

## Polineuropatía paraneoplásica con anticuerpos anti-anfifisina *Paraneoplastic polyneuropathy with anti-amphiphysin antibodies*

M.E. Erro<sup>1</sup>, M. Martínez<sup>2</sup>, T. Ayuso<sup>1</sup>, M.I. Iragui<sup>3</sup>

### RESUMEN

Los síndromes paraneoplásicos neurológicos consisten en la disfunción de cualquier parte del sistema nervioso de forma aislada o en combinación causada por una neoplasia maligna, pero no por la invasión tisular directa o metastásica del tumor. Su patogenia se explica por mecanismos inmunológicos y se caracterizan por la presencia de títulos altos de anticuerpos en suero y líquido cefalorraquídeo. Presentamos el caso de un paciente con una neuropatía sensitiva que producía ataxia y que padecía un adenocarcinoma de pulmón poco diferenciado en el que la búsqueda de anticuerpos antineuronales fue positiva para anticuerpos anti-anfifisina, apoyando el diagnóstico de polineuropatía paraneoplásica.

**Palabras clave.** Polineuropatía. Síndrome paraneoplásico. Ataxia. Anticuerpos antianfifisina.

### ABSTRACT

Paraneoplastic neurological syndromes consist of a dysfunction of any part of the nervous system, in isolation or in combination, caused by a malign neoplasia, but not by the direct tissular or metastasic invasion of the tumour. Their pathogeny is explained by immunological mechanisms and they are characterised by the presence of high rates of antibodies in serum and cerebrospinal fluid. We present the case of a patient with a sensitive neuropathy that produced ataxia, and who suffered from a poorly differentiated adenocarcinoma of the lung, in whom the search for antineuronal antibodies was positive for anti-amphiphysin antibodies, supporting the diagnosis of paraneoplastic polyneuropathy.

**Key words.** Polyneuropathy. Paraneoplastic syndrome. Ataxia. Anti-amphiphysin antibodies.

*An. Sist. Sanit. Navar.* 2004; 27 (1): 103-106.

1. Servicio de Neurología. Hospital de Navarra. Pamplona.
2. Servicio de Oncología. Hospital de Navarra. Pamplona.
3. Servicio de Neurofisiología. Hospital Virgen del Camino. Pamplona.

Aceptado para su publicación el 24 de octubre de 2003.

### Correspondencia:

María Elena Erro Aguirre  
Servicio de Neurología  
Hospital de Navarra  
C/ Irunlarrea, 3  
31008 Pamplona (Navarra)  
Tfno. 848-422292  
Fax: 848-422303  
e-mail: elena.erro.aguirre@cfnavarra.es

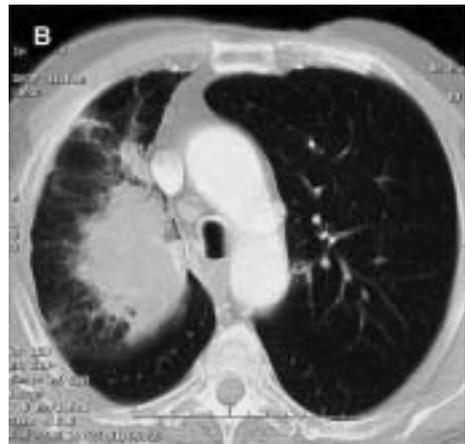
## INTRODUCCIÓN

Los síndromes paraneoplásicos se definen como la disfunción de un órgano o tejido causado por una neoplasia maligna pero no por la invasión tisular directa o metastásica del tumor<sup>1,2</sup>. Los síndromes paraneoplásicos neurológicos pueden afectar a cualquier parte del sistema nervioso de forma aislada o en combinación<sup>1</sup>. Su patogenia se explica por mecanismos inmunológicos<sup>3</sup>. Se piensa que la expresión por el tumor de proteínas normalmente restringidas a las neuronas conduce a una respuesta inmune que se caracteriza por la presencia de títulos altos de anticuerpos en suero y líquido cefalorraquídeo (LCR)<sup>3</sup>. La polineuropatía paraneoplásica constituye uno de estos síndromes<sup>4</sup>. Puede ser la primera manifestación de un tumor y llevar a su reconocimiento o puede aparecer una vez diagnosticada la neoplasia<sup>4</sup>. La superposición de distintos síndromes paraneoplásicos es frecuente<sup>1</sup>. Así mismo, varios anticuerpos antineuronales pueden asociarse con el mismo síndrome neurológico y, al contrario, el mismo anticuerpo se puede asociar a distintos síndromes<sup>1,2</sup>.

Aportamos un caso de neuropatía periférica asociada a anticuerpos anti-anfifisina en un paciente con un adenocarcinoma de pulmón poco diferenciado.

## CASO CLÍNICO

Paciente de 73 años, fumador de 40 cigarrillos al día y diabetes insulino dependiente. Acudió al Servicio de Urgencias por un cuadro de dificultad para caminar de dos meses de evolución que comenzó con inestabilidad y frecuentes caídas, que cuando es valorado presenta incapacidad para la deambulaci3n. Se aprecia en la radiograf3a de t3rax una atelectasia basal derecha y una imagen de tama1o de 8 cm de diámetro en hilio derecho sin broncograma aéreo (Fig. 1A), motivo por el que se le ingresa en el Servicio de Medicina Interna para estudio. En la TC de t3rax se confirma la presencia de una masa voluminosa de bordes lobulados en el borde superior del hemit3rax derecho, con un diámetro anteroposterior de unos 8 cm, que en su borde infiltra el hilio pulmonar derecho (Fig. 1B). La citolog3a de esputo resulta positiva para células neoplásicas (carcinoma poco diferenciado de células grandes) por lo que se remite al Servicio de Oncolog3a. El estadio tumoral es un T4N3M0 y se decide comenzar tratamiento con quimioterapia. Durante este ingreso se realiza TC craneal y RM craneal que son normales. Una vez dado de alta se remite al paciente a consultas de neurolog3a para continuar estudio del trastorno de la marcha. El



**Figura 1.** A) RX de t3rax que muestra una atelectasia basal derecha y una imagen de 8 cm de diámetro en hilio derecho sin broncograma aéreo. B) TC torácica que muestra una masa voluminosa de bordes lobulados en el borde superior del hemit3rax derecho, con un diámetro anteroposterior de unos 8 cm, que en su borde infiltra el hilio pulmonar derecho.

paciente nos refiere también parestesias en pies y manos, y torpeza manual. En la exploración neurológica se constata un estado mental y lenguaje normales así como el fondo de ojo y pares craneales; no se aprecia nistagmus. La fuerza, tono y trofismo muscular están dentro de límites normales. Los reflejos osteotendinosos están abolidos de manera universal. Presenta una disimetría en las maniobras dedo-nariz y talón-rodilla bilateralmente. Adopta posturas pseudodistónicas en manos en la maniobra de Barré y se aprecia la existencia de un déficit de sensibilidad táctil fina, posicional y vibratoria muy grave en las cuatro extremidades. La marcha es imposible y necesita doble apoyo para la bipedestación en la que amplía la base de sustentación. Estos hallazgos sugieren la existencia de una lesión del sistema nervioso periférico afectando a las fibras que trasportan la sensibilidad pro-

funda y que viajan en la médula por el sistema cordonal posterior. En los potenciales evocados somatosensoriales desde nervios medianos las respuestas periféricas y centrales son de muy baja amplitud, todas tienen latencias absolutas elevadas, el tiempo de conducción central está elevado desde tibiales, y sólo se obtienen las respuestas corticales con latencias absolutas elevadas, más de lo que correspondería a la neuropatía periférica lo que sugiere una afectación periférica y del sistema cordonal posterior (Tablas 1 y 2). Se solicitaron niveles de vitamina B12 y ácido fólico que fueron normales así como serología luética que fue negativa. El estudio bioquímico y citológico del LCR fue normal. Se enviaron muestras de LCR y suero para determinación de anticuerpos antineuronales y fueron positivas para anticuerpos antianfifisina.

**Tabla 1.** Potenciales evocados somestésicos.

Nervio explorado	Latencia ms			Amplitud mV
	ERB	Cervical	Cortical	Cortical
Mediano derecho		<b>19,6</b>	<b>27,5</b>	<b>1,1</b>
Mediano izquierdo	<b>13,3</b>	<b>18,7</b>	<b>27,7</b>	<b>1,4</b>
	Lumbar	Bulbar	Cortical	
Tibial posterior derecho			<b>57,1</b>	<b>0,8</b>
Tibial posterior izquierdo			<b>54,7</b>	<b>0,8</b>

**Tabla 2.** Electroneurograma ( $\mu$ V, amplitud en microvoltios; CPE, ciático poplíteo externo; Lat, latencia; Vc, velocidad de conducción.).

	Velocidad de conducción motora				
	Vc	$\mu$ V Media	$\mu$ V Distal	Lat Media	Lat Distal
Mediano derecho	44	8	8	8,5	3,3
Cubital derecho	50	5	7	9	2,7
CPE derecho	26	0,8	0,9	18,1	6,4
CPE izquierdo	36	1,6	1,6	14,8	5
Tibial posterior derecho	35	2,7	3,4	16	5
Tibial posterior izquierdo	32	2,7	3,4	19	7,4
Velocidad de conducción sensitiva					
	Vc		$\mu$ V Distal		Lat Distal
Mediano 2º dedo derecho	52		4		2,9
Cubital 5º dedo derecho	43		4		3
Sural derecho	Sin respuesta				
Sural izquierdo	Sin respuesta				

## DISCUSIÓN

Se trata por tanto de un paciente que consulta por un trastorno de la marcha, en el que el hallazgo casual del tumor de pulmón hace que se demore el diagnóstico de la polineuropatía paraneoplásica. La relación entre ambos procesos viene avalada por las características clínicas de la polineuropatía consistentes en una muy grave afectación de la sensibilidad artrocinética o posicional de curso subagudo. El déficit sensitivo causa desorganización del movimiento y ataxia lo que conlleva incapacidad para caminar. El hallazgo, tanto en LCR como en suero, de anticuerpos anti-anfifisina apoya aún más el diagnóstico de polineuropatía paraneoplásica.

La polineuropatía sensitiva subaguda es una ganglionopatía ya que en los estudios neuropatológicos se han visto infiltrados de linfocitos y pérdida neuronal en el ganglio de la raíz dorsal lo que provoca secundariamente una atrofia de las raíces posteriores de la médula y una degeneración de los cordones dorsales<sup>3,4</sup>. Con frecuencia se asocia a otros síndromes paraneoplásicos como la encefalomielitis paraneoplásica<sup>3</sup>. En más del 80% de los casos los síntomas de la polineuropatía preceden al diagnóstico del tumor, como en este caso, y la mayor parte de las veces se trata de un cáncer de pulmón de células pequeñas. La mayoría de estos pacientes tienen anticuerpos anti-Hu<sup>3,5</sup>. Los anticuerpos anti-anfifisina se encuentran sobre todo en pacientes con el síndrome de la persona rígida, aunque con una frecuencia mucho menor se han encontrado en otros síndromes paraneoplásicos tales como encefalomielitis/ polineuropatía sensitiva, degeneración cerebelosa y opsoclonus<sup>6</sup>.

La polineuropatía paraneoplásica excepcionalmente puede responder al recambio plasmático, inmunoglobulinas intravenosas o inmunosupresores<sup>7</sup>.

En conclusión, los síndromes neurológicos paraneoplásicos deben tenerse en consideración ya que en la mayoría de los casos preceden a las manifestaciones clíni-

cas de la neoplasia que los produce y pueden permitir su diagnóstico en una fase precoz. La asociación de anticuerpos anti-anfifisina a polineuropatía paraneoplásica es poco frecuente.

---

### Agradecimientos

Deseamos agradecer al Dr. Francesc Graus y a sus colaboradores del Hospital Clínico de Barcelona el riguroso estudio de las muestras que les enviamos.

## BIBLIOGRAFÍA

1. POSNER JB. Paraneoplastic syndromes. *Rev Neurol* 2002; 158: 899-906.
2. DALMAU JO, POSNER JB. Paraneoplastic syndromes. *Arch Neurol* 1999; 56: 405-408.
3. BATALLER I, DALMAU J. Anticuerpos anti-neuronales y síndromes neurológicos paraneoplásicos. *Neurología* 2002; 17: 85-96.
4. GRISOLD W, DRLICEK M. Paraneoplastic neuropathy. *Curr Opin Neurol* 1999; 12: 617-625.
5. ANTOINE J-C, MOSNIER J-F, ABSI L, CONVERS P, HONNORAT J, MICHEL D. Carcinoma associated paraneoplastic peripheral neuropathies in patients with and without anti-onconeural antibodies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999; 67: 7-14.
6. SAIZ A, DALMAU J, BUTLER MH, CHEN Q, DELATTRE JY, DE CAMILLI P et al. Anti-amphiphysin I antibodies in patients with paraneoplastic neurological disorders associated with small cell lung carcinoma. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999; 66: 214-217.
7. KEIME-GUIBERT F, GRAUS F, FLEURY A, RENÉ R, HONNORAT J, BROET P et al. Treatment of paraneoplastic neurological syndromes with antineuronal antibodies (Anti-Hu, Anti-Yo) with a combination of immunoglobulins, cyclophosphamide, and methylprednisolone. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000; 68: 479-482.