

SÍNDROMES NEUROLÓGICOS PARANEOPLÁSICOS

AUTOR: ALEJANDRO TOSCANO DUARDO

RESUMEN

Los síndromes neurológicos paraneoplásicos (SNP) son manifestaciones clínicas asociadas a la presencia de neoplasias y se producen como resultado de una respuesta inmunológica antitumoral. Aunque estos síndromes son poco frecuentes, su incidencia ha ido en aumento debido al desarrollo de nuevos métodos diagnósticos y una mayor comprensión de su fisiopatología. Los SNP pueden afectar múltiples áreas del sistema nervioso, incluyendo el sistema nervioso central, periférico y la unión neuromuscular. Las presentaciones clínicas incluyen encefalomielitis, encefalitis límbica, síndrome cerebeloso de rápida progresión, neuropatía sensitiva, síndrome opsoclono-mioclono y síndrome miasteniforme de Lambert-Eaton, entre otros. El diagnóstico se basa en la evaluación clínica, pruebas de imagen, estudios electrofisiológicos y análisis del líquido cefalorraquídeo, mientras que la detección de anticuerpos neuronales orienta la búsqueda de la neoplasia subyacente. El tratamiento se enfoca en el control del cáncer primario y el uso de inmunoterapia para el manejo de los síntomas neurológicos. A pesar de los avances en el entendimiento de los SNP, la efectividad de las terapias disponibles sigue siendo limitada, especialmente en los casos mediados por linfocitos T citotóxicos.

INTRODUCCIÓN

Los síndromes neurológicos paraneoplásicos (SNP) constituyen un grupo heterogéneo de trastornos clínicos que resultan de una respuesta inmune antitumoral, potencialmente antes de que este sea clínicamente detectable. La presencia de anticuerpos neuronales tanto en suero como en líquido cefalorraquídeo juega un papel crucial en el diagnóstico y tratamiento de estos síndromes. Se describió por primera vez una relación entre neuropatía periférica y cáncer de pulmón a principios del siglo XIX, desde entonces el campo ha experimentado un notable desarrollo. Recientemente, en 2021, se establecieron nuevos criterios para describir fenotipos neurológicos de alto riesgo y estratificar anticuerpos neuronales según su asociación con diferentes neoplasias (1). Es importante destacar que los SNP pueden afectar cualquier componente del sistema nervioso, incluyendo el sistema nervioso central (SNC), la unión neuromuscular y el sistema nervioso periférico.

EPIDEMIOLOGÍA

Aunque los SNP son entidades raras, su incidencia ha mostrado un aumento progresivo debido a los avances en investigaciones y métodos diagnósticos. De acuerdo con un estudio realizado en

Minnesota, la incidencia anual de los SNP es de 0.6 por cada 100,000 personas. Se estima que aproximadamente 1 de cada 10,000 pacientes oncológicos desarrollará alguno de estos síndromes en algún momento durante la evolución de su neoplasia (2).

Los tipos de cáncer más frecuentemente asociados con los SNP son los siguientes:

- Carcinoma pulmonar de células pequeñas (3-5%)
- Timomas (15-20%)
- Neoplasias de células plasmáticas o células B (3-10%)
- Otros como el cáncer de mama (<1%)

FISIOPATOLOGÍA

La fisiopatología de los síndromes paraneoplásicos involucra al menos uno de los siguientes mecanismos: alteración en la secreción de hormonas, factores de crecimiento, anticuerpos, péptidos o citocinas por el tumor primario; e inducción de una respuesta inmunológica cruzada entre el tejido normal y las células tumorales. Los principales mecanismos inmunológicos implicados en los SNP son los anticuerpos IgG y los linfocitos T citotóxicos, cuya acción depende de si el antígeno diana es extracelular o intracelular, respectivamente (3).

Algunos anticuerpos neuronales, que se dirigen a canales iónicos, receptores y proteínas de adhesión en las membranas neuronales, presentan un potencial patogénico significativo. Estos anticuerpos pueden activar al sistema de complemento, inducir citotoxicidad mediada por células dependientes de anticuerpos, modular el antígeno o interrumpir funciones neuronales.

La mayoría de los SNP están mediados por mecanismos inmunológicos, principalmente por la presencia de anticuerpos antineuronales activados en respuesta a proteínas neuronales expresadas en el tumor. Estos anticuerpos se clasifican según el riesgo asociado con el desarrollo de cáncer en los siguientes grupos:

- Riesgo alto (>70%): Anti-anfifisina, anti-CV2, anti-Hu, anti-Ma2, anti-Ri, anti-Yo, anti-PCA-2, entre otros.
- Riesgo intermedio (30-70%): anti-AMPAr, anti-mGluR5, anti-NMDAr, anti-GRAFI, entre otros.
- Riesgo bajo (<30%): anti-AchR, anti-neurocondrina, anti-mGluR1, anti-GFAP, anti-MuSK, entre otros.

Asimismo, dentro de los criterios neurológicos paraneoplásicos, se han definido fenotipos de alto riesgo que sugieren la presencia de un SNP, tales como encefalomiелitis, encefalitis límbica, síndrome cerebeloso rápidamente progresivo, neuropatía sensitiva, síndrome opsoclono-mioclono y síndrome miasteniforme de Lambert-Eaton.

ENCEFALOMIELITIS

La encefalomiелitis se caracteriza por una afectación multifocal del SNC, que puede incluir alteraciones cognitivas, motoras y mielopatías, y con frecuencia se acompaña de compromiso del sistema nervioso periférico. Los anticuerpos más comúnmente asociados con esta patología son anti-Hu, PCA-2 y anti-CV2. La mayoría de estos anticuerpos están relacionados con cáncer de pulmón de células pequeñas y tumores neuroendocrinos.

ENCEFALITIS LÍMBICA

Los pacientes con encefalitis límbica suelen presentar deterioro significativo de la memoria de trabajo, convulsiones y alteraciones psiquiátricas, lo cual indica el compromiso del sistema límbico. Estos síntomas suelen acompañarse de cambios estructurales en el lóbulo temporal mesial, observables mediante resonancia magnética en secuencias FLAIR. Sin embargo, no todos los casos de encefalitis límbica están relacionados con un síndrome paraneoplásico. Entre los anticuerpos relacionados a este síndrome se destacan anti-Hu y anti- Ma2 (4).

SÍNDROME CEREBELOSO RÁPIDAMENTE PROGRESIVO

El síndrome cerebeloso de rápida progresión es un cuadro paraneoplásico característico, en el que los pacientes experimentan una rápida aparición de síntomas cerebelosos. Estos incluyen alteraciones en la movilidad ocular, disartria atáxica y ataxia tanto troncal como apendicular. La atrofia cerebelosa de rápida evolución se asocia con enfermedades paraneoplásicas de alto riesgo, particularmente aquellas mediadas por células T citotóxicas. El anticuerpo onconeuronal más asociado con este síndrome es el anti-Yo, estrechamente ligado a adenocarcinomas müllerianos (5). Asimismo, puede encontrarse un síndrome cerebeloso puro en pacientes con linfoma de Hodgkin.

SÍNDROME OPSOCLONO-MIOCLONO

El síndrome opsoclono-mioclono, aunque poco frecuente, se caracteriza por la presencia de movimientos sacádicos involuntarios multidireccionales, sin pausas intersacádicas (opsoclono), y mioclonías que

afectan cabeza, tronco y extremidades. En algunos casos, puede acompañarse de encefalopatía y ataxia. En adultos, se asocia principalmente con anticuerpos anti-Ri, relacionados con cáncer de mama o carcinoma de células pequeñas (6). En pacientes jóvenes, el neuroblastoma es la principal causa de este síndrome, mientras que en la población pediátrica los teratomas son la neoplasia más comúnmente asociada. Cabe destacar que, en niños, este síndrome raramente se relaciona con la presencia de anticuerpos.

NEUROPATÍA SENSITIVA

La neuropatía sensitiva se manifiesta como una pérdida sensitiva grave y ataxia sensorial, con poca o ninguna afectación de los nervios motores. En casos paraneoplásicos, se encuentran con frecuencia anticuerpos anti-Hu, los cuales están asociados con carcinoma de células pequeñas. Otros anticuerpos relacionados con este síndrome incluyen anti-DACH1 (asociado con carcinoma de células pequeñas y tumores neuroendocrino), anti-anfifisina (cáncer de mama y carcinoma de células pequeñas) y anti-CV2 (timoma y carcinoma de células pequeñas).

SÍNDROME MIASTENIFORME DE LAMBERT-EATON

Este síndrome se caracteriza por debilidad muscular proximal progresiva, que afecta principalmente extremidades superiores e inferiores, pudiendo progresar hasta comprometer musculatura bulbar u ocular. Asimismo, puede asociarse con disfunción autonómica, manifestándose como xerostomía, disfunción eréctil o

constipación. Los anticuerpos anti- VGCC están presentes en más del 90% de los pacientes con este síndrome, y la presencia de anti-SOX1 incrementa la probabilidad de una neoplasia maligna asociada. Es importante destacar que los síntomas pueden mejorar con el ejercicio.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de los SNP es principalmente clínico, aunque es posible apoyarse de pruebas adicionales para confirmar la sospecha. Ante la sospecha de afectación del SNC, la resonancia magnética es el estudio de imagen de elección, ya que puede aportar datos relevantes tanto para el diagnóstico como para descartar etiologías alternativas, como metástasis cerebrales. La presencia de hiperintensidades en el lóbulo temporal, con o sin reforzamiento en secuencias FLAIR, es altamente sugestiva de encefalitis límbica. Si las anormalidades se localizan en el diencéfalo, se debe considerar la presencia de anticuerpos anti-Ma2. Por otro lado, en pacientes con anti-CV2, se encuentran comúnmente hiperintensidades en T2 en los núcleos de la base. Cabe mencionar que en casos de encefalitis paraneoplásica o desórdenes del movimiento, las alteraciones en la resonancia magnética son poco frecuentes (2).

Además de los estudios de imagen, las pruebas electrofisiológicas son de utilidad diagnóstica. El electroencefalograma resulta relevante en casos de encefalitis paraneoplásica con sospecha de convulsiones o estatus epiléptico. Por otro lado, la electromiografía es fundamental para la evaluación del compromiso del sistema nervioso periférico, como ocurre en la neuropatía sensitiva.

El análisis del líquido cefalorraquídeo (LCR) es fundamental en todo paciente con sospecha de SNP. La presencia de leucocitosis o bandas oligoclonales sugiere una etiología autoinmune. Sin embargo, la pleocitosis podría ser un indicador de afectación meníngea secundaria a una neoplasia maligna.

La detección de anticuerpos neuronales en suero y LCR es un elemento clave en el diagnóstico y guía la búsqueda de neoplasias subyacentes. En casos de presentaciones que afectan SNC, es necesario realizar pruebas tanto en suero como en LCR debido a su alta sensibilidad. Los ensayos de inmunofluorescencia indirecta con tejido de ratón o primate, siguen siendo el gold standard para la detección de múltiples anticuerpos neuronales.

DETECCIÓN DE CÁNCER

En pacientes con sospecha de un SNP debe realizarse un cribado exhaustivo para la detección de cáncer. Se recomienda incluir tomografía axial computarizada (TAC) de tórax, abdomen y pelvis, así como ultrasonido testicular en hombres y mastografía en mujeres. Si estas pruebas resultan negativas, pero la sospecha clínica es alta o se detectan anticuerpos de alto riesgo, se debe realizar una tomografía FDG-PET, debido a su mayor sensibilidad para detectar neoplasias.

En mujeres jóvenes con encefalitis por anticuerpos contra el receptor NMDA, se recomienda realizar ultrasonido endovaginal o resonancia magnética abdominopélvica para descartar la presencia de teratomas ováricos.

En pacientes que presenten anticuerpos de riesgo intermedio o bajo, un único cribado de para la detección de cáncer es suficiente en el momento del diagnóstico. Sin embargo, en aquellos con fenotipos de alto riesgo, se sugiere repetir el cribado si el cáncer no es clínicamente evidente al momento del diagnóstico. Siguiendo los criterios establecidos en 2021 se sugiere realizar un cribado cada 4 a 6 meses durante 2 años. En caso de que se detecte una neoplasia subyacente no esperada, debe considerarse la posibilidad de una segunda neoplasia.

TRATAMIENTO

El enfoque terapéutico consiste en dos pilares: el tratamiento de la neoplasia subyacente y la inmunoterapia dirigida al síndrome paraneoplásico. No se recomienda el uso de inhibidores de puntos de control inmunitario como parte de la inmunoterapia, ya que estos pueden exacerbar los síntomas del SNP.

El tratamiento de primera línea consiste en la administración de altas dosis de corticosteroides, plasmaféresis e inmunoglobulina IV (1). Estas intervenciones deben iniciarse de forma temprana, antes de la confirmación de los resultados de los anticuerpos y durante la fase de búsqueda de la neoplasia. Los tratamientos de segunda línea incluyen ciclofosfamida y rituximab, que pueden considerarse si no se obtiene una respuesta adecuada a las terapias iniciales.

El pronóstico neurológico de los pacientes con SNP depende ampliamente de la localización antigénica diana. Los pacientes cuyos anticuerpos están dirigidos contra proteínas sinápticas suelen tener mejores desenlaces

clínicos que aquellos con destrucción neuronal mediada por linfocitos T citotóxicos.

CONCLUSIÓN

Los síndromes neurológicos paraneoplásicos constituyen un grupo heterogéneo de patologías que se asocian a diversas neoplasias, siendo las más frecuentes el carcinoma pulmonar de células pequeñas, timomas y neoplasias de células plasmáticas, entre otras. Estos síndromes se caracterizan por presentar una respuesta inmunitaria antitumoral mediada por células T citotóxicas y anticuerpos neuronales. En los últimos años, el avance en investigaciones ha mejorado la comprensión de la fisiopatología de estos síndromes, facilitando tanto su diagnóstico como la identificación de anticuerpos asociados. No obstante, las opciones terapéuticas siguen siendo limitadas, especialmente en aquellos síndromes mediados por linfocitos T citotóxicos.

REFERENCIAS

1. Zekeridou A. Paraneoplastic Neurologic Disorders. Continuum (Minneap Minn). 2024;30(4):1021-1051.
2. Verma N, Jaffer MH, Kolli AS, Mokhtari S. Updates in the Management of Paraneoplastic Syndrome. Semin Neurol. 2024; Published online 2024.
3. López-Riverol O, Camacho-Limas CP, Gerson-Cwilich R. Síndromes paraneoplásicos: Diagnóstico y tratamiento. Rev Hosp Jua Mex. 2016;83(1 y 2):31-40.
4. Foster AR, Caplan JP. Paraneoplastic Limbic Encephalitis. Psychosomatics. 2009;50(2):108-113.
5. Probst C, et al. Standardized test for anti-Tr/DNER in patients with paraneoplastic cerebellar degeneration. Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm. 2015;2.
6. Briani C, et al. Spectrum of paraneoplastic disease associated with lymphoma. Neurology. 2011;76(8):705-710.
7. Bernal F, et al. Anti-Tr antibodies as markers of paraneoplastic cerebellar degeneration and Hodgkin's disease. Neurology. 2003;60(2):230-234.