener una presentación crónica.
 - Bilateral y simétrica. Asimétrica y secuencial. Raramente unilateral.
 - **Potenciales evocados visuales:** normales.
 - **TAC:** normal.
 - **LCR:** normal.
 - **Tratamiento:** dirigido a afección ocular. No hay un tratamiento estandarizado. Difícil manejo, puede progresar pérdida visual aún con tratamiento.
 - Corticoides sistémicos.
 - Inmunosupresores (azatioprina, ciclosporina, micofenolato mofetilo), inmunoglobulinas y plasmaféresis.
 - Anticuerpos monoclonales (alemtuzumab y rituximab) -> no respuesta corticoides ni lgs.
-

Síndrome de Eaton-Lambert

- Raro. Hombres 60 años.
 - 60% asocian neoplasia. Cáncer de pulmón microcítico. Carcinomas de pulmón de células no pequeñas, próstata, timoma, trastornos linfoproliferativos.
 - Puede preceder diagnóstico de cáncer hasta 2 años. Exámenes cada 2-3 meses tras inicio de los síntomas durante dos años.
 - Tríada clínica: debilidad muscular proximal + disfunción autonómica + arreflexia.
 - Inicio gradual e insidioso. Subagudo.
 - Debilidad: de proximal a distal y de caudal a craneal, alcanzando finalmente la región oculobulbar.
 - Disfunción autonómica: xerostomía. Disfunción eréctil, disfunción ortostática, estreñimiento, dificultades miccionales, ojos secos, hiperhidrosis.
-

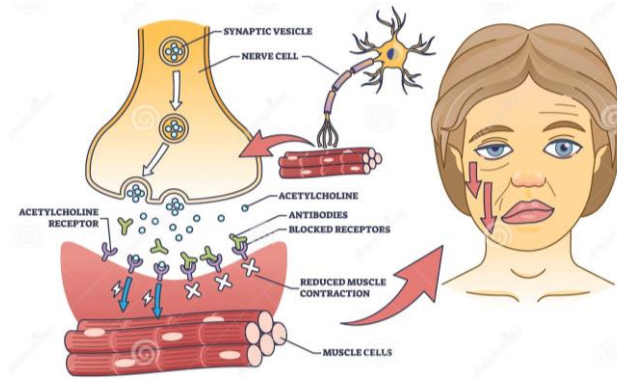
Síndrome de Eaton-Lambert

- Diagnóstico: clínica típica. Confirmación: detección anticuerpos contra canales de calcio dependientes de voltaje.
- **Electromiografía:** disminución componente muscular de los potenciales de acción en reposo + disminución estimulación nerviosa repetitiva a frecuencias bajas (2 a 3 Hz) + incremento respuesta después de 10'' de contracción voluntaria máxima.
- **Tratamiento:** Tratamiento tumor subyacente + sintomático.
 - Tratamiento específico tumor: mejoría o remisión síntomas.
 - Tratamiento sintomático temprano imprescindible para recuperar y mantener fuerza y funcionalidad: piridostigmina, guanidina, 4-aminopiridina, 3,4-diaminopiridina. Igs, plasmaféresis, rituximab. Inmunosupresión oral largo plazo con prednisolona y azatioprina.



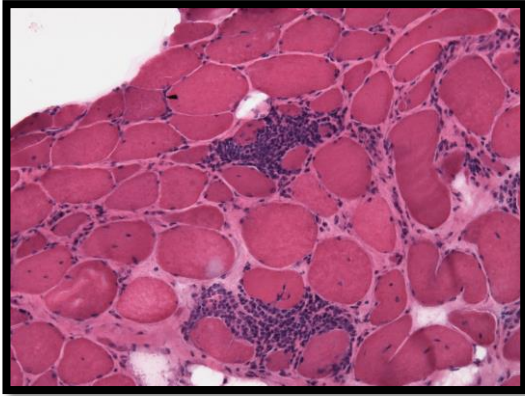
Miastenia gravis

- Autoinmunitaria. Unión neuromuscular.
- Asociación con SPN y timomas.
- 30% MG portadores timoma. 90% presentan Ac sérico contra receptor de acetilcolina post-sináptica (placa motora).
- Debilidad muscular proximal y facial. Ptosis, diplopía, voz nasal, disfagia y disartria. Tras actividad prolongada y recupera tras inactividad.
- **Electromiografía:** fatiga. Respuesta motora disminuye a medida que se aplican estímulos repetidos.
- Evolución independiente resección tumor.
- **Tratamiento médico:** anticolinesterásicos, esteroides o inmunosupresores (rituximab) e inmunoglobulinas. Plasmaféresis (crisis miasténicas).
- **Cirugía** (tímectomía): miastenia gravis generalizada, antes de los 50 años y duración síntomas 3-5 años. Resultados: curación total (36.2%) y disminución síntomas y necesidades tto. farmacológico (52%).



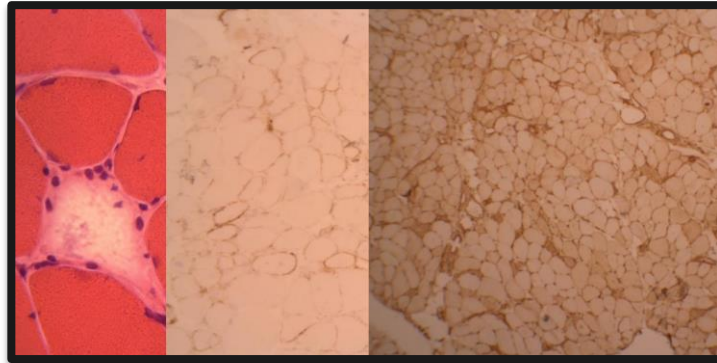
Dermatomiositis y polimiositis

- 9% polimiositis desarrollan neoplasia vs 15–45% de las dermatomiositis.
- Mayor riesgo dos años siguientes al diagnóstico.
- Ca. de mama, pulmón, ovario, estómago y linfoma no Hodgkin.



Miopatía necrotizante aguda

- Trastorno raro.
- Debilidad proximal dolorosa y simétrica rápidamente progresiva → gran incapacidad.
- Elevación CPK marcada.
- Pulmón (células pequeñas), mama y tracto gastrointestinal.



Vasculitis paraneoplásica de nervio periférico

- Presentación clínica similar a mononeuritis múltiple con déficit sensitivo-motor y dolor neuropático asimétrico.
- Biopsia: infiltrado mononuclear en vasos de pequeño tamaño sin necrosis o células malignas.
- Suele preceder cáncer. Microcítico de pulmón, endometrio y linfomas.
- **Tratamiento:** corticoides y ciclofosfamida.



A



B



C

Med Clin (Barc). 2013;141

Bibliografía

- Pascual FH, Monteiro GC, Herán IS, Margarit BP, Izquierdo AY. Síndromes paraneoplásicos del sistema nervioso. Medicine – Programa de Formación Médica Continuada Acreditado. mayo de 2019;12(78):4616–29.
 - Elena Erro-Aguirre M, Maisterra-Santos O, Gallego-Culieré J. Síndromes paraneoplásicos neurológicos. Med Clin (Barc). 22 de octubre de 2005;125(14):543–7.
 - González Trujillo F, Medina YF, Penagos González PJ, Zubieta Vega C, Melo Gómez G. Síndromes paraneoplásicos neurológicos: para entender la respuesta inmune y los anticuerpos paraneoplásicos. Acta Neurológica Colombiana. diciembre de 2011;27(4):237–42.
 - Zoccarato M, Grisold W, Grisold A, Poretto V, Boso F, Giometto B. Paraneoplastic Neuropathies: What's New Since the 2004 Recommended Diagnostic Criteria. Front Neurol. 2021;12:706169.
 - Sun X, Tan J, Sun H, Liu Y, Guan W, Jia J, et al. Anti-SOX1 Antibodies in Paraneoplastic Neurological Syndrome. J Clin Neurol. 2020;16(4):530-46.
 - Devine MF, Kothapalli N, Elkhooly M, Dubey D. Paraneoplastic neurological syndromes: clinical presentations and management. Ther Adv Neurol Disord. 2021;14:1756286420985323.
 - Budhram A, Leung A, Nicolle MW, Burneo JG. Diagnosing autoimmune limbic encephalitis. CMAJ. 2019;191(19):E529-34.
-

Muchas gracias

