

# SÍNDROMES PARANEOPLÁSICOS DEL SISTEMA NERVIOSO

Maria López Veloso  
Residente de Medicina Interna  
Complejo Asistencial de León

## INTRODUCCIÓN

- Guichard y Vignon (1949)
    - Neuropatía múltiple en cáncer de uterinos
    - Autopsias: no había células tumorales
  - 20 años después:
    - Asociación a anticuerpos
    - Definición de criterios clínicos
- Término paraneoplásico
- Rápido dx  
Tratamiento precoz

## INTRODUCCIÓN

- Tumores que se relacionan con SP:
  - Expresan proteínas neuroendocrinas (oat cell, neuroblastoma...)
  - Afecta a órganos con propiedades inmunoreguladoras (timoma)
  - Contienen tejido neuronal (teratomas)
  - Derivan de las células que producen Ig (discrasia de células plasmáticas, linfomas de células B)

## EPIDEMIOLOGÍA

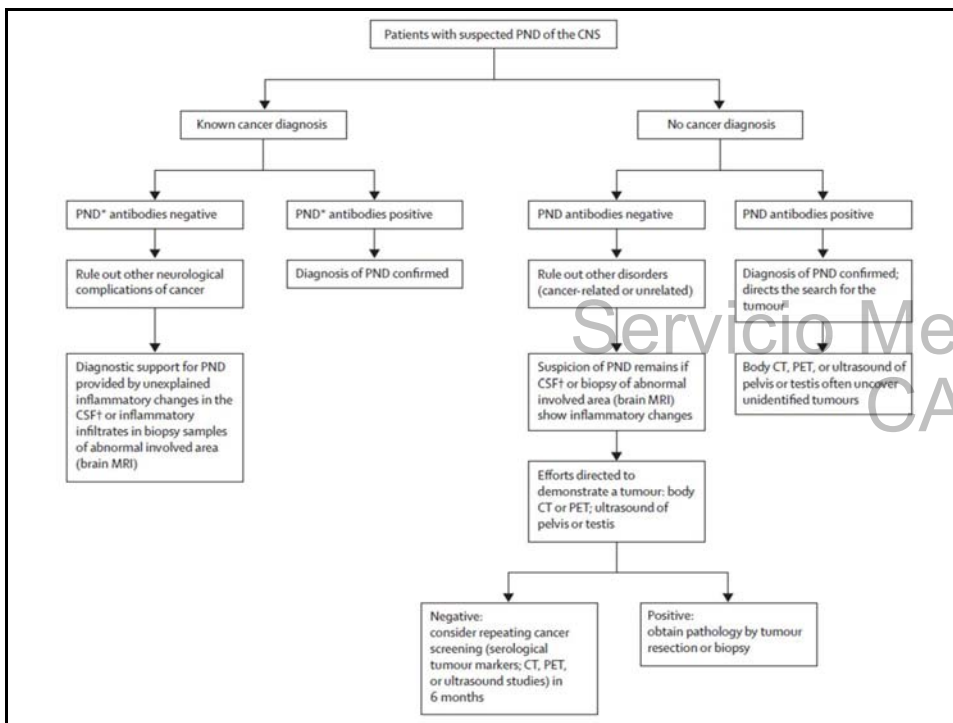
- Raros 0,01% (desconocido)
  - Eaton-Lambert: 3% con oat-cell
  - Miastenia gravis: 15% con timoma
  - Neuropatía periférica desmielinizante: 50% de los plasmocitomas osteoescleróticos
- Características comunes de los SP:
  - Aparecen antes de la aparición del cáncer
    - Aparición de la neoplasia meses o años posterior
  - PET mejor método screening
  - Desarrolla rápidamente (días-meses) los SP aunque tumor indolente
  - Normalmente es severo (incapacidad vs letal)

# SÍNDROMES PARANEOPLÁSICOS Y LOCALIZACIÓN

	Classic	Non-classic
Brain, cranial nerves, and retina	Cerebellar degeneration Limbic encephalitis Encephalomyelitis Opsoclonus-myoclonus	Brainstem encephalitis Optic neuritis Cancer-associated retinopathy Melanoma-associated retinopathy
Spinal cord		Stiff-person syndrome Myelitis Necrotising myelopathy Motor-neuron syndromes
Neuromuscular junction*	Lambert-Eaton myasthenic syndrome	Myasthenia gravis
Peripheral nerves or muscle*	Sensory neuropathy Intestinal pseudo-obstruction Dermatomyositis	Sensorimotor neuropathy Neuropathy and paraproteinaemia Neuropathy with vasculitis Acquired neuromyotonia Autonomic neuropathies Polymyositis Acute necrotising myopathy

\*Disorder reviewed elsewhere.<sup>3,4</sup>

Syndrome	Associated cancers	
<b>Well characterised paraneoplastic antibodies*</b>		
Anti-Hu (ANNA-1)	PEM including cortical, limbic, brainstem encephalitis, PCD, myelitis, PSN, autonomic dysfunction	SCLC, other
Anti-Yo (PCA-1)	PCD	Gynaecological, breast
Anti-Ri (ANNA-2)	PCD, brainstem encephalitis, opsoclonus-myoclonus	Breast, gynaecological, SCLC
Anti-CV2/CRMP5	PEM, PCD, chorea, uveitis, optic neuritis, peripheral neuropathy	SCLC, thymoma, other
Anti-Ma proteins†	Limbic, hypothalamic, brainstem encephalitis (infrequently PCD)	Germ-cell tumours of testis, non-SCLC, other solid tumors
Anti-amphiphysin	Stiff-person syndrome, PEM, limbic encephalitis, myelopathy	SCLC, breast
<b>Partly characterised paraneoplastic antibodies*</b>		
Anti-Tr	PCD	Hodgkin's lymphoma
Anti-Zic 4	PCD	SCLC
mGluR1‡	PCD	Hodgkin's lymphoma
ANNA3	Various PND of the CNS	SCLC
PCA2	Various PND of the CNS	SCLC
<b>Antibodies that occur with and without cancer association</b>		
Anti-NR1/NR2 of NMDA receptor‡	Characteristic encephalitis§	Teratoma (usually in the ovary)
Anti-VGKC‡	Limbic encephalitis, PNH (neuromyotonia), other	Thymoma, SCLC, other
Anti-VGCC‡	LEMS, PCD	SCLC
Anti-AChR‡	MG	Thymoma
Anti-nAChR‡	Subacute pandysautonomia	SCLC, others
Anti-GAD	Stiff-person syndrome, cerebellar ataxia, limbic encephalitis, other	Thymoma, other



## LABORATORIO

- LCR:
  - Pleocitosis moderada (30-40 células blancas/mm<sup>3</sup>)
  - Precoz en el curso de la enfermedad y desaparece de varias semanas a meses
  - Ligera elevación de proteínas: 50-100mg/dl
  - Elevación niveles Ig G
    - Elevación puede ser persistente

## LABORATORIO

- Anticuerpos:
  - Presencia de anticuerpos en suero y LCR
  - Altamente específicos para identificar que las alteraciones neurológicas se deben a síndromes paraneoplásicos y también sugieren el sitio del cáncer desconocido
  - No todos los pacientes con síndrome paraneoplásico se han identificado Ac en suero

## CRITERIOS DIAGNÓSTICOS

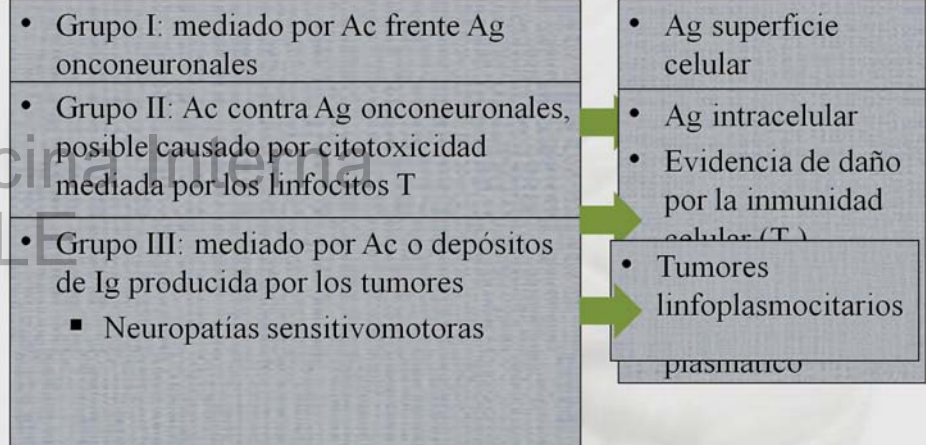
- Definitivos:
  - Síndrome clásico con diagnóstico de cáncer dentro de los 5 años siguientes al desarrollo de los síntomas neurológicos
  - Síndrome no clásico que se resuelve o mejora después del tratamiento del cáncer sin inmunoterapia concomitante, siempre que el síndrome no sea susceptible de remisión espontánea
  - Síndrome no clásico con diagnóstico de cáncer dentro de los 5 años del desarrollo de los síntomas neurológicos y Ac neuronales positivos
  - Síndrome neurológico (clásico o no) sin cáncer y con Ac antineuronales bien caracterizados (Hu, Yo, CV2/CRMP5, Ri, Ma2 o anfifisim)

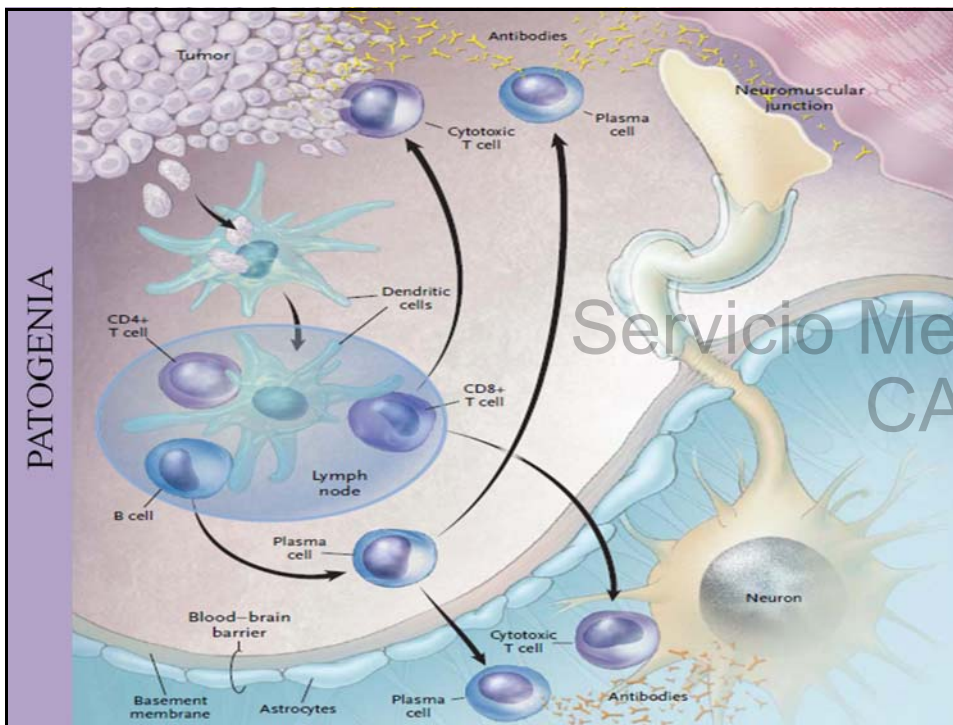


## CRITERIOS DIAGNÓSTICOS

- Posibles:
  - Síndrome clásico con elevado riesgo de cáncer sin Ac antineuronales
  - Síndrome neurológico (clásico o no) sin cáncer y con parte de Ac antineuronales característicos
  - Síndrome no clásico con cáncer diagnosticado dentro de los 2 años del desarrollo de los síntomas neurológicos, sin Ac neuronales

## CLASIFICACIÓN INMUNOLÓGICA DE LOS PND





## TRATAMIENTO

- Dos enfoques terapéuticos:
  - Tratamiento del tumor para eliminar la fuente de producción de Ag
  - Supresión de la respuesta inmune
    - Eaton-Lambert y miastenia gravis: plasmaféresis e Ig iv
    - Si mediada por las células T (como la degeneración cerebelosa con anti-Yo o la encefalomiелitis con anti-Hu):
      - Tacrolimus o micofenolato

## TRATAMIENTO

- No hay protocolos para el tratamiento
  - Si deterioro del paciente:
    - Combinación de plasmaféresis o Ig iv e inmunosupresores (corticoides, ciclofosfamida o tacrolimus).
- No protocolo de inmunosupresión, lo propuesto por Keime-Guibert:
  - Ig iv 0,5g/Kg/d durante 5 días
  - Metilprednisona iv 1g/d durante 3 días
  - Ciclofosfamida iv 600mg/m<sup>2</sup>/d durante 4 días

## TRATAMIENTO

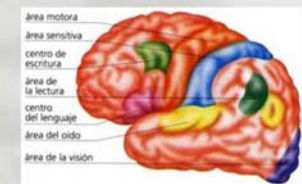
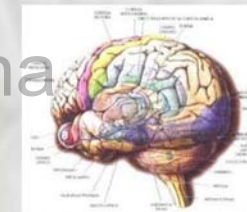
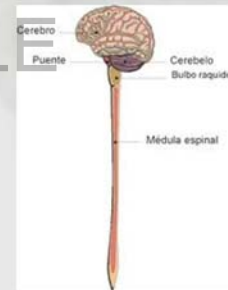
- Si mejoría y estabilidad:
  - Repetir tratamiento tres veces en intervalos de tres semanas.
  - Mejora después del tercer tratamiento, mantener tratamiento con:
    - Ig 0,5g/Kg
    - Metilprednisona iv 1g
    - ciclofosfamida 600mg/m<sup>2</sup> que se mantiene un día al mes durante 6 meses.
- Tacrolimus 0,15mg/Kg/d durante 14 días, seguido de 0,3mg/Kg/d durante 7 días.
  - Disminuye en número la actividad de células T en LCR pero no ha tenido sustancial efecto en el curso clínico.



## PRONÓSTICO

- Variable dependiendo de si se produce pérdida neuronal.
  - Eaton-Lambert y miastenia gravis:
    - No pérdida neuronal
    - Recupera la función cuando se resuelve el problema.
  - Degeneración cerebelosa:
    - No recupera porque se produce pérdida neuronal.
- ¿Inmunosupresión produce crecimiento del tumor?
  - No evidencia

## SISTEMA NERVIOSO CENTRAL



## DEGENERACIÓN CEREBELOSA

- Descrito en 1919
  - 1938 relacionó con neoplasias
- Patogenia y clínica 1951
- Primera en describirse:
  - Pérdida de células de Purkinje
- Rara
- Asociación con neoplasias
  - Pulmón (oat cell)
  - Ginecológico (ovario)
  - Linfomas (Hodgkin)

## DEGENERACIÓN CEREBELOSA

- Clínica:
  - Comienzo brusco
    - Mareo, vértigo, náuseas y vómitos
    - Diplopía seguido de ataxia, disartria y disfagia
    - Nistagmus
      - Oscilopsia (++)
      - Moderado
  - Progresan semanas a meses hasta estabilización
    - Dificultad para caminar y sentarse sin apoyo
    - Dificultad para el habla y la escritura

## DEGENERACIÓN CEREBELOSA

- Diagnóstico:
  - LCR
    - Precoz: pleocitosis, liegera elevación de proteínas y aumento Ig G
    - Tardía: acelular
  - Anticuerpos contra VGCC
  - RM:
    - Edema y realce a nivel cerebeloso
      - Obstrucción ventricular: hidrocefalia
    - Atrofia cerebelo

## DEGENERACIÓN CEREBELOSA

- Diagnóstico:
  - Anticuerpos:
    - Anti-Yo: mama y ginecológico
      - Contra proteína cdr2
        - 60% Ca ovario crd2
      - Títulos más elevados en LCR que suero
    - Anti-Hu
    - Anti-Tr
    - Anti-Ma1
    - Anti-CRMP5
    - Anti-Zic4

	Differential diagnosis	Other possibilities in patients with cancer
Paraneoplastic cerebellar degeneration	Alcohol-related	Cerebellar metastasis
	Vitamin deficiency (thiamine, vitamin E)	Chemotherapy toxicity (fluorouracil, cytarabine)
	Toxins (anticonvulsants, other)	
	Infectious or postinfectious cerebellitis	
Opsoclonus-myoclonus	Miller-Fisher syndrome	
	GAD-associated cerebellar ataxia	
	Gliadin-associated cerebellar ataxia	
	Creutzfeldt-Jacob disease	
	Infectious, postinfectious encephalitis	Intracranial tumours or metastasis
Limbic encephalitis and variants	Hyposmolar coma	Hydrocephalus
	Side-effects of drugs (amitriptyline, lithium, phenytoin and diazepam, other)	
	Intracranial haemorrhage	
	Systemic disease (AIDS, sarcoid, viral hepatitis, celiac disease)	
	Herpes simplex virus encephalitis	Brain metastasis
Sjögren's syndrome	Herpesvirus 6 limbic encephalitis	Herpesvirus 6 limbic encephalitis (in particular after bone marrow transplantation)
	Hashimoto's encephalopathy	Low grade glioma
	Systemic lupus erythematosus	Gliomatosis cerebri
	Toxic-metabolic encephalopathy	
	Korsakoff's syndrome (thiamine deficiency)	
	Syphilis	
Primary angiitis of the CNS		

GAD=glutamic acid decarboxylase.

## Nuevos anticuerpos:

CARP VIII <sup>19</sup>	PCD	Melanoma	1	CARP VIII is highly enriched in the cerebellum
Zic1, Zic 4 <sup>46</sup>	PCD	SCLC	18	Mutations of Zic1 and Zic4 result in cerebellar malformation (Dandy-Walker)
PKCγ <sup>41</sup>	PCD	Non-SCLC	1	Missense mutations of PKCγ result in autosomal dominant cerebellar ataxia (SCA14)
Proteasome <sup>42</sup>	PCD	Ovary, other	12	All patients had anti-Yo antibodies

	Differential diagnosis	Other possibilities in patients with cancer
Paraneoplastic cerebellar degeneration	Alcohol-related	Cerebellar metastasis
	Vitamin deficiency (thiamine, vitamin E)	Chemotherapy toxicity (fluorouracil, cytarabine)
	Toxins (anticonvulsants, other)	
	Infectious or postinfectious cerebellitis	
	Miller-Fisher syndrome	
	GAD-associated cerebellar ataxia	
	Gliadin-associated cerebellar ataxia	
Creutzfeldt-Jacob disease		

## DEGENERACIÓN CEREBELOSA

- Tratamiento:
  - Del tumor, inmunoglobulinas o inmunosupresores
    - Tratamiento precoz es fundamental para evitar pérdida de células de Purkinje
  - Tratamiento no satisfactorio:
    - Tratamiento tumor o inmunosupresores para estabilizar o mejorar la enfermedad
    - Objetivo: reducción células T LCR
      - Anti-Yo/ Anti-Hu raramente mejoran
      - Anti-Tr/ Anti-CRMP5 mejoran

## ENCEFALOMIELITIS

- Heason et al 1965
  - Introduce el término encefalomiелitis y carcinoma
  - Ca. Células pequeñas pulmón (anti-Hu)
- Graus y colegas 1992
  - Describe las características clínicas
- Tumores asociados:
  - Oat cell, testicular, timoma, mama, teratoma de ovario y Hodgkin



## ENCEFALITIS LÍMBICA

- Clínica:
  - Inicio rápido
  - Cambio de humor y personalidad (días o semanas)
  - Severo deterioro de la memoria reciente
    - Relativa preservación de la remota
  - Agitación, confusión
  - Alucinaciones
  - Crisis generalizadas o parciales complejas

## ENCEFALITIS LÍMBICA

- Diagnóstico:
  - Cuadro clínico
  - LCR inflamatorio
  - EEG:
    - Foco de actividad epiletógeno en uno o ambos temporales
    - Actividad lenta focal o generalizada
  - RNM (FLAIR o T2):
    - Actividad hiperintensa en la porción medial de uno o ambos lóbulos temporales
  - PET:
    - Hipermetabolismo de los lóbulos temporales
    - Puede preceder a los cambios en la RNM y al cuadro clínico

## ENCEFALITIS LÍMBICA

- Ac contra Ag intracelulares:
  - Anti-Hu
    - Fumadores
    - Casi siempre oat cell
    - Peor pronóstico
  - Anti-CRMP5 (anti-CV2)
    - Oat cell: coexiste con anti-Hu o Zic
    - Timoma: otros miembros de la familia CRMP3-4
  - Anti-Ma2:
    - ♂ ≤50 años: tumor de células germinales testicular
      - Muchos pacientes se benefician de orquiectomía e inmunoterapia (corticoides o Ig)
    - ♀ o ♂ mayor: oat cell y cáncer de mama

## ENCEFALITIS LÍMBICA

- Ac contra Ag de superficie:
  - Ac contra los canales de potasio:
    - 30% pacientes tienen tumor:
      - Oat cell y timoma
    - LCR:
      - Menor pleocitosis, proteínas y niveles de Ig G
    - Tratamiento corticoides, plasmaféresis o Ig
      - Respuesta en el 80%
  - Ac contra los receptores NMDA:
    - Mujeres jóvenes
    - Teratoma cístico de ovario (65%)
    - Inmunoterapia

### Nuevos anticuerpos:

Anti-BR serine/threonine kinase 2 <sup>46</sup>	LE	SCLC	1	-
Antibodies to CRMP3-4 <sup>47</sup>	LE	Thymoma	1	The affected patient also had GAD antibodies
Adenylate kinase 5 <sup>48</sup>	LE	No tumour	2	Refractory to treatments
GluRε2 <sup>49</sup>	LE	Ovarian teratoma	1	Described in many other disorders. Different from anti-NR1/NR2 heteromers of NMDA receptor

### Diagnóstico diferencial:

Limbic encephalitis and variants	Herpes simplex virus encephalitis Sjogren's syndrome Hashimoto's encephalopathy Systemic lupus erythematosus Toxic-metabolic encephalopathy Korsakoff's syndrome (thiamine deficiency) Syphilis Primary angitis of the CNS	Brain metastasis Herpesvirus 6 limbic encephalitis (in particular after bone marrow transplantation) Low grade glioma Gliomatosis cerebri
----------------------------------	---	--

## ENCEFALITIS LÍMBICA

### • Tratamiento:

- La mayoría no responden al tratamiento
- Diagnóstico precoz y tratamiento del tumor

### - Excepciones:

- Resolución espontánea
- Resolución con el tratamiento del tumor (Hodgkin)
- Responde a inmunosupresión y tratamiento del tumor

## ENCEFALITIS LÍMBICA

- Asociada a anti-Ma:
  - Mejor respuesta a tratamiento antitumoral e inmunosupresor
- Mortalidad:
  - Disfunción neurológica

## OPSOCLONUS-MIOCLONUS NIÑOS

- Asocia al neuroblastoma
  - Pico a los 18 meses
  - Mujeres
- Clinica:
  - Ataxia, irritabilidad, insomnio, demencia
- Diagnóstico:
  - LCR:
    - Normal o leve pleocitosis
    - Aumento de células B de 4 a 7 veces respecto al control
  - RNM (T2):
    - Normal o hiperintensidad tronco o cerebelo
  - No hay Ac específicos
- Tratamiento:
  - Responden a inmunosupresión (ACTH, Ig, corticoides)
- Secuelas:
  - 2/3 quedan con importantes secuelas (retraso psicomotor, alteraciones del sueño y comportamiento)

## OPSOCLONUS-MIOCLONUS ADULTOS

- Paraneoplásico en el 20%
- Clinica subaguda:
  - Opsoclono, ataxia de la marcha y tronco, vertigo, disartria, disfagia, oscilopsia, diplopia
- Diagnóstico:
  - LCR cambios inflamatorios
  - RNM (T2):
    - Normal o hiperintensidad tronco o cerebelo
  - Ac:
    - Mayoría no presentan
    - Anti-Ri: ♀ mama y ginecológico (ovario)
    - Excepcionalmente:
      - Anti-CV2
      - Anti-anfifisina
      - Anti-Hu

## OPSOCLONUS-MIOCLONUS ADULTOS

- Tumores asociados:
  - Mama y ovario
  - Células pequeñas de pulmón
  - Otros menos frecuentes:
    - Hodgkin, útero, vejiga, tiroides y timo
- Tratamiento:
  - Inmunosupresión puede ser efectiva
  - Hay casos descritos de remisión espontánea, por lo que se desconoce el papel



## OPSOCLONUS-MIOCLONUS

- Mejor pronóstico que neoplasia no asociada a paraneoplasico
- Probable menor respuesta a inmunosupresión si tumor no controlado

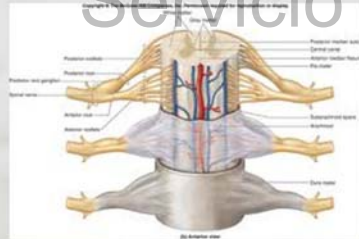
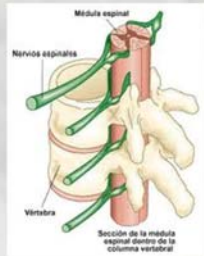
### Nuevos anticuerpos:

Neuroleukin <sup>61</sup>	Opsoclonus	No tumour	2	Post-streptococcal
Glialin, IgA subtype <sup>64</sup>	Opsoclonus	No tumour	1	Celiac disease; patient also had endomysial and CV2 antibodies
Adenomatous polyposis coli <sup>65</sup>	Opsoclonus	2 SCLC, 2 idiopathic	4	Protein highly expressed in brainstem, cerebellum and hippocampus; 2/4 patients had opsoclonus, the other 2 had nystagmus, diplopia, ataxia
Zic2 <sup>66</sup>	Opsoclonus	SCLC	1	Member of the Zic family of proteins, involved in cerebellar development (see above)

### Diagnóstico diferencial:

Opsoclonus-myoclonus	Infectious, postinfectious encephalitis Hyperosmolar coma Side-effects of drugs (amitriptyline, lithium, phenytoin and diazepam, other) Intracranial haemorrhage Systemic disease (AIDS, sarcoid, viral hepatitis, celiac disease)	Intracranial tumours or metastasis Hydrocephalus
----------------------	--	---

## MEDULA ESPINAL



## SÍNDROME DEL HOMBRE RÍGIDO

- Clínica:

- Rigidez progresiva de musculatura axial y espasmos dolorosos

- Provocados por estímulos sensitivos o emocionales
- Posturas anormales o fracturas si severo
- Musculos paraespinal, abdominal y parte baja de las extremidades

- 1% son paraneoplásicos

## SÍNDROME DEL HOMBRE RÍGIDO

- Diagnóstico:
  - EMG:
    - Actividad continua de las unidades motoras
    - Mejora con diazepam
  - Ac:
    - anti-anfifisina
    - Ac frente gefrina: asociado a tumor mediastínico
- AP:
  - Pérdida y a veces vacuolización de las neuronas motoras e interneuronas del asta anterior
  - Discretos infiltrados linfocitarios perivasculares

## SÍNDROME DEL HOMBRE RÍGIDO

- Tumores asociados:
  - Mama y oat cell
  - Hodgkin y colon
- Tratamiento:
  - BDZ o baclofeno
  - Tratamiento del tumor o corticoides para conseguir remisión duradera de los síntomas neurológicos



## NEUROPATÍA SENSITIVA

- Clínica:
  - Alteración de la sensibilidad vibratoria y posicional
    - Inicio subagudo
    - Progresa rápidamente hasta afectar a las 4 extremidades
  - Reflejos disminuidos o ausentes
  - Dolor y parestesias de las extremidades, tronco y cara
    - Inicio asimétrico
  - Pueden desarrollar sordera neurosensorial
  - Desorganización de los movimientos y ataxia
    - Incapacidad para caminar
    - Encamados e incapacitados
    - Ocasionalmente afectación leve y no causa limitación

## NEUROPATÍA SENSITIVA

- Diagnóstico:
  - LCR inflamatorio
  - EMG:
    - Amplitud baja o ausente de potenciales de acción de los nervios sensitivos
    - Conducción motora normal
  - AC:
    - Anti-Hu
      - Tumor más frecuente oat cell
    - A veces anti-Hu asociado a anti-CV2
      - Polineuropatía mixta axonal y desmielinizante



## NEUROPATÍA SENSITIVA

- Tratamiento:
  - Mala respuesta al tratamiento
    - La mayoría es independiente de la neoplasia y no responden
  - Algunos responden al tratamiento del tumor
  - Algunos responden a Ig o plasmaféresis

## NEUROPATÍAS PERIFÉRICAS

- Dividimos en 5 grupos:
  - Subaguda axonal y desmielinizante
  - Vasculitis del nervio y músculo
  - Asociadas discrasias sanguíneas
  - Guillain-Barré
  - Neuromiotonía

## SUBAGUDA AXONAL O DESMIELINIZANTE

- Clínica:
  - Rápida progresión o recurrente –remitente de la neuropatía sensitivo-motor
- Diagnóstico:
  - AP:
    - Degeneración axonal con infiltrados inflamatorios
    - Algunos predomina la desmielinización
  - Ac:
    - Generalmente ausentes
    - Anti-CV2, anti-Hu
- Tratamiento:
  - Tratamiento del tumor
  - Si en EMG predomina desmielinización: Ig o esteroides

## VASCULITIS DEL NERVI O MÚSCULO

- Predomina hombres mayores
  - Tumores asociados: oat cell y linfoma
- Clínica:
  - Déficit sensitivo-motor simétrico o asimétrico:
    - Acompañado de dolor
    - Algunos con debilidad muscular proximal

## VASCULITIS DEL NERVI O MÚSCULO

- Diagnóstico:
  - Aumento VSG
  - Aumento de proteínas en LCR
  - EMG:
    - Neuropatía axonal, a veces con cambios miopáticos
  - Biopsia nervio:
    - Infiltrados inflamatorios intramural y perivascular, sin características necrotizantes
      - Infiltrados CD8 (++) y resultado de la degeneración axonal: similar al que se encuentra en los pequeños vasos de los músculos
- Tratamiento:
  - Tratamiento del tumor
  - Inmunosupresión
    - Corticoides solos o asociados con ciclosporina

## SÍNDROME DE GUILLAIN-BARRÉ

- Asociado a Enfermedad de Hodgkin
  - Polineuropatía desmielinizante aguda
  - Neuropatía axonal motora o sensitiva aguda
- Clínica:
  - Debilidad en extremidades ± simétrica
  - Parestesias en dedos manos y pies
  - Hiporreflexia
- Diagnóstico:
  - EMG:
    - Bloqueos de conducción y dispersión de los potenciales de acción
    - Si lesión axónica: denervación
- Tratamiento:
  - Plasmaféresis (250ml/Kg. como volumen total, en 4 a 5 sesiones) e Ig (0,4g/Kg/d durante 5d)

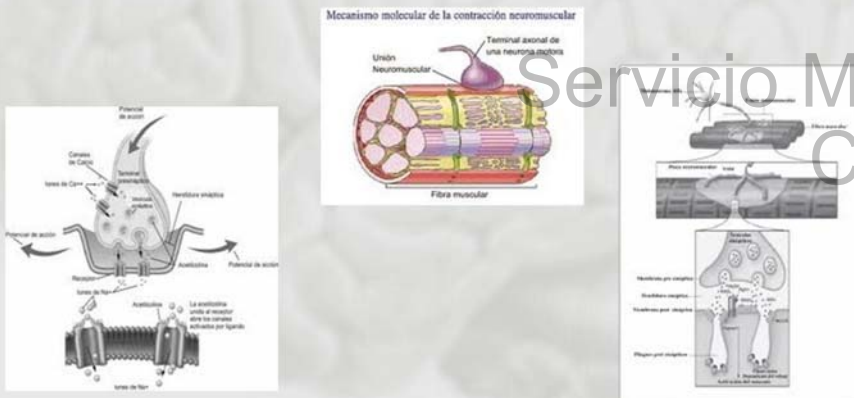
## NEUROMIOTONÍA O SÍNDROME DE ISAAC

- Tumores asociados:
  - Timoma (++)
  - Hodgkin, oat cell, plasmocitoma
- Clínica:
  - Continua y espontánea actividad muscular con dificultad para la relajación y calambres
    - Debilidad motora
    - Hiperhidrosis
    - Hipertrofia muscular y mioquimias
- Diagnóstico:
  - EMG:
    - Descargas espontáneas en forma de dobletes, tripletes o descargas múltiples de alta frecuencia, que se repiten a intervalos regulares
    - Fibrilación, fasciculación
    - Persiste durante el sueño y anestesia
    - Mejora con el bloqueo anestésico de los nervios periféricos

## NEUROMIOTONÍA O SÍNDROME DE ISAAC

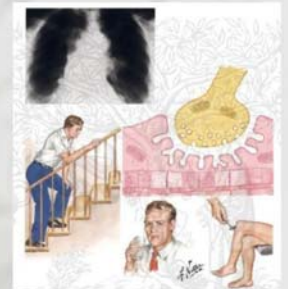
- Diagnóstico:
  - Ac:
    - Contra los canales de potasio dependientes del voltage (VGKC)
    - Si timoma se puede asociar:
      - Ac antirreceptor de acetilcolina
      - Anti-VGCC
      - Antimúsculo estriado
- Tratamiento:
  - Antiepilépticos o baclofeno
  - Inmunosupresión
    - Plasmaféresis
  - Tratamiento del tumor

# UNIÓN NEUROMUSCULAR



# SÍNDROME DE EATON-LAMBERT

- Defecto de la liberación presináptica de acetilcolina
  - Normalmente precede al tumor
  - Hombres
  - Mayores
  - Sin otros trastornos autoinmunes
  - Refieren pérdida de peso
- Asociado a cáncer en el 50-60%
  - Más frecuente es el oat cell





## SÍNDROME DE EATON-LAMBERT

- Clínica:
  - Fatiga y debilidad muscular proximal
    - Afectación a las dos cinturas, pero más importante a la pélvica
  - Afectación de pares craneales (menos severo)
    - Ptosis, diplopia
    - Disartria y disfagia leve
    - Musculatura bulbar suele estar respetada
  - Disfunción autonómica
    - Sequedad de boca con sabor a metal
    - Impotencia
    - Hipotensión ortostática
    - Constipación
    - Alteración de la sudoración

## SÍNDROME DE EATON-LAMBERT

- Diagnóstico:
  - Exploración NRL:
    - Debilidad de ambas cinturas
      - Ejercicio breve aumenta la fuerza y los reflejos transitoriamente
    - Disminución de los reflejos tendinosos
    - Reflejos pupilares enlentecidos
  - EMG:
    - Potencial de acción de baja amplitud (menos del 10% del normal)
      - La amplitud aumenta con la contracción voluntaria
    - Estimulación con frecuencias altas (22-50Hz) aumenta el potencial de acción
      - Aumento es  $\geq 100\%$  se considera típico
      - Dx cierto:
        - Si  $>100\%$  en varios músculos
        - O  $>400\%$  en uno de los músculos

## SÍNDROME DE EATON-LAMBERT

- Diagnóstico:

- Ac:

- Ac anticanales de calcio dependiente del voltaje (P/Q VGCC)

- Microscopio:

- MO: nervio y músculo son normales
    - Inmunoelectromicroscopio: actividad presináptica está interrumpida por los anticuerpos

## SÍNDROME DE EATON-LAMBERT

- Tratamiento:

- Tratamiento del tumor mejora los síntomas

- Si EA es sintomático:

- Ig o plasmaféresis produce mejoría (2-4 semanas) pero es transitoria
    - 3-4-diaminopiridina (10-20mg 4 veces al día)
      - Aumenta la liberación Ach
      - Mejoría en el 80%
      - Efectos secundarios: parestesias y convulsiones (si dosis altas)
    - Piridostigmina potencia su acción
    - Si contraindicado 3-4-diaminopiridina:
      - Combinar piridostigmina y guanadina
      - Inmunosupresión a largo tiempo con prednisona o azatioprina

## MIASTENIA GRAVIS

- Solo en una minoría se asocia a cáncer subyacente
  - Timoma: 10-15% de los pacientes
    - 30% de los pacientes con timoma desarrollan miastenia
  - Estudios sugieren la existencia de los tumores extratímicos
    - Más frecuente pulmón

## MIASTENIA GRAVIS

- Clínica:
  - Debilidad muscular y fatigabilidad
    - Afecta a pares craneales (ptosis, diplopia y disfagia)
    - Empeora con ejercicio y mejora con reposo
    - Debilidad en extremidades menos común (12%)
  - Fallo de la musculatura respiratoria

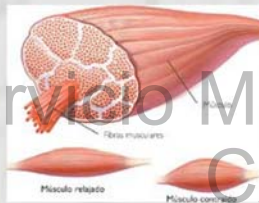
## MIASTENIA GRAVIS

- Diagnóstico:
  - Exploración neurológica:
    - Debilidad muscular que empeora con ejercicio y mejora con reposo
    - Test edofronio
  - EMG:
    - Disminución del potencial de acción con la estimulación repetida
  - Ac:
    - Ac contra receptores de acetilcolina
    - Ac contra antígenos de las células musculares estriadas (rianodina, titan...)
      - Sensibilidad del 69% y especificidad 100% para predecir la presencia de un tumor tímico

## MIASTENIA GRAVIS

- Tratamiento:
  - Tiroidectomía
    - Pueden desarrollar miastenia a los 6 años tras la qx
  - Inmunosupresión
    - Azatioprina, ciclosporina, ciclofosfamida, tacrolimus, micofenolato
  - Corticoides
    - Altas dosis pueden empeorar la clínica inicialmente
  - Plasmaféresis o Ig
    - Efectivos cortos periodos de tiempo

## MUSCULAR



## MIOPATÍAS INFLAMATORIAS

- Polimiositis y dermatomiositis se asocian a cáncer en un 9% de los pacientes
  - Mayor riesgo en dermatomiositis (2,4:1,8)
    - Mujeres
  - Desarrollan cáncer en el año previo o posterior al diagnóstico
    - Mujeres: ovario y mama
    - Hombres: pulmón y GI
    - No Hodgkin
- No existen marcadores específicos para paraneoplásico
  - Úlceras necróticas de la piel y prurito es considerado predictivo de cáncer



## MIOPATÍAS INFLAMATORIAS

- Clínica:

- Debilidad muscular proximal y simétrica

- Semanas o meses
- Dolor no severo y sensibilidad muscular hasta 50%
- Debilidad faríngea y de la parte superior del esófago
  - Disfagia, regurgitación nasal y aspiración
- Reflejos y la sensibilidad conservados
- Atrofia cutánea poco frecuente
- Afectación de los músculos respiratorios en la fase terminal de la enfermedad

## MIOPATÍAS INFLAMATORIAS

- Clínica:

- Dermatomiositis:

- Rash eritematoso en V sobre pecho y hombros
  - Empeora con la exposición solar
- Rash heliotropo con edema en párpado superior
- Erupción eritematosa sobre superficie extensora de las metacarpofalángicas o interfalángicas (signo de Grotton)
- Anormal lecho capilar de las uñas, rugosidad dolorosa y agrietamiento de las manos

## MIOPATÍAS INFLAMATORIAS

- Diagnóstico:
  - CK:
    - Elevación más de 10 veces lo normal
    - Elevación menos de 10 veces en las miositis por cuerpos de inclusión
  - EMG:
    - Pequeña amplitud y corta duración polifásica del potencial de la unidad motora (mov voluntarios)
    - Fibrilaciones y ondas agudas positivas (mov espontáneos)
  - Biopsia muscular:
    - Diagnóstico definitivo
    - Músculo con moderada debilidad
    - A veces hacer RNM para elegir músculo a biopsiar (↑ señal T2)

## MIOPATÍAS INFLAMATORIAS

- Tratamiento:
  - Tratamiento del tumor
  - Inmunosupresión
    - Corticoides, Ig, azatioprina, ciclosporina, metrotexate

## MIOPATÍAS NECROTIZANTES

- Precede o se desarrolla después del diagnóstico del cáncer
  - Oat cell (++)
  - GI, mama, riñón y próstata
- Clínica:
  - Mialgias subagudas
  - Debilidad muscular rápidamente progresiva de las extremidades
    - Afecta a faringe y músculos respiratorios
      - Muerte en semanas o meses

## MIOPATÍAS NECROTIZANTES

- Diagnóstico:
  - Clínica rápidamente progresiva
  - Elevación CK
  - EMG:
    - Patrón miopático
  - Biopsia muscular:
    - Necrosis con mínima o nula inflamación
- Diagnóstico diferencial con rhabdomiólisis:
  - IL-2 y IFN- $\alpha$
- Tratamiento:
  - Algunos mejoran con el tratamiento del tumor
  - Inmunosupresión produce mejoría en algunos pacientes

## BIBLIOGRAFÍA

- Darnell R; Posner J. Paraneoplastic syndromes involving the nervous system. N ENGL J MED. 2003; 349;16:1543-1554.
- Dalmau J; Rosenfeld M. Paraneoplastic syndromes of the CNS. Lancet Neurol 2008; 7:327-340.
- Bataller L; Dalmau J. paraneoplastic neurologic syndromes. Neurol Clin N Am. 2003; 21:221-247.
- Darnell R, Posner J. Paraneoplastic syndromes affecting the nervous system. Semin Oncol. 2006; 33:270-298.
- Bataller L; Dalmau J. Anticuerpos antineuronales y síndromes neurológicos paraneoplásicos. Neurología. 2002; 17(2):85-96.
- Rojas-Marcos I; Reñá R et al. Síndromes neurológicos paraneoplásicos. Medicine. 1998; 7(97):4528-4532.

Servicio Medicina Interna  
CAULE