

Síndrome de Guillain-Barré crónico y neoplasia gástrica: ¿causalidad o casualidad?

J. IBÁÑEZ FRÍAS, G. DE TERESA ROMERO, V. CASADO VICENTE*
Residentes de Medicina Familiar y Comunitaria. *Especialista en Medicina de
Familia y Comunitaria en C.S. Parquesol (Área Oeste). Valladolid



Chronic Guillain-Barré syndrome and gastric neoplasia: causality or chance?

RESUMEN

Los síndromes paraneoplásicos no son producidos por efecto directo del tumor primario o de sus metástasis. En algunos casos, el curso de estos síndromes discurre paralelo al del proceso maligno subyacente; ello sugiere la existencia de una etiología paraneoplásica cierta. En otros casos, por el contrario, el síndrome paraneoplásico y el tumor siguen caminos independientes.

En ambos casos es importante tener en cuenta su existencia porque puede ser el primer signo de un proceso maligno, lo que permite la detección precoz en un estadio curable y posteriormente pueden utilizarse como marcadores tumorales en los pacientes previamente tratados, con el fin de detectar recidivas precoces.

Palabras clave: Diagnóstico precoz del cáncer. Síndromes paraneoplásicos.

ABSTRACT

Paraneoplastic syndromes are not a direct consequence of neither the primary tumour nor its metastasis. The clinical course of these syndromes sometimes correlates to the malignancy underneath itself, what may suggest an ascertain paraneoplastic etiology. However, some other times both the paraneoplastic syndrome and the tumour follow independent courses. In any of these situations it is essential to consider their potential existence for they may suppose the first sign of a malignant process. This will contribute to their early detection in a curable stage and their use as clinical tumour markers of early recurrences in treated patients.

Key words: Cancer early diagnosis. Paraneoplastic syndromes.

INTRODUCCIÓN

En la clínica diaria estamos muy sensibilizados con la detección de los efectos directos producidos por la extensión local de los tumores y sus metástasis, pero en ocasiones olvidamos la existencia de otros que pueden aparecer a distancia y que denominamos síndromes paraneoplásicos.

A la consulta del médico de familia acuden pacientes con síntomas que pueden ser el inicio de un proceso subyacente por lo que, aunque estas manifestaciones tumorales aparecen en una minoría de los enfermos, es importante su identificación o sos-

pecha, ya que puede ser una voz de alarma en el diagnóstico precoz de un proceso maligno oculto hasta ese momento.

A propósito de un caso clínico realizamos una revisión de los síndromes paraneoplásicos neurológicos y, de éstos, los más importantes por su frecuencia, que son los unidos a neuropatías periféricas, junto con sus principales signos y síntomas.

CASO CLÍNICO

Varón de 76 años de edad, sin antecedentes personales de interés excepto fractura de cadera dere-

cha a los 74 años, resuelta sin secuelas. Acude a consulta de atención primaria con imposibilidad absoluta de caminar y con pérdida de fuerza de extremidades superiores e inferiores. Previamente presentó un proceso catarral-diarreico autolimitado, seguido de un cuadro agudo de 4 días de evolución con parestesias, dolor y debilidad en extremidades inferiores de carácter ascendente.

El estudio de este paciente se realizó intrahospitalariamente, siendo en ese momento la exploración general normal y en la exploración neurológica presentaba una tetraparesia flácida de predominio proximal, arreflexia difusa y amiotrofias globales sin fasciculaciones. Se realizó un sistemático de sangre con velocidad de sedimentación glomerular y coagulación, proteinograma, inmunoglobulinas, hormonas tiroideas, serología infecciosa a RPR y *Borrelia*, anticuerpos anti GM1 y E de conectivopatía, sistemático de orina, cultivo de heces, radiografía de tórax y electrocardiograma. Todas estas pruebas resultaron normales o negativas. La punción lumbar con citología, bioquímica y cultivos resultaron normales. El electromiograma fue informado como neuropatía periférica generalizada sensitivo-motora, de probable carácter desmielinizante.

Dados los resultados, es diagnosticado de polirradiculopatía aguda, estabilizándose tras tratamiento con inmunoglobulinas inespecíficas intravenosas; compatible, en un primer momento, con una polirradiculoneuritis de Guillain-Barré.

En una de las consultas a su médico de familia, el paciente es remitido a especializada por la mala evolución neurológica, ya que sufría afectación esfinteriana hasta ese momento inexistente. Es hospitalizado y a la analítica, ya realizada anteriormente, se añade serología a sífilis, *mycoplasma*, *coombs anti Brucella*, *Rickettsia coronii*, *Proteus OX2*, *OX19* y VIH, que resultaron ser negativos. El factor reumatoideo, anticuerpos antinucleares, vitamina B12, ácido fólico, enzima convertidora de angiotensina y porfirinas en orina fueron normales.

En la electromiografía se evidenciaba una polirradiculopatía severa sensitivo-motora con desmielinización y degeneración axonal. En este momento es etiquetado de polirradiculopatía desmielinizante inflamatoria crónica, por su evolución mayor de tres meses. Se intentó de nuevo tratamiento con inmunoglobulinas intravenosas, pero fue ineficaz, por lo que se instauró corticoterapia parenteral, controlándose la progresión neurológica.

Como único dato evolutivo destacaron episodios autolimitados de alteración del tránsito intestinal en forma de diarrea. El paciente es dado de alta hospitalaria con tratamiento corticoide oral, pendiente de posteriores revisiones.

Estando en su domicilio, sufre un cuadro de dolor abdominal localizado en epigastrio, con reflujo

gastroesofágico y acompañado de episodio de melenas. Se solicita un estudio endoscópico en el que se visualiza una masa ulcerada, pétreca que ocupa la cara posterior, curvatura mayor y cuerpo del estómago. El estudio anátomo-patológico nos identifica la naturaleza del tumor, compatible con un adenocarcinoma gástrico. Pruebas realizadas posteriormente objetivaron la existencia de metástasis hepáticas, por lo que se optó por un tratamiento paliativo del paciente.

DISCUSIÓN

Los trastornos neurológicos son frecuentes en los pacientes con cáncer, siendo el tumor primario o las metástasis los causantes de estos procesos. Los síndromes neurológicos secundarios a alteraciones endocrinas e hidroelectrolíticas, constituyen la segunda causa en frecuencia de signos y síntomas neurológicos en el paciente canceroso. La enfermedad cerebro-vascular es también, en ocasiones, responsable de las alteraciones nerviosas, así como la toxicidad del tratamiento (quimioterapia, radioterapia), las debidas a infecciones del sistema nervioso central y, por último, las ocasionadas por síndromes paraneoplásicos asociados a neoplasias malignas.

Se estima que los síndromes paraneoplásicos neurológicos o "acción a distancia" aparecen en menos del 1% de los tumores malignos¹ y pueden afectar a diferentes partes del sistema nervioso (Tabla I). La mayoría de los síndromes siguen un curso paralelo al del tumor subyacente, lo cual resulta menos frecuente en el caso de los síndromes neurológicos no metastásicos, en los que el curso de las alteraciones neurológicas es con frecuencia independiente del tumor primitivo.

Aunque un reconocimiento rápido del proceso puede beneficiarse de un tratamiento efectivo del síndrome paraneoplásico y potencial cura del cáncer causante², la mayoría de los pacientes con alteraciones neurológicas quedan con secuelas permanentes, independientemente de la evolución de dicho tumor^{3,4}. Producen cuadros subagudos que pueden preceder al diagnóstico del tumor primario en meses e incluso años.

Hay autores que le atribuyen una incidencia del 30% en los casos de tumores malignos⁵, siendo más frecuente en los carcinomas pulmonares, de ovario, estómago, próstata, testículo y mama.

Todos los estudios realizados refieren una base autoinmune mediada por la reactividad cruzada entre antígenos tumorales y células nerviosas afectadas. Algunos se caracterizan por la existencia en líquido cefalorraquídeo y suero de anticuerpos frente a tejido nervioso o músculo. La presencia de algunos de estos anticuerpos pueden

confirmar el origen paraneoplásico de la alteración neurológica.

Moll⁶ evaluó la validez diagnóstica de la presencia de anticuerpos anticélulas nerviosas en suero. En su estudio comparaba grupos de pacientes sospechosos de padecer un síndrome paraneoplásico con grupos controles. Sus datos obtenidos indicaron moderada sensibilidad del 38%, pero una alta especificidad del 98% (95% intervalo de confianza 95,5-99,8%) para la presencia de anticuerpos en cuadros neurológicos sospechosos de síndromes paraneoplásicos.

En ocasiones se reproduce el síndrome, transfiriendo estos anticuerpos a animales de experimentación. Estos estudios han sido realizados por numerosos investigadores como Carpentier⁷, pero a excepción del síndrome de Lambert-Eaton, ni la

transferencia pasiva de anticuerpos como Anti Hu, Anti Yo y Anti Ri, ni su recombinación proteica han sido capaces de reproducir un síndrome paraneoplásico en modelos animales. Sin embargo el descubrimiento de estos anticuerpos puede ser utilizado en el diagnóstico del cáncer, especialmente en estadios precoces.

Un mejor entendimiento de las reacciones inmunológicas entre el tumor y el sistema nervioso, ayudará en el futuro a descubrir nuevos anticuerpos específicos de síndromes neurológicos no metastásicos y un progreso en el tratamiento de los síndromes neurológicos paraneoplásicos.

Los síndromes paraneoplásicos que afectan los nervios periféricos son los de mayor frecuencia (Tabla II). Las manifestaciones clínicas descritas en nuestro caso clínico se asemejan a las señala-

Tabla I

SÍNDROMES NEUROLÓGICOS PARANEOPLÁSICOS**CEREBRO Y NERVIOS CRANEALES**

- Degeneración retiniana
- Neuritis óptica
- Degeneración cerebelosa
- Opsoclonus-mioclonus*
- Encefalitis límbica
- Encefalitis del tronco encefálico

MÉDULA ESPINAL Y GANGLIOS DE LAS RAÍCES DORSALES

- Mielopatía necrotizante
- Mielitis
- Enfermedad de motoneurona
- Neuropatía motora
- Neuropatía sensitiva

NEUROPATÍA PERIFÉRICA

- Polineuropatía sensitivo-motora
- Neuropatías asociadas a discrasias de células plasmáticas
- Polirradiculopatía aguda
- Mononeuritis múltiple
- Neuritis braquial
- Neuropatía autonómica

UNIÓN NEUROMUSCULAR

- Miastenia gravis
- Síndrome miasténico de Lambert-Eaton

MÚSCULO

- Polimiositis-dermatomiositis
- Miopatía necrotizante aguda
- Miopatía carcinoide
- Miotonía
- Neuromiopatía carcinomatosa

Tabla II

NEUROPATÍAS PERIFÉRICAS

	Síntomas	Tumores relacionados
Neuropatía sensitiva	Pérdida sensitiva de inicio subagudo con arreflexia, y fuerza y velocidad de conducción normales	Pulmón y otros
Neuropatía sensitivo-motora periférica	Pérdida de fuerza y debilidad distal, arreflexia e hipoestesia distal y dolor	Pulmón, digestivo, mama, linfomas y mielomas
Polirradiculopatía aguda ascendente	Debilidad bilateral casi siempre simétrica (flácida), empezando generalmente en extremidades inferiores y de curso ascendente. También aparecen signos y síntomas sensitivos.	Linfoma y cáncer gástrico
Neuropatía autonómica	Se presenta de forma subaguda con hipotensión ortostática, alteraciones pupilares, disfunción sudorípara, vejiga neurógena, impotencia y pseudoobstrucción intestinal	Carcinoma pulmonar
Neuropatías asociadas a discrasias de células plasmáticas	En general son subagudas, progresivas, de tipo sensitivo-motor, distal y simétrico, con afectación autonómica	Gammopatía monoclonal benigna, amiloidosis...

das en la polirradiculopatía aguda como síndrome paraneoplásico. Si bien la unión de las dos patologías pudiera ser fruto de la coincidencia, la evolución crónica de la polirradiculopatía y los datos analíticos (normalidad de líquido cefalorraquídeo) pueden hacer pensar en uno como causa del otro.

Están descritas formas crónicas de Guillain-Barré, pero con frecuencia estas formas crónicas son recurrentes, con intervalos libres de síntomas y suelen autolimitarse⁸. En cuanto al líquido cefalorraquídeo, en el 80-90% de los casos existe disociación albúmino-citológica; ninguno de los datos señalados se cumplían en nuestro paciente.

El tumor que con mayor frecuencia se asocia a esta manifestación neurológica es el linfoma, pero existen diversas publicaciones relacionando dicho síndrome paraneoplásico con el adenocarcinoma gástrico^{9,11-15}.

Algunas polirradiculoneuritis tienen como sustrato etiopatogénico una alteración del sistema in-

munitario por lo que, en nuestro caso clínico, la asociación con el cáncer gástrico apoyaría la teoría inmunitaria de los síndromes paraneoplásicos. Según esta teoría, la célula tumoral tiene una capacidad antigénica y es capaz de provocar una reacción antígeno-anticuerpo dirigida contra cualquier estructura. Por tanto, diferentes antígenos de la célula tumoral podrían poner en marcha distintos tipos de anticuerpos, dando lugar a procesos de otra manera no relacionables entre sí¹⁰.

CORRESPONDENCIA:

J. Ibáñez Frías
C/ Antonio Machado nº 135
47008 Valladolid

Bibliografía

1. Agarwala SS. Paraneoplastic syndromes. *Med Clin North Am* 1996; 173-84.
2. Rosen SW. Paraneoplastic syndromes, something old, something new. *West J Med* 1980; 240-1.
3. Rens J. Paraneoplastic syndromes. *Curr Opin Neurol* 1998; 633-7.
4. Gini R, Testini J. Paraneoplastic neurologia syndromes. *Prensa Med Argent* 1970; 100-8.
5. Grisold W, Arlicek M, Casati B, Setinek U, Wondrusch E. Paraneoplastic neurologia syndromes. Classification and diagnosis. *Nervenarzt* 1995; 736-44.
6. Moll JW, Vecht CJ. Immune diagnosis of paraneoplastic neurological disease. *Clin Neurol Neurosurg* 1995; 71-81.
7. Carpentier AF, Delattre JY. Immunological diagnosis of paraneoplastic neurologic syndromes. *Presse Med* 1996; 1835-8.
8. Alfaro A, Alameda F. A 58-year-old male with a neurologia syndrome of rapid course. *Med Clin Barc* 1992; 384-92.
9. Ojeda Prez E, Garmendia Tolosa MT, Sellares Ribera R, Miguel Angulo MT, Clave Arruabarrena E. Polyradiculoneuritis-dermatomyositis as a paraneoplastic syndrome in stomach cancer. *Rev Clínica Española* 1983; 169-4.
10. Kudo M, Noguchi T. Immunoreactive myelin basic protein in tumor cells associated with carcinomatous neuropathy. *Am J Clin Pathol* 1985; 741-3.
11. Echaniz A, Millán A, Del Río Fuentes A, Pedreira JD. Pseudopregnancy and gastric adenocarcinoma. *Med Clin (Barc)*, 1984; 307-8.
12. Mandel S. Paraneoplastic syndromes, how to recognize the remote neurologic effects of cancer. *Postgrad Med* 1989; 141 (4): 149-52.
13. Moll JW, Hense-Logman SC, Splinter TA, Vanderbur ME, Vecht CJ. Diagnostic value of anti-neuronal antibodies for paraneoplastic disorders of the nervous system. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1990; 940-3.
14. Phan TG, Hersch M, Zagami AS. Guillain-Barre syndrome and adenocarcinoma of the gall bladder, a paraneoplastic phenomenon? *Muscle Nerve* 1999; 141-2.
15. Cnow LW. Atrophy of hand muscles associated with gastric cancer, coincidence or paraneoplastic manifestation? *South Med J* 1995; 961-3.

