

M.C. Romero Fernández^a

M. Hens^b

J.M. Moreno Montesinos^a

M. Sánchez Hurtado^a

J. Gómez Arias^a

I. Ruiz^c

MD. Rivera Acosta^a

E. García Re^a

A. Gilabert^a

^aServicio de Obstetricia y Ginecología. Hospital General Universitario Ciudad de Jaén. Jaén. ^bServicio de Neurología. Hospital General Universitario Ciudad de Jaén. Jaén. ^cServicio de Anatomía Patológica. Hospital General Universitario Ciudad de Jaén. Jaén. España

Correspondencia:

Dra. M.C. Romero Fernández.
García Triviño, 11, 6.^o D.
23008 Jaén. España.

Fecha de recepción: 6/6/02

Aceptado para su publicación: 23/1/03

Síndrome paraneoplásico cerebeloso asociado con carcinoma de ovario

Paraneoplastic syndrome with cerebellar degeneration associated with ovarian carcinoma

M.C. Romero Fernández, M. Hens, J.M. Moreno Montesinos, M. Sánchez Hurtado, J. Gómez Arias, I. Ruiz, MD. Rivera Acosta, E. García Re, A. Gilabert. Síndrome paraneoplásico cerebeloso asociado con carcinoma de ovario.

RESUMEN

Presentamos el caso de una paciente afectada de un síndrome paraneoplásico con degeneración cerebelosa, como primera manifestación de un tumor ovárico en la que todos los estudios resultaron normales, a excepción de la presencia de un autoanticuerpo anti-Yo, que reconoce antígenos citoplasmáticos de las células de Purkinje del cerebelo. La sospecha de un tumor ovárico fue confirmada microscópicamente tras la extirpación de los dos anejos.

SUMMARY

We describe a patient who presented paraneoplastic syndrome with cerebellar degeneration as the first manifestation of an ovarian tumour. The results of initial investigations were normal except for the presence of anti-Yo autoantibodies that recognized Purkinje cell cytoplasmic antigens of the cerebellum. Ovarian tumour was confirmed microscopically after extirpation of both ovaries.

INTRODUCCIÓN

Los síndromes neurológicos paraneoplásicos son una manifestación a distancia del tumor primario no metastásico y se presentan en el 1% de pacientes con neoplasias malignas^{1,2}. Según el criterio topográfico, se pueden clasificar en: síndromes cerebrales, síndromes medulares, alteraciones de ganglios raquídeos posteriores, neuropatía periférica, alteración de la unión neuromuscular y miopatía². Hay diferentes teorías patogénicas acerca de su aparición, entre las que se incluyen: infecciones, alteraciones endocrinas y metabólicas y sustancias tóxicas liberadas por el tumor, y últimamente se postula una base autoinmune que vendría refrendada por la presencia de autoanticuerpos circulantes contra antígenos neurales^{2,10}. Suelen aparecer meses e incluso de uno a 3 años antes de conocerse que el paciente es portador de un tumor. Los tumores implicados con más frecuencia son: pulmonares, linfomas hodgkinianos, mielomas, de ovario, de útero, de mama, de próstata y macroglobulinemia de Waldenström¹⁰.

Presentamos el caso de una paciente afectada de una degeneración cerebelosa como primera manifestación de un tumor ovárico, en la que todos los

178 estudios resultaron normales, y en que el tumor sólo se confirmó microscópicamente.

CASO CLÍNICO

Mujer de 48 años, perimenopáusica, con síndrome depresivo en tratamiento de varios meses de evolución. Presentaba un cuadro progresivo de mareo e inestabilidad en la marcha, de 2 meses de evolución, al que se añadió una hemiparexia izquierda y disartria.

En la exploración, la paciente se hallaba consciente y orientada, disártica, sin rigidez de nuca ni otros déficit en los pares craneales. La sensibilidad estaba conservada. Los signos de Barré y de Romberg eran negativos, no había dismetría ni perdida del equilibrio, el caminar era tambaleante y no se observaba nistagmo.

El estudio hematológico básico fue normal, así como la serología (lúes, *Borrelia* y *Brucella*). Se llevaron a cabo resonancia magnética nuclear (RMN) craneal, con imagen de atrofia cerebelosa (fig. 1); tomografía computarizada (TC) craneal y abdominopélvica (fig. 2), y eco-Doppler de cuello, que fue normal. Los anticuerpos anticardiolipina, antinucleares (ANA) y anti-ENA fueron negativos. En el líquido cefalorraquídeo (LCR) se halló un aumento de inmunoglobulina G de 13,6 (0-3,4), por lo que se instauró un tratamiento con corticoides intravenosos, sospechando un cuadro desmielinizante. Ante la escasa mejoría se administró gammaglobulina intravenosa. Como no se observaban cambios se sospechó la existencia de un tumor primario y se comenzó el rastreo. Los marcadores tumorales (Ca 125, Ca 19.9 y Ca 15.3) sólo pusieron de manifiesto alteración del Ca 125, con valor de 558, sugerente de neoplasia oculta (ovario, linfoma o mama). Ante la sospecha de una degeneración paraneoplásica se solicitaron anticuerpos antineuronales en el LCR (anti-Ho y anti-Yo), obteniendo resultados de inmunorreactividad para los anticuerpos anti-Yo, por inmunohistoquímica e Inmunoblot de cerebro de rata. Este resultado apoyó la posibilidad de un síndrome cerebeloso paraneoplásico asociado con cáncer de ovario.

El estudio ginecológico (exploración, ecografía, RMN pélvica, citología y mamografía) únicamente evidenciaron un útero con un pequeño nódulo de mioma, y a pesar de que los ovarios presentaban un



Figura 1. Imagen de resonancia magnética nuclear craneal, en la que se aprecia la atrofia cerebelosa.

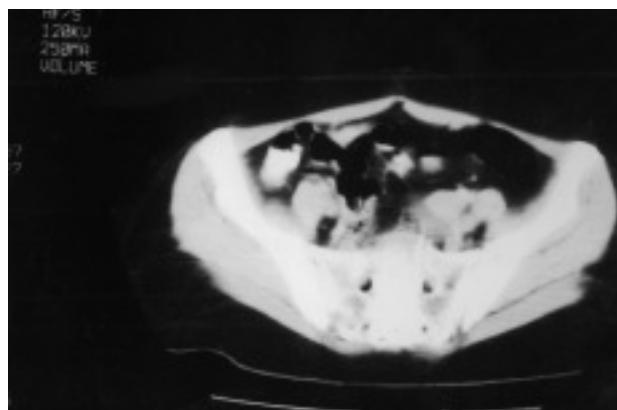


Figura 2. Imagen de resonancia magnética nuclear pélvica en la que se aprecia un discreto agrandamiento de los ovarios.

aspecto normal, se decidió efectuar una laparotomía abdominal, en la que se encontraron los genitales internos macroscópicamente de aspecto normal, por lo que se realizó una histerectomía total más doble anexectomía y lavado peritoneal.

Hallazgos anatomoabnormalidades

- **Anejo derecho.** Carcinoma indiferenciado de crecimiento papilar focal (fig. 3), con múltiples imágenes de invasión vascular y linfática que infiltran la trompa de Falopio; estadio II G3.
- **Anejo izquierdo.** Normal.
- **Útero.** Endometrio proliferativo. Leiomioma de 0,8 cm.
- **Lavado peritoneal.** Sin hallazgos.

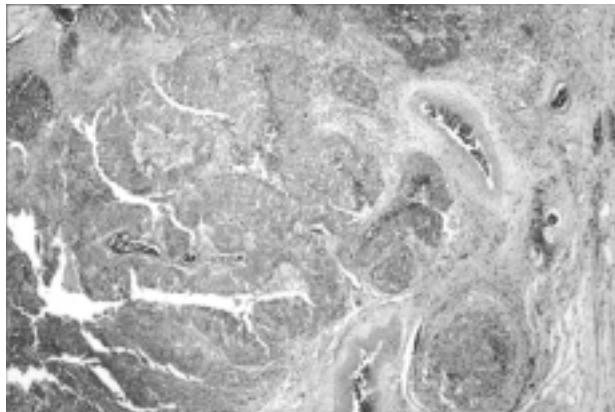


Figura 3. Ovario con carcinoma indiferenciado de patrón sólido predominante (hematoxilina-eosina, $\times 400$).

Se procede a tratamiento quimoterápico con tres ciclos de ciclofosfamida más carboplatino, pero tras encontrar adenopatías cervicales éste se cambia a carboplatino más paclitacel, en seis ciclos. Posteriormente, la paciente refiere mejoría subjetiva, aunque mantiene los síntomas de degeneración cerebelosa. En la actualidad sigue terapia rehabilitadora.

DISCUSIÓN

En una paciente con degeneración paraneoplásica cerebelosa asociada con cáncer de mama o de ovario, se ha demostrado la presencia de un autoanticuerpo denominado anti-Yo, que reconoce antígenos citoplasmáticos de las células de Purkinje del cerebelo. Este anticuerpo es una IgG policlonal, capaz de fijar el complemento y de concentrarse de forma selectiva en el LCR, que no se ha encontrado en pacientes con degeneración cerebelosa paraneoplásica no asociada con los cánceres antes mencionados, ni tampoco en un gran número de controles norma-

les o con diversas enfermedades neurológicas. En un estudio inicial, este anticuerpo se encontró en dos de 13 pacientes con cáncer de ovario sin enfermedad neurológica, aunque este dato no fue confirmado en un trabajo posterior en el que se evaluó a 120 pacientes². Por Western blot este anticuerpo reconoce un grupo de antígenos de 62 y 34 kDa de peso molecular. Por otro lado, el antígeno reconocido por el anti-Yo se ha detectado en los tumores de pacientes con degeneración cerebelosa paraneoplásia^{8,9}, y una vez descartadas las causas usuales de dicha degeneración, se debe tener en cuenta la alta sospecha clínica tumoral en pacientes con esta sintomatología, pese a la ausencia de síntomas de tumor primario e incluso la normalidad en pruebas de imagen y acto quirúrgico¹.

En cuanto al tratamiento quirúrgico realizado, cada día gana más partidarios la práctica de linfadenectomía pélvica y paraaórtica sistémica en los estadios tempranos del carcinoma de ovario, porque en las series más significativas publicadas la frecuencia de metástasis retroperitoneales en estadios I y II oscila alrededor del 8,9% de promedio en ganglios pélvicos y de 12,3% en ganglios paraaórticos¹¹. Así, entre el 5 y el 20% de las pacientes con carcinoma de ovario en etapas tempranas tendrán metástasis en ganglios retroperitoneales en el 33% de los ganglios clínicamente no sospechosos^{12,13}, lo que hace que la biopsia de los ganglios sospechosos no sea una valoración adecuada al tratarse de metástasis microscópicas en gran parte de los casos.

Debido a la escasa frecuencia de presentación de nuestro caso, así como la normalidad en pruebas complementarias e impresión macroscópica en la intervención, no se realizó linfadenectomía pélvica, sin embargo en la actualidad valoraríamos la necesidad de efectuarla.

En el tratamiento oncológico se dejó como segunda línea el paclitacel debido al estado neurológico de la paciente y a la toxicidad del fármaco.

BIBLIOGRAFÍA

1. Tejeiro J. Síndromes neurológicos paraneoplásicos. En Bermejo Pareja F, editor. Clínica básica neurología. Madrid: Díaz de Santos, 1991; p. 534-42.
2. Graus F. Síndrome neurológico paraneoplásico. En: Encodina-Puiggrosa A, editor. Tratado de neurología. Madrid: ELA, 1994; p. 543-9.
3. Greenlee JE, Dalmau J, Lyons T, Clawson S, Smith RH, Pichr HR. Asociation of anti-Yo (type I) antibody with paraneoplastic cerebellar degeneration in the setting of transitional cell carcinoma of the bladder and neurology. Ann Neurol 1999;45:805-9.
4. Holzman P, Holly D, Estielbard G. Paraneoplastic cerebellar degeneration with Anti-Yo antibodies ovarian carcinoma. Schweiz Red Wochenschr 1998;128:906-8.
5. Kao I, Abbas J, Wu X. Anti-Yo positive paraneoplastic cerebellar degeneration associated with ovarian carcinoma. Gynecol Oncol 1999;178-83.
6. Coventry P. Endometrioid adenocarcinoma of the ovary with paraneoplastic syndrome. Int J Clin Prat 1998;52:438.
7. Estorstein A, Vedeler G, Krossner B. Paraneoplastic cerebellar degeneration. Tidsskr Nor Laegeforen 1997;47:2947-8.
8. Antibodies to cerebellar Purkinje cerebellar degeneration and ovarian carcinoma. Ann Neurol 1983;14:609-13.
9. Greele JE, Braheur HR. Immuno peroxidase-lavelling of rat brain sections with sera from patients with paraneoplastic cerebellar degeneration and systemic neoplasia. J Neuropatol Exp Neurol 1998;47:561-71.
10. Wilson, Bramwald, Isselbach, Petersdorf, editores. Harrison. Principios de medicina interna. Volumen 2. 12.^a ed. 1992; p. 1907-12.
11. Morre DH. Primary surgical management of early epithelial ovarian carcinoma. En: Rubin SC, Suttan GP editors. Ovarian cancer. Mc Craw-Hill Inc, 1993; p. 219-39.
12. Soper JT, Johnson P, Johnson V, Berchack A, Clarke-Pearson DL. Comprehensive restaging laparotomy in women with apparent early ovarian carcinoma. Obstet Gynecol 1992;80:949-53.
13. Burghardt E, Pickel H, Lahousen M, Siettmann H. Pelvic lymphadenectomy in operative treatment of ovarian cancer. Am J Obstet Gynecol 1986;155:315-9.