



clínica e investigación en ginecología y obstetricia

www.elsevier.es/gine



CASO CLÍNICO

No todo es lo que parece: miastenia gravis, una rara manifestación paraneoplásica del cáncer de ovario: caso clínico



P. Díaz Ortega*, M. Osinaga Alcaraz, B. Bezares Pérez, V. Segura Ortega, M. Fonseca Pérez y M. García Manero

Departamento de Obstetricia y Ginecología, Hospital García Orcoyen, Estella, Navarra, España

Recibido el 11 de septiembre de 2019; aceptado el 2 de diciembre de 2019

Disponible en Internet el 20 de febrero de 2020

PALABRAS CLAVE

Cáncer ovárico;
Síndrome
paraneoplásico;
Síndrome neurológico
paraneoplásico;
Síndrome miasténico;
Miastenia gravis

KEYWORDS

Ovarian cancer;
Paraneoplastic
syndrome;
Neurological
paraneoplastic
syndrome;
Myasthenic
syndrome;
Myasthenia gravis

Resumen Los síndromes neurológicos paraneoplásicos son un conjunto de trastornos, raramente asociados a tumores ginecológicos. Su presencia debe alertarnos sobre la posible existencia de un tumor maligno subyacente.

Presentamos un caso de miastenia gravis, como manifestación paraneoplásica de un cáncer de ovario primario avanzado.

© 2020 Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Not all is what it seems: Myasthenia gravis, a rare paraneoplastic manifestation of ovarian cancer: Clinical case

Abstract Paraneoplastic neurological syndromes are an unusual diseases rarely associated with gynaecological tumours. Their presence must alert on the possible existence of an underlying malignant tumour.

A rare case is presented of myasthenia gravis as a paraneoplastic manifestation of an advanced primary ovarian cancer.

© 2020 Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: patry.do80@gmail.com (P. Díaz Ortega).

Introducción

Los síndromes neurológicos paraneoplásicos son un grupo heterogéneo de trastornos neurológicos, poco frecuentes¹, y cuya presencia obliga a descartar enfermedad maligna. Su etiopatogenia es autoinmune y se asocian a un peor pronóstico, principalmente por la afectación neurológica².

La miastenia gravis (MG) es una enfermedad neurológica autoinmune que afecta a la transmisión neuromuscular y se caracteriza por la presencia de anticuerpos anti-receptor de ACh³; aunque, hasta en un 10-20% de los casos, estos no se detectan.

Aproximadamente un 10% de los casos de MG corresponden a enfermedad paraneoplásica.

Caso clínico

Mujer de 83 años con antecedentes de enfermedad renal crónica estadio III, hipertensión arterial y bocio multinodular; consulta por cuadro de parestesias distales en ambas extremidades superiores de nueva aparición y disminución de la destreza manual, que en pocos días progresa hacia una sintomatología similar en extremidades inferiores e inestabilidad en la marcha, así como disfagia y voz gangosa. En la exploración neurológica se objetivan debilidad cervical 4/5, debilidad proximal de MMII 4/5, con sensibilidad y ROT conservados. El estudio neurofisiológico revela una polineuropatía sensitivo-motora axonal, con jitter patológico en la estimulación de fibra aislada, y estimulación repetitiva en musculatura distal y proximal normal. La RMN cerebral y el estudio del LCR son normales. Los anticuerpos anti-receptor ACh son positivos, y el resto de estudio de autoinmunidad, así como la IgM para virus del grupo herpes resultan negativos.

Al mismo tiempo se realiza un PET en el que se describe un depósito endometrial de elevada actividad con hallazgos sugestivos de afectación peritoneal.

Dados los hallazgos, en este caso se concluye el diagnóstico de polineuropatía sensitiva subaguda (MG IIb) concurrente paraneoplásica; con sospecha de enfermedad ginecológica como primera opción. Con el fin de revertir la sintomatología miasténica, se inicia tratamiento con piridostigmina y se deriva para valoración por el servicio de ginecología.

En la ecografía transvaginal se objetivan un útero y anejos atróficos, con una formación intracavitaria irregular. Se ofrece biopsia endometrial vs. histeroscopia; sin embargo, la paciente rechaza cualquier procedimiento, por lo que se opta por continuar únicamente con el tratamiento previamente mencionado. Lejos de mejorar la sintomatología, la paciente experimenta un empeoramiento progresivo, junto con astenia, diarrea y distensión abdominal; por lo que es nuevamente valorada en ginecología. En ese momento, la ecografía revela ascitis moderada, masa anexial de gran tamaño, sólido quística de contorno irregular sugestiva de malignidad; pared posterior del útero desdibujada en probable relación con infiltración tumoral, cavidad dilatada con formación irregular en su interior de mayor tamaño que en el estudio previo; engrosamiento de la pared intestinal sugestivo de carcinomatosis peritoneal. Se realizan una histeroscopia y resección de la formación intrauterina,

con estudio anatomopatológico informado como carcinoma seroso de probable origen ovárico. Estos hallazgos junto con niveles de CA-125 962 U/ml y HE4 1.483 U/ml, confirman el diagnóstico de carcinoma de ovario, probablemente en estadio IIIC, y MG paraneoplásica asociada. La paciente rechazó cualquier terapia agresiva, por lo que se optó por realizar un tratamiento sintomático y paliativo.

Discusión

En raras ocasiones, los tumores ginecológicos presentan síntomas neurológicos paraneoplásicos. La mayoría de las publicaciones hablan de la degeneración cerebelar paraneoplásica (DCP), polineuropatía periférica o síndromes neuronales autoinmunes⁴. Solo hay un caso descrito en la literatura de cáncer de ovario primario asociado a síndrome miasténico paraneoplásico¹, aunque se han descrito casos en recidiva de cáncer de ovario (Caliandro et al., 2010)⁵. Todos ellos se engloban dentro de los llamados síndromes paraneoplásicos neurológicos, una rara complicación no metastásica del cáncer, de etiología autoinmune, que puede involucrar a cualquier parte del sistema nervioso central o periférico, y que puede aparecer meses o incluso, años, antes de la detección del tumor primario.

Aunque la asociación de estos síndromes con tumores ginecológicos es poco frecuente, se han descrito casos de síndrome de Lambert-Eaton paraneoplásico asociado a tumores uterinos y de mama⁶⁻⁸ y menos frecuentemente a tumores de cérvix y ováricos^{9,10}. Más común, aunque también rara, es la asociación de DCP a tumores de mama y ovario^{9,11}.

Los SPN no son debidos a invasión directa del tumor o a la extensión metastásica de este, sino a una respuesta inmune originada por el organismo cuando trata de luchar contra el tumor, de ahí que se hayan detectado múltiples anticuerpos asociados a estos síndromes como los anticuerpo anti-receptor de ACh en la MG, anticuerpos anti-canales calcio en el Lambert-Eaton, anticuerpo anti-Yo o anti-Hu en la degeneración cerebelosa paraneoplásica^{9,11}; en este último caso, asociados a tumores pélvicos y de mama, y a un peor pronóstico.

Presentamos un caso de una paciente que, al igual que en el caso de Simonsen et al., 2018; comienza con un síndrome miasténico, consistente en debilidad y parestesias bilaterales y simétricas en EESS y EEII, de nueva aparición y rápidamente progresivo; dado que la MG de origen autoinmune aparece característicamente en mujeres jóvenes, en este caso, dada la edad de la paciente, debe pensarse en un síndrome paraneoplásico como primera opción diagnóstica.

La MG es una enfermedad autoinmune cuyo diagnóstico se basa en la presencia de sintomatología característica junto a la detección de anticuerpos específicos anti-receptores de ACh con un defecto postsináptico de la placa motora.

Un 10% de los casos de MG corresponden a una enfermedad paraneoplásica. Es de vital importancia identificar correctamente a los pacientes con enfermedad de la motoneurona paraneoplásica, ya que ello representa una posibilidad de tratamiento y/o curación. En presencia de un cuadro subagudo de afectación de la placa motora, especialmente si se acompaña de clínica atípica u otras

manifestaciones de afectación neurológica, debemos pensar en un SPN y solicitar un estudio de anticuerpos onconeuro-nales. En caso de que estos sean negativos y exista fuerte sospecha de una etiología paraneoplásica, debería realizarse un Total-body PET/TC. El PET/TC con imagen combinada estructural y funcional en el mismo estudio, presenta unas sensibilidad y especificidad del 100 y 97,3%, respectivamente para la detección de estos tumores, con un VPP del 80% y un VPN del 100%. En nuestro caso se realizaron ambas pruebas, concluyéndose un síndrome paraneoplásico secundario a enfermedad ginecológica, dados los hallazgos del PET/TC⁶.

En este caso, el estudio anatomopatológico describió un carcinoma seroso de probable origen ovárico; si bien es cierto que podría haberse sospechado un carcinoma seroso de endometrio por la imagen ecográfica inicial, la hiper-captación endometrial en el PET/TC y la elevación de los marcadores tumorales. El HE4 ha demostrado un gran potencial para su uso clínico como marcador diagnóstico y pronóstico en el cáncer epitelial de ovario; sin embargo, también aparece elevado en tumores de pulmón y de endometrio. Recientes estudios hablan de su posible utilización como marcador en otros tipos de tumores (Kumarasamy et al., 2019)^{7,8}.

Solo un 10% de los tumores de ovario asocian síndromes paraneoplásicos que afectan al SNC y, menos frecuentemente al SNP, y en el 80% de estos casos, la clínica neurológica precede a la detección de la enfermedad pélvica, lo que permitiría un diagnóstico más temprano del tumor primario. Sin embargo, tanto en nuestra paciente como en el caso de Simonsen et al., el tumor ya se encuentra en un estadio IIIC.

El tratamiento del tumor primario parece ser la mejor forma de controlar de los SNP; sin embargo, no siempre es posible su localización o su resección, por lo que la plasmáfesis, los corticoesteroides o los inmunomoduladores podrían ser buenas opciones de tratamiento para controlar la sintomatología de estos desórdenes. Incluso la ciclofosfamida, un agente quimioterápico alquilante, podría ser una buena opción de tratamiento, por su acción inmunosupresora sobre las crisis miasténicas, y por su actividad antineoplásica sobre el cáncer de ovario¹²; sin embargo el *gold standard* de la terapia actual para el cáncer de ovario avanzado está basada en la combinación de platino y taxol, y las terapias más recientes que incluyen terapias anti-angiogénicas, inhibidores del PARP, inhibidores de los factores de crecimiento o del receptor del folato, así como la inmunoterapia.

En la paciente de Simonsen et al., el tratamiento del tumor primario condujo a una mejoría de la sintomatología miasténica, lo que podría suponer un predictor de la respuesta al tratamiento, junto con el descenso de los niveles de CA-125. En nuestro caso, la paciente rechazó cualquier

tratamiento intensivo, por lo que se optó por un tratamiento sintomático con piridostigmina y paliativo no quimioterápico, no mejorando la sintomatología miasténica a pesar del tratamiento, y resultando además en una rápida progresión de la enfermedad y fallecimiento de la paciente.

Hasta donde sabemos, este es el segundo caso reportado de síndrome miasténico paraneoplásico asociado a una neoplasia ovárica primaria. Subrayamos la importancia del diagnóstico precoz de estas afecciones y el tratamiento del tumor primario como mejor opción terapéutica.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Simonsen M, Miyabe MM, Ouki HT, Galvão ACR, Leite D, Murayama BAR, et al. Myasthenia as a paraneoplastic manifestation of ovarian cancer. *Gyn Oncol*. 2018;25:35–6.
2. Nath Renjen P, Mohan Chaudhari D, Shilpi US, Zutshi D, Ahmad K. Paraneoplastic Cerebellar Degeneration associated with ovarian adenocarcinoma: A case report and review literature. *Ann Indian Acad Neurol*. 2018;21:311–4.
3. Dalmau J, Rosenfeld MR. Update on paraneoplastic neurologic disorders. *Commun Oncol*. 2010;7:219–24.
4. Zaborowski MP, Spaczynski M, Nowak-Markwitz E, Michalak S. Paraneoplastic neurological syndromes associated with ovarian tumors. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2015;141:99–108.
5. Caliendo P, Luigetti M, Ricci E, Mirabella M, Tonali PA, Padua L. Cerebellar degeneration and ocular myasthenia gravis in a patient with recurring ovarian carcinoma. *Neurol Sci*. 2010;31:79–81.
6. Maskery MP, Hill J, Cain JR, Emsley HCA. The Utility of FDG-PET/CT in Clinically Suspected Paraneoplastic Neurological Syndrome: A Literature Review and Retrospective Case Series. *Front Neurol*. 2017;8:238.
7. Kumarasamy C, Madhav MR, Sabarimuruqan S, Lakhotiya K, Pandey V, Priyadarshini T, et al. Diagnostic and prognostic role of HE4 expression in multiple carcinomas: A protocol for a systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2019;98:e15336.
8. Mélé N, Berzero G, Maisonneuve T, Salachas F, Nicolas G, Weiss N, et al. Motor neuron disease of paraneoplastic origin: A rare but treatable condition. *J Neurol*. 2018;265:1590–9.
9. Gilhus NE. Myasthenia Gravis. *N Engl J Med*. 2006;29:2570–1.
10. Zivaljevic M, Popovic S, Vujkov T. Lambert-Eaton myasthenic syndrome a rare manifestation of paraneoplastic syndrome in ovarian cancer. *Case Report Med Pregl*. 2005;58(9–10):495–577.
11. Peterson K, Rosenblum MK, Kotanides H, Posner JB. Paraneoplastic cerebellar degeneration. I. A clinical analysis of 55 anti-Yo antibody-positive patients. *Neurology*. 1992;42:1931–7.
12. McGuire WP, Hoskins WJ. Cyclophosphamide and cisplatin compared with paclitaxel and cisplatin in patients with stage III and stage IV ovarian cancer. *N England J Med*. 1996;334:1–6.