

Degeneración cerebelosa paraneoplásica

Paraneoplastic Cerebellar Degeneration

Juan Felipe Combariza¹, Andrés Felipe Cardona², Javier Garzón³, Erik Burgos³, Lina Abenzoza³, Diego Aponte⁴, Pedro Ramos²

¹ Grupo Hematología, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, D.C., Colombia

² Grupo Oncología Clínica, Instituto Nacional de Cancerología E.S.E., Bogotá, D.C., Colombia

³ Grupo Medicina Interna, Instituto Nacional de Cancerología E.S.E., Bogotá, D.C., Colombia

⁴ Departamento de Gastroenterología y Endoscopia de Vías Digestivas, Clínica Reina Sofía, Bogotá, D.C., Colombia

Hallazgos clínicos, por imágenes y del estudio inmunológico, en un paciente de 40 años de edad, procedente y residente en Valledupar (Cesar, Colombia), que ingresó al Instituto Nacional de Cancerología E.S.E. en 1983 cuando se le diagnosticó un linfoma Hodgkin tipo esclerosis nodular, clasificado inicialmente como estado IIIB. Asistió al servicio de urgencias en abril 6 de 2003 por presentar un cuadro clínico de 8 días de evolución, caracterizado por disnea progresiva relacionada a la aparición de múltiples imágenes nodulares localizadas en las bases pulmonares, compatibles histopatológicamente con recaída del linfoma.

Nueve días después, se encontró inestabilidad para la marcha, dificultad para la pronunciación de algunos fonemas, nistagmus vertical no agotable que aumentaba con la fijación e infraversión de la mirada, disminución leve de la fuerza a nivel proximal en los miembros inferiores, hipotonía, disdiadococinecia, dismetria y discronometria bilateral. Los hallazgos clínicos fueron interpretados como una posible degeneración cerebelosa paraneoplásica (DCP). Se llevaron a cabo estudios paraclínicos adicionales que informaron Elisa para VIH (virus de inmunodeficiencia humana), VDRL y serología para hepatitis viral negativos, tomografía cerebral simple y contrastada, y niveles de vitamina B12 normales. Estudio citoquímico del líquido cefalorraquídeo (LCR) con linfocitosis reactiva, hipoglucorraquia (48 mg/dl), hiperproteinorraquia (94 mg/dl), Gram y cultivo

negativos para gérmenes comunes y hongos, y citología negativa. Además, se realizaron anticuerpos anti nucleares (ANAS) informados como positivos 1:320 con patrón homogéneo fino, anticuerpos contra células de Purkinge por inmunofluorescencia indirecta sobre cerebro humano informados positivos (**Figura 1**), y anticuerpos anti-Yo positivos en el suero y en el LCR. La resonancia magnética cerebral sugirió la presencia de degeneración difusa cerebelo mesencefalica (**Figura 2**).

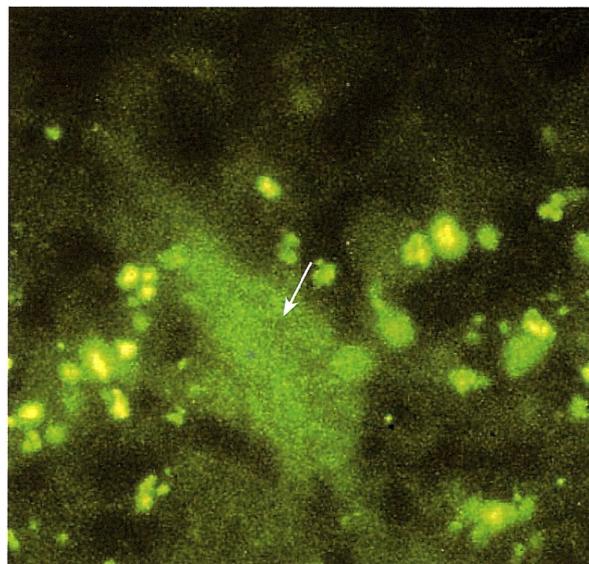


Figura 1. Anticuerpos anti célula de Purkinge por inmunofluorescencia indirecta sobre cerebro humano positivos (la flecha indica un cuerpo neuronal marcado).

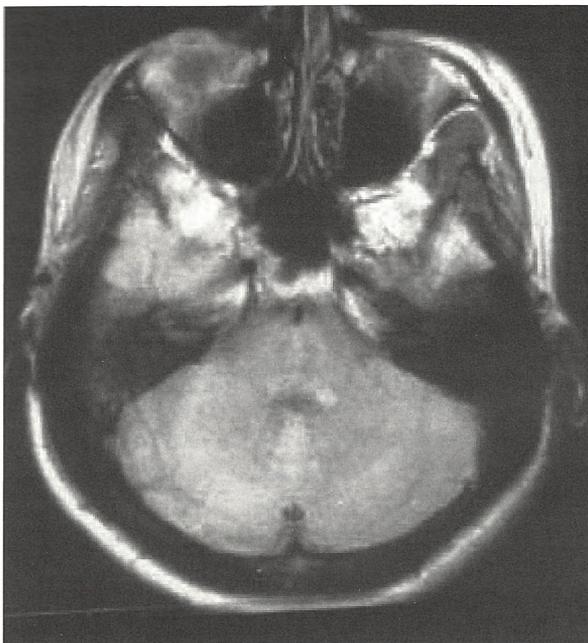


Figura 2. Degeneración difusa cerebelo mesencefálica.

El paciente evolucionó satisfactoriamente después de recibir 2 ciclos de poliquimioterapia de rescate con el esquema VIP (etoposido, ifosfamida y cisplatino) logrando posteriormente la resolución parcial de los síntomas neurológicos.

En 1961, Rusell sugirió que los infiltrados inflamatorios encontrados en el sistema nervioso central (SNC) de pacientes con síndromes neurológicos paraneoplásicos (SNP) representaban la manifestación de un proceso inmunológico (1).

Esta hipótesis, fue confirmada años después por Wilkinson y Zeromskil, al descubrir en el suero de sujetos con cáncer de pulmón de células pequeñas (CPCP) y neuropatía sensitiva, la presencia de anticuerpos que reaccionaban con las neuronas de la corteza cerebral de los conejos. A partir de entonces, el número de SNP asociados a reacciones inmunológicas contra diversas proteínas del SNC ha aumentado de manera considerable, y la detección de estos anticuerpos en el suero y en el LCR se ha facilitado con la utilización de las técnicas de inmunohistoquímica, inmunoblot, ELISA e inmunoprecipitación (2).

Los SNP tienen una incidencia variable que se encuentra entre el 1% y el 6,6% de los pacientes con cáncer (1). La DCP se presenta con mayor

frecuencia en mujeres y se ha asociado en un tercio de los casos al CPCP (2). El cuadro se presenta como un síndrome cerebeloso subagudo que evoluciona rápidamente hacia una situación clínica invalidante, secundario a la destrucción de las células de Purkinje del cerebelo. Algunos casos se asocian con un síndrome miastenoforme de Lambert-Eaton en el que se encuentra debilidad variable de las extremidades con ausencia de los reflejos músculo tendinosos (3).

La degeneración cerebelosa se relaciona principalmente con tumores ginecológicos, cáncer de mama, CPCP y con linfoma Hodgkin (LH). Estos pacientes casi siempre presentan anticuerpos anti-Yo y en la mayoría de las ocasiones el síntoma inicial es la ataxia a la que se añade de forma una severo compromiso troncular y de las extremidades, con disartria, nistagmus en la mirada hacia abajo y oscilopsia. El cuadro clínico suele estabilizarse después de varios meses, pero habitualmente se encuentra algún grado de incapacidad residual (4).

El anticuerpo anti-Yo es una IgG (inmunoglobulina G) policlonal que fija el complemento y que se adhiere al retículo endoplásmico de las células neuronales. En los pacientes con DCP el nivel sérico suele ser mayor a 1/1000. La proteína reconoce otros antígenos de 62 y 34 Kdaltons de peso molecular, que son compartidos por las células tumorales y las células del cerebelo, por lo que la detección de este anticuerpo en pacientes con degeneración de etiología no precisada, debe conducir a la investigación de una neoplasia oculta (3-4).

El LCR presenta pleocitosis, aumento de proteínas (45-100 mg%) y de la IgG, y presencia de bandas oligoclonales. La tomografía cerebral suele ser normal al inicio, y en etapas tardías demuestra atrofia cerebelosa progresiva. La resonancia magnética muestra focos de señal aumentada en T2 a nivel de la sustancia blanca cerebral y cerebelosa (focos inflamatorios), y tardíamente revela atrofia difusa. Histopatológicamente, se encuentra pérdida de las células de Purkinje del cerebelo y adelgazamiento de las capas molecular y granulosa con proliferación microglial. También puede haber infiltración linfocitaria

en los núcleos dentados y en la sustancia blanca con afección meníngea (1-3).

Los pacientes con DCP y LH suelen ser varones con alteraciones neurológicas que pueden aparecer coincidiendo con una remisión prolongada de la enfermedad neoplásica. En un 10% de estos sujetos se ha descrito una mejoría del síndrome cerebeloso de forma espontánea o después de la administración de quimioterapia o del tratamiento con esteroides. Un 25% de los pacientes con DCP y LH tienen el anticuerpo anti-Tr que inmunorreacciona con un patrón característico en el cerebelo de diversos animales (5).

Al igual que en el caso presentado, el tratamiento debe estar dirigido contra la enfermedad tumoral; sin embargo, la resolución de los síntomas es ocasional. En algunas oportunidades se puede documentar remisión espontánea de la enfermedad o disminución del compromiso con la administración de corticoides (6).

Referencias

1. Russell DS. Encephalomyelitis and carcinomatous neuropathy. In: *Paraneoplastic neurologic syndromes*. Van Bogaert L, Radermecker J, Hozay J, Lowenthal A, editors. Amsterdam, Elsevier, 1961; p. 131-135.
2. Darnell RB. Onconeural antigens and the paraneoplastic neurologic disorders: At the intersection of cancer, immunity, and the brain. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996;93:4529-4536.
3. Lang B, Vincent A. Autoimmunity to ion-channels and other proteins in paraneoplastic disorders. *Curr Opin in Immunol* 1996;8:865-87.
4. Peterson K, Rosenblum MK, Kotanides H, Posner JB. Paraneoplastic cerebellar degeneration. A clinical analysis of 55 anti-Yo antibody-positive patients. *Neurology* 1992;42:1931-1937.
5. Dalmau JO, Posner JB. Paraneoplastic syndromes. *Arch Neurol* 1999;56:405-408.
6. Hinton RC. Paraneoplastic neurological syndromes. *Hematol Oncol Clin N Am* 1996;10:906-925.