



**Universidad del  
Rosario**

**Título del documento**

**Síndrome Neurológico Paraneoplásico: Enfermedad de neurona motora inferior,  
reporte de un caso.**

*Paraneoplastic Neurological Syndrome: Lower motor neuron disease, case report.*

**Autor**

**Diana Patricia Jaramillo Herrera**

**Trabajo presentado como requisito para optar por el**

**título de Neurofisiologa Clínica**

**Nervio y Músculo**

**Director**

**Angela María Gómez Mazuera**

**Neurologa – Neurofisiologa Clínica**

**Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud**

**Neurofisiología Clínica – Énfasis en Nervio y Músculo**

**Universidad del Rosario**

**Bogotá - Colombia**

**2020**

## **Identificación del proyecto**

Institución académica:

Universidad del Rosario

Dependencia:

Neurofisiología Clínica – Nervio y Músculo

Título de la investigación:

Síndrome de Motoneurona Inferior de Origen Paraneoplásico: Reporte de un caso.

Instituciones participantes:

Hospital Universitario Fundación Santa Fe de Bogotá

Tipo de investigación:

Reporte de caso

Investigador principal:

Angela Gómez Mazuera

Investigadores asociados:

Diana Patricia Jaramillo Herrera

Asesor clínico o temático:

Ángela Gómez Mazuera

Asesor metodológico:

Cesar Augusto Forero Botero

## ***Tabla de contenido***

<b><i>Resumen:</i></b> .....	<b>5</b>
<b><i>Abstract:</i></b> .....	<b>6</b>
<b><i>Introducción:</i></b> .....	<b>7</b>
Planteamiento del problema.....	7
Justificación .....	7
<b><i>Pregunta de investigación</i></b> .....	<b>8</b>
<b><i>Objetivos</i></b> .....	<b>8</b>
Objetivo general.....	8
Objetivos específicos .....	8
<b><i>Metodología</i></b> .....	<b>9</b>
Tipo y diseño de estudio .....	9
Población y muestra:.....	9
Criterios de inclusión y exclusión:.....	9
Definición y operacionalización de variables .....	9
Técnicas, procedimientos e instrumentos de la recolección de datos .....	9
Plan de procesamiento de muestras biológicas.....	9
Plan análisis de datos .....	9
<b><i>Marco teórico:</i></b> .....	<b>10</b>
<b><i>Presentación del caso clínico:</i></b> .....	<b>12</b>
<b><i>Resultados del caso clínico</i></b> .....	<b>14</b>

<b><i>Discusión:</i></b> .....	<b>15</b>
<b><i>Conclusiones:</i></b> .....	<b>18</b>
<b><i>Alcances y límites de la investigación</i></b> .....	<b>19</b>
<b><i>Aspectos éticos:</i></b> .....	<b>20</b>
<b><i>Agradecimientos:</i></b> .....	<b>20</b>
<b><i>Referencias:</i></b> .....	<b>21</b>
<b><i>Anexos</i></b> .....	<b>24</b>
Figura 1: Patrón de mano hendida del paciente .....	24
Figura 2: Cuadros de comparación de Electromiografías .....	25
Figura 3: Otros paraclínicos realizados.....	26
Figura 4: Clasificación de los síndromes neurológicos paraneoplásicos.....	27
Figura 5: Esquema de los mecanismos fisiopatológicos involucrados en el desarrollo de la respuesta inmunomediada de los síndromes neurológicos paraneoplásicos. ....	28
Figura 6: Clasificación de los anticuerpos antineurales y su mecanismo patogénico. ....	29
Figura 7 y 8: Anticuerpos intracelulares (onconeurales) bien caracterizados y parcialmente caracterizados, tipo de cáncer y manifestaciones clínicas asociadas. ....	30
Figura 8: Anticuerpos neuronales de superficie, con tipo de cáncer y manifestaciones clínicas asociadas. ....	31

***Resumen:***

Se describe un caso de enfermedad de motoneurona inferior, probablemente de origen paraneoplásico asociado a Linfoma B folicular. La enfermedad de motoneurona inferior no es uno de los síndromes neurológicos paraneoplásicos frecuentes, pero se encuentra muy asociado a linfomas. En este caso los hallazgos clínicos de enfermedad de motoneurona iniciaron con fasciculaciones generalizadas, atrofia muscular con debilidad en miembros superiores y patrón de mano hendida, con disfonía leve lo que podía ser consistente de enfermedad primaria de motoneuronas. No había relación con polineuropatía ya que el estudio de neuroconducciones no mostraba alteración en los potenciales de acción sensitivos ni bloqueos en la conducción motora, sin embargo, la electromiografía sí mostró claramente un patrón neuropático con marcada actividad denervatoria en los cuatro segmentos. Se realizaron estudios de extensión con el fin de excluir otras condiciones y así establecer enfermedad primaria de motoneuronas; al realizar una tomografía de tórax se reportaron múltiples ganglios mediastinales y en el PET Scan se documentaron ganglios hipermetabólicos que esclarecieron un diagnóstico de base. El paciente recibió quimioterapia con estabilización del síndrome de motoneurona inferior.

*Palabras clave:* Síndrome neurológico paraneoplásico, enfermedad de motoneurona, síndrome de motoneurona inferior, autoanticuerpos neurales, anticuerpos onconeurales, anticuerpos de superficie, linfoma.

***Abstract:***

A case of lower motor neuron disease is described, probably of paraneoplastic origin associated with follicular B cell lymphoma. Lower motor neuron disease is not one of the most common paraneoplastic neurological syndromes but is strongly associated with lymphomas. In this case the clinical findings of motor neuron disease started with generalized fasciculations, muscle atrophy with weakness in upper limbs and split hand deformity, also mild dysphonia. All these symptoms and findings could be consistent with primary motor neuron disease. There was no relationship with polyneuropathy because the nerve conduction studies did not show any alteration in sensory action potentials or blockages in motor nerve conduction. However, electromyography did clearly show a neuropathic pattern with marked denervation activity in the four spinal segments. Extension studies were carried out to exclude other conditions and thus establish primary motor neuron disease; nevertheless, multiple mediastinal nodes were reported on a chest tomography scan and hypermetabolic nodes were documented on the PET-Scan which clarified a baseline diagnosis. The patient received chemotherapy with stabilization of lower motor neuron syndrome.

*Keywords:* Paraneoplastic neurological syndromes, motor neuron disease, lower motor neuron disease, neural autoantibodies, onconeural antibodies, cell-surface antibodies, lymphoma.

## ***Introducción:***

### *Planteamiento del problema*

Los síndromes neurológicos paraneoplásicos (SNP) son complicaciones poco frecuentes inmunomediadas del cáncer<sup>(1)</sup>, se presentan en menos del 1% de los pacientes con neoplasias<sup>(2)</sup>, en las bases de datos Europeas de SNP con alteración de la motoneurona, tanto superior como inferior, se encuentra una prevalencia del 2% y han sido descritas pocas veces en la literatura<sup>(3)</sup>.

### *Justificación*

El propósito de este reporte es presentar el caso de un paciente sobre quien inicialmente se sospechó que tenía enfermedad primaria de neuronas motoras. Sin embargo, no desarrolló todas las características clínicas habituales y además presentó pérdida de peso fuera de lo normal; en razón a esto era importante darle un enfoque clínico más allá de la enfermedad primaria de motoneuronas y buscar si existía asociación con otra patología, que para este caso la principal impresión diagnóstica fue cancer.

La enfermedad de neuronas motoras es uno de los diferentes tipos de síndromes neurológicos paraneoplásicos (SNP) que hay. Los SNP son raros y frecuentemente se desarrollan previo al diagnóstico del cancer y su diagnóstico diferencial conduce a una identificación temprana de la neoplasia, lo que mejora el desenlace. Los mecanismos fisiopatológicos de los SNP no están completamente establecidos y son materia de investigación, debido a esto la clínica es la principal forma de diagnóstico.

Las alteraciones de motoneurona inferior asociadas a linfoma son muy poco comunes, pero no las hace clínicamente insignificantes. En consecuencia, nuestra intención es añadir este reporte de caso a la escasa literatura médica existente al respecto, para lo cual se comparten las características clínicas y progresión de la enfermedad en este paciente.

## ***Pregunta de investigación***

Descripción clínica, diagnóstica y fisiopatológica en un caso de síndrome de motoneurona inferior como síndrome paraneoplásico de Linfoma.

## ***Objetivos***

### *Objetivo general*

A través de este reporte de caso mostrar los aspectos diagnósticos, clínicos, fisiopatológicos y tratamiento de esta enfermedad tipo síndrome de motoneurona inferior como síndrome paraneoplásico de un linfoma folicular de células B para hacer una contribución al conocimiento médico.

### *Objetivos específicos*

1. Mostrar la evolución clínica neurológica de un síndrome de motoneurona inferior como manifestación paraneoplásica de un linfoma.
2. Describir el enfoque diagnóstico realizado con este caso, inicialmente neurológico y luego oncológico.
3. Comprender la fisiopatología de síndrome de motoneurona inferior como síndrome paraneoplásico.
4. Destacar la relación poco frecuente que existe entre síndrome de motoneurona inferior y linfoma de células B.
5. Evaluar los costos de un mal enfoque diagnóstico o terapéutico en este tipo de casos.

## **Metodología**

*Tipo y diseño de estudio: Tipo Observacional descriptivo: Caso clínico*

*Población y muestra: Un caso clínico de un hombre, 66 años, procedente de Bogotá, empresario, casado.*

*Criterios de inclusión y exclusión: No aplica para un caso clínico*

*Definición y operacionalización de variables*

Cualitativa nominal: sexo, escolaridad, estado civil, PET-CT, ecocardiograma, potenciales evocados somatosensoriales, neuroconducciones, electromiografía.

Cualitativa ordinal: estrato socioeconómico

Cuantitativa continua: Edad, hemoglobina, hematocrito.

Cuantitativa discreta: Hijos, leucocitos, plaquetas.

*Técnicas, procedimientos e instrumentos de la recolección de datos*

1. Revisión de historia clínica
2. Revisión de paraclínicos:
  1. Laboratorios: hemograma, patología, CK, aldolasa, LDH.
  2. Imágenes: RMN cerebral y de columna cervical, TAC, PET-CT, ecocardiograma
  3. Funcionales: electromiografía, neuroconducciones, potenciales evocados somatosensoriales.

*Plan de procesamiento de muestras biológicas*

Los estudios del paciente fueron realizados en los laboratorios del Hospital Universitario Fundación Santa Fé de Bogotá, de acuerdo con los protocolos institucionales.

*Plan análisis de datos*

Ya que es un reporte de caso el análisis de los datos es univariado para caracterizar los datos del paciente.

Datos primarios: datos sociodemográficos, síntomas, examen físico, estudios neurofisiológicos

Datos secundarios: laboratorios previos, imágenes, reporte de patología.

### ***Marco teórico:***

El diagnóstico de un síndrome neurológico paraneoplásico (SNP) puede ser un reto diagnóstico, ya que su presentación clínica puede ser variable y ser un factor confusor del diagnóstico, que en este caso inicialmente se pensó en una enfermedad de motoneurona inferior como diagnóstico de base, y el diagnóstico final fue un linfoma B folicular. Este tipo de alteración neurológica tiene una asociación poco frecuente con las neoplasias, sin embargo, cuando hay concomitancia con cancer; se encuentran principalmente relacionadas con linfomas <sup>(2,3)</sup>.

Los (SNP) son complicaciones poco frecuentes inmunomediadas del cáncer <sup>(1)</sup>, se presentan en menos del 1% de los pacientes con neoplasias<sup>(2)</sup>, en las bases de datos Europeas de SNP con alteración de la motoneurona, tanto superior como inferior, se encuentra una prevalencia del 2% y han sido descritas pocas veces en la literatura <sup>(3)</sup>.

Previamente los SNP se asociaron a los adultos mayores, sin embargo, se han identificado alteraciones en grupos etarios menores y la identificación temprana de estos síndromes acelera el diagnóstico y puede dar un mejor desenlace del cáncer <sup>(4)</sup>, ya que se pueden presentar años antes del diagnóstico de la neoplasia<sup>(3)</sup>. Los SNP no están relacionadas con invasión tumoral, metástasis, infección, alteraciones metabólicas o iatrogénicas<sup>(2)</sup>. El síndrome de motoneurona inferior no constituye uno de los síndromes paraneoplásicos más frecuentes pero la mayoría de la veces se asocia a linfoma<sup>(5)</sup>.

En la actualidad encontramos una clasificación general de los SNP que se subdividen en síndromes clásicos y no clásicos, siendo la enfermedad de motoneurona una presentación no clásica<sup>(5,6)</sup>. El mecanismo de activación inmunológica en los síndromes neurológicos paraneoplásicos no se encuentra completamente establecido, se cree que hay una expresión ectópica de proteínas neuronales (antígenos onconeuronales) en el tumor, lo que inicia una respuesta autoinmune<sup>(4)</sup>. Estos antígenos onconeuronales y sus fragmentos son procesados por células presentadoras de antígenos y

células dendríticas, lo cual desencadena una respuesta celular y humoral, produciendo anticuerpos específicos de antígenos intracelulares (anticuerpos onconeurales) o anticuerpos específicos de membrana plasmática (anticuerpos de superficie)<sup>(7)</sup>. Este apartado fisiopatológico se encuentra ampliado en la sección de discusión.

Respecto a las características clínicas de la alteración de motoneurona asociada al cáncer no ha sido completamente esclarecida, se cree que el curso puede ser subagudo, sin embargo, aún no se ha establecido si es similar a la esclerosis lateral amiotrófica (ELA) esporádica<sup>(3)</sup>. Esta presentación subaguda, ha mostrado progresión rápida en 6 meses lo que requiere una búsqueda activa del cáncer<sup>(13)</sup>.

El tratamiento de la malignidad junto con terapia inmunomoduladora resulta en mejor desenlace del cáncer y disminuye la progresión neurológica<sup>(13,15)</sup>. El manejo inmunomodulador tiene recomendación grado IV, ya que los resultados clínicos han sido heterogéneos; sin embargo, los expertos consideran que su uso puede ser razonable<sup>(5)</sup>. No hay evidencia suficiente que permita concluir de manera definitiva el pronóstico de los SNP, ya que hay series de casos como el presentado por Verschueren et al., en el 2015, con 3 casos de síndrome de motoneurona inferior asociada al cáncer, donde el tratamiento de la malignidad junto con manejo inmunomodulador tuvo un desenlace favorable<sup>(14)</sup>. Otra serie de casos de Mélé et al., de 2018, en el que reportaron 41 pacientes con enfermedad de motoneurona de origen paraneoplásico, de los cuales 13 pacientes (65%) mejoraron o se estabilizaron al iniciar manejo del cáncer e inmunoterapia pero en el seguimiento de 21 pacientes; 5 (24%) fallecieron por cáncer mal controlado o empeoramiento neurológico<sup>(1)</sup>. Muy recientemente Ankan O. y Baysal-Kirac, en 2020, analizaron una cohorte de 41 pacientes de los cuales 5 tenían enfermedad de motoneurona coexistente con cáncer y ninguno de estos pacientes sobrevivió mas de 2 años después del inicio de la enfermedad neurológica<sup>(3)</sup>. En el seguimiento de nuestro caso, se ha evidenciado detención de la progresión de la enfermedad de motoneurona inferior que a largo plazo puede resultar en mantenimiento de su estado funcional.

***Presentación del caso clínico:***

Paciente masculino de 66 años, empresario, natural de Bogotá; consulta al servicio de Neurología-Neurofisiología por cuadro que inició en febrero de 2019 consistente en sensación de fasciculaciones las cuales iniciaron en los músculos gastrocnemios y luego en miembros superiores que se exacerbaban con la ansiedad, adicionalmente refería debilidad fluctuante en manos, sin pérdida de la independencia funcional en las actividades de la vida diaria. Asociado al cuadro, se nota disfonía leve sin disfagia y anota pérdida de peso no intencional de 15 kg en 6 meses. Como único antecedente patológico relevante tuvo cuadro de hepatitis C tratada.

En el examen físico se encontró buen estado general, con hipotrofia muscular generalizada con patrón de mano hendida (Anexo 1 - figura 1), disfonía leve y movimientos serpenteantes en extremidades. La fuerza se encontró disminuida en deltoides, primer interóseo dorsal y flexor del pulgar en forma bilateral, los demás grupos musculares, incluyendo los miembros inferiores se encontraron normales. Los reflejos miotendinosos no tenían alteraciones, con sensibilidad superficial y profunda normal, coordinación y marcha conservadas.

Se realizaron dos estudios neurofisiológicos de electromiografía y neuroconducciones, con tres meses de diferencia, en ambos estudios de electromiografía se evidenció un patrón neuropático agudo y crónico; en la electromiografía inicial el compromiso que se evidenció era menos severo que en la segunda electromiografía en la que se nota progresión del patrón neuropático, con marcada denervación aguda en músculos dependientes de diferentes miotomas y nervios, pertenecientes a los segmentos bulbar, cervical, torácico y lumbosacro sugiriendo una enfermedad de la neurona motora inferior o lesión en el asta anterior (Anexo 2 - Figura2). Ninguno de los estudios de neuroconducciones mostró alteraciones en la amplitud de los potenciales de acción sensitivos ni motores, tampoco bloqueos en la conducción. También se realizaron unos potenciales evocados somatosensoriales que no mostraron anormalidades.

El paciente tenía alta sospecha de enfermedad de motoneurona, sin embargo; llamaba la atención que no desarrolló signos de motoneurona superior y continuó con pérdida de peso no intencional, por lo que se decidió realizar estudios de extensión y descartar otra patología de base. Por esta otra sospecha se le tomaron varios paraclínicos, resumidos en la figura 3 (Anexo 3 - Figura3). Dentro de estos, se tomó una tomografía de tórax en la que se evidenció la presencia de múltiples ganglios mediastinales, por lo que se complementó el estudio con un PET Scan en el que se reportaron ganglios hipermetabólicos de aspecto y comportamiento tumoral como primera opción diagnóstica, que comprometían la raíz del mesenterio, la grasa mesentérica, la cadena paraaórtica, la región retrocrural y el mediastino posterior. Debido a estos hallazgos se realizó biopsia de ganglio mesenterico que mostró Linfoma B folicular de bajo grado (Grado 2), patrón folicular sin componente difuso. El paciente recibió seis ciclos de quimioterapia y manejo inmunomodulador con, doxurrubicina, vincristina, ciclofosfamida y rituximab con adecuada tolerancia, sin progresión del compromiso neurológico y mejoría de las fasciculaciones.

***Resultados del caso clínico:***

Este es el caso de un hombre de 66 años, sin ningún antecedente patológico relevante, referido al servicio de neurología clínica por fasciculaciones y debilidad asimétrica, de predominio en miembros superiores con pérdida de peso no intencional.

Los hallazgos clínicos y electrofisiológicos de este caso, como fasciculaciones generalizadas, debilidad y atrofia muscular, sugieren enfermedad de motoneurona inferior, no relacionada con polineuropatía ya que las neuroconducciones son normales, pero la electromiografía mostró un patrón neuropático. Debido a la pérdida de peso no justificada se realizaron distintos estudios, dentro de estos un estudio de PET scan que reportó ganglios hipermetabólicos en las raíces mesentericas, grasa mesenterica, paraorticos y en mediastino posterior; por lo que el comportamiento tumoral se dió como primera opción diagnóstica y la la biopsia de ganglio mesentérico reportó un linfoma B folicular dando lugar a la enfermedad de motoneurona inferior como manifestación paraneoplásica neurológica ya que no está relacionada con invasión tumoral, metástasis, infección, alteraciones metabólicas o iatrogénica. Actualmente el paciente finalizó quimioterapia con estabilización del síndrome paraneoplásico tipo motoneurona inferior.

### ***Discusión:***

Los síndromes neurológicos paraneoplásicos (SNP) son complicaciones poco frecuentes inmunomediadas del cáncer<sup>(1)</sup>, se presentan en menos del 1% de los pacientes con neoplasias<sup>(2)</sup>, en las bases de datos Europeas de SNP con alteración de la motoneurona, tanto superior como inferior, se encuentra una prevalencia del 2% y han sido descritas pocas veces en la literatura<sup>(3)</sup>.

Previamente los SNP se asociaron a los adultos mayores, sin embargo, se han identificado alteraciones en grupos etarios menores y la identificación temprana de estos síndromes acelera el diagnóstico y puede dar un mejor desenlace del cáncer<sup>(4)</sup>, ya que se pueden presentar años antes del diagnóstico de la neoplasia<sup>(3)</sup>. Los SNP no están relacionadas con invasión tumoral, metástasis, infección, alteraciones metabólicas o iatrogénicas<sup>(2)</sup>. En la actualidad encontramos una clasificación general de los SNP que se subdividen en síndromes clásicos y no clásicos (Anexo 4 – figura 4), siendo la enfermedad de motoneurona una presentación no clásica<sup>(5,6)</sup>.

El mecanismo de activación inmunológica en los síndromes neurológicos paraneoplásicos no se encuentra completamente establecido, se cree que hay una expresión ectópica de proteínas neuronales (antígenos onconeuronales) en el tumor, lo que inicia una respuesta autoinmune<sup>(4)</sup>. Estos antígenos onconeuronales y sus fragmentos son procesados por células presentadoras de antígenos y células dendríticas, lo cual desencadena una respuesta celular y humoral, produciendo anticuerpos específicos de antígenos intracelulares (anticuerpos onconeurales) o anticuerpos específicos de membrana plasmática (anticuerpos de superficie)<sup>(7)</sup>. (Anexo 5 - Figura 5)

Lo que se ha propuesto en la literatura existente es que los autoanticuerpos neurales se subdividen en anticuerpos intracelulares que pueden ser citoplásmaticos o nucleares y son marcadores para los linfocitos T citotóxicos a través del complejo mayor de histocompatibilidad tipo I, lo que produce una respuesta con perforinas y granzimas B; mientras que los anticuerpos de membrana o de superficie se ligan al dominio extracelular y tienen mayor potencial patogénico a través de 4

mecanismos: (i) degradación endolisosomal, (ii) bloqueo de receptores, (iii) activación del complemento con complejos de ataque a membrana y, (iv) activación de respuesta de las células natural killer por anticuerpos dependientes de citotoxicidad celular<sup>(8)</sup>. (Anexo 6 – Figura 6)

Hoy en día, hay anticuerpos antineuronales que pueden confirmar el diagnóstico de algunos de los síndromes neurológicos paraneoplásicos, existen anticuerpos onconeurales bien caracterizados, el principal es el Anti-Hu; hay anticuerpos onconeurales parcialmente caracterizados y anticuerpos de superficie<sup>(5,9)</sup> descritos en las figuras 7, 8 y 9. (Anexo 7: figura 7 y 8, anexo 8: figura 9) En este punto, es importante anotar que solo el 20% de los casos de alteraciones paraneoplásicas en el nervio periférico tienen anticuerpos onconeurales o de superficie positivos, por lo tanto, su negatividad no excluye el diagnóstico. Lo anterior, en contraste con las alteraciones paraneoplásicas del sistema nervioso central que pueden ser positivos hasta en un 60% de los casos<sup>(5)</sup>.

La toma de anticuerpos antineuronales requiere un adecuado marco diagnóstico, con identificación de las características clínicas que estén asociados a los autoanticuerpos para solicitarlos de una manera pertinente evaluando los riesgos y la disponibilidad de estos<sup>(10)</sup>. Los antígenos que se encuentran bien y parcialmente caracterizados parecen no expresarse en las células linfomatosas, lo que sugiere otros mecanismos desconocidos alteran la respuesta inmune en este tipo de neoplasias<sup>(10)</sup>, por lo que está discutido que hacer estudios rutinarios de anticuerpos antineuronales no tiene valor en los síndromes paraneoplásicos de motoneurona<sup>(11)</sup>. Esto, se evidenció en una serie de casos publicada en 2011 por Briani et al., donde describen 62 pacientes tomados de la base de datos Europea, con SNP y linfoma, en quienes realizaron anticuerpos antineurales; 4 pacientes presentaron alteraciones de motoneurona y ninguno de estos pacientes tenía positividad para anticuerpos onconeurales o anormalidades en el líquido cefalorraquídeo<sup>(12)</sup>. Debido a estas razones consideramos poco relevante realizar este estudio de autoanticuerpos neuronales en este paciente, ya que su negatividad no excluía el diagnóstico.

Respecto a las características clínicas de la alteración de motoneurona asociada al cáncer no ha sido

completamente esclarecida, se cree que el curso puede ser subagudo, sin embargo, aún no se ha establecido si es similar a la esclerosis lateral amiotrófica (ELA) esporádica<sup>(3)</sup>. La enfermedad de motoneurona inferior como manifestación paraneoplásica se ha descrito con presentación subaguda, con una progresión rápida en 6 meses lo que requiere una búsqueda activa del cáncer<sup>(13)</sup>. En el caso analizado, al paciente se le realizó TAC de tórax y PET Scan, evidenciando los ganglios hipermetabólicos en los que se demostró la presencia de linfoma folicular de células B.

El tratamiento de la malignidad junto con terapia inmunomoduladora resulta en mejor desenlace del cáncer y disminuye la progresión neurológica<sup>(13,15)</sup>. El manejo inmunomodulador tiene recomendación grado IV, ya que los resultados clínicos han sido heterogéneos; sin embargo, los expertos consideran que su uso puede ser razonable<sup>(5)</sup>.

No hay evidencia suficiente que permita concluir de manera definitiva el pronóstico de los SNP, ya que hay series de casos como el presentado por Verschueren et al., en el 2015, con 3 casos de síndrome de motoneurona inferior asociada al cáncer, donde el tratamiento de la malignidad junto con manejo inmunomodulador tuvo un desenlace favorable<sup>(14)</sup>. Otra serie de casos de Mélé et al., de 2018, en el que reportaron 41 pacientes con enfermedad de motoneurona de origen paraneoplásico, de los cuales 13 pacientes (65%) mejoraron o se estabilizaron al iniciar manejo del cáncer e inmunoterapia pero en el seguimiento de 21 pacientes; 5 (24%) fallecieron por cáncer mal controlado o empeoramiento neurológico<sup>(1)</sup>. Muy recientemente Ankan O. y Baysal-Kirac, en 2020, analizaron una cohorte de 41 pacientes de los cuales 5 tenían enfermedad de motoneurona coexistente con cáncer y ninguno de estos pacientes sobrevivió mas de 2 años después del inicio de la enfermedad neurológica<sup>(3)</sup>. En el seguimiento de nuestro caso, se ha evidenciado detención de la progresión de la enfermedad de motoneurona inferior que a largo plazo puede resultar en mantenimiento de su estado funcional.

### ***Conclusiones:***

A través de este tipo de asociaciones de enfermedad neurológica con paraneoplasia concluimos que la orientación de un paciente con enfermedad de motoneurona se debe tener en cuenta realizar un buen interrogatorio y examen físico conduce a la sospecha de buscar una enfermedad oncológica de base; con la adecuada exploración y seguimiento del paciente se orientó a una impresión diagnóstica más allá de una enfermedad de motoneurona tipo ELA. Su reconocimiento es esencial para dar manejo temprano del cáncer y esperar el mejor desenlace con estabilización o mejoría neurológica.

Los síndromes neurológicos paraneoplásicos de motoneurona también se pueden presentar como síndrome de motoneurona inferior de curso subagudo y que estas manifestaciones no son de tipo clásico.

Los paneles de anticuerpos antineuronales son muy específicos de ciertos tipos de neoplasias con manifestaciones clínicas descritas; y en el caso de la enfermedad de motoneuronas asociada a tumor, y para nuestro caso específico de linfoma, tienen poco valor diagnóstico.

Finalmente, en los síndromes neurológicos paraneoplásicos, incluido el de motoneurona; se debe identificar y tratar la malignidad subyacente que pueden producir estabilización o mejoría clínica

### *Alcances y límites de la investigación*

Los alcances de esta descripción dar una base crítica científica a los médicos que se encuentren con pacientes con síndrome paraneoplásico neurológico que afecta la motoneurona inferior secundario a linfoma. Este reporte se puede presentar como poster en congresos, artículo de revista médica y presentarse en seminarios de análisis de caso.

Las limitaciones de este reporte, al ser un solo caso no se puede generalizar a una población, un solo caso tiene variables de confusión que no pueden ser controladas y por esto no sirve como guía de diagnóstico o tratamiento.

### *Aspectos éticos*

El artículo fue sometido al comité de ética e investigación del Hospital Universitario Fundación Santa Fe de Bogotá, cumpliendo con los requerimientos de confidencialidad y consentimiento informado.

**El caso presentado cuenta con la confidencialidad de la información en referencia a la no inclusión de ninguna identificación del paciente o información privada que lo pueda identificar y cuenta con la autorización del paciente definido a través del Informe de Consentimiento revisado por este Comité, cumpliendo así con la lista de identificadores únicos de acuerdo a la HIPAA (Health Insurance Portability and Accountability Act) para su publicación.**

**En coherencia con las definiciones de investigación del Departamento de Salud y Servicios Humanos de los Estados Unidos - DHHS - este reporte de caso no requiere aprobación como investigación formal, puesto que no cuenta con elementos de investigación sistemática. De acuerdo a nuestras políticas Institucionales, este Comité aprueba la información para ser usada y divulgada a nombre de la Fundación Santa Fe de Bogotá.**

### *Agradecimientos:*

Servicio de Neurofisiología Clínica del Hospital Universitario Fundación Santa Fe de Bogotá.

### *Conflictos de interés:*

Ninguno.

## **Referencias:**

1. Mélé N, Berzero G, Maisonobe T, Salachas F, Nicolas G, Weiss N, et al. Motor neuron disease of paraneoplastic origin: a rare but treatable condition. *J Neurol* [Internet]. 2018;265(7):1590–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s00415-018-8881-0>
2. Corcia P, Gordon PH, Camdessanche JP. Is there a paraneoplastic ALS? *Amyotroph Lateral Scler Front Degener*. 2015;16(3–4):252–7.
3. Akan O, Baysal-Kirac L. Amyotrophic lateral sclerosis with coexisting cancer: a single-center study. *Acta Neurol Belg* [Internet]. 2020;(0123456789). Available from: <https://doi.org/10.1007/s13760-020-01337-y>
4. Rosenfeld MR, Dalmau J. Paraneoplastic Neurologic Syndromes. *Neurol Clin* [Internet]. 2018;36(3):675–85. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ncl.2018.04.015>
5. Zoccarato M, Gastaldi M, Zuliani L, Biagioli T, Brogi M, Bernardi G, et al. Diagnostics of paraneoplastic neurological syndromes. *Neurol Sci*. 2017;38:237–42.
6. Braik T, Evans AT, Telfer M, McDunn S. Paraneoplastic neurological syndromes: Unusual presentations of cancer. A practical review. *Am J Med Sci* [Internet]. 2010;340(4):301–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1097/MAJ.0b013e3181d9bb3b>
7. Iorio R, Spagni G, Masi G. Paraneoplastic neurological syndromes. *Semin Diagn Pathol*. 2019;36(4):279–92.
8. Iorio R, Spagni G, Masi G. Paraneoplastic neurological syndromes. *Semin Diagn Pathol* [Internet]. 2019;36(4):279–92. Available from: <https://doi.org/10.1053/j.semmp.2019.06.005>
9. Berzero G, Psimaras D. Neurological paraneoplastic syndromes: An update. *Curr Opin Oncol*. 2018;30(6):359–67.
10. Zidan A, Fein A, Zuchowski K. The use, misuse and abuse of paraneoplastic panels in neurological disorders. A retrospective study. *Clin Neurol Neurosurg* [Internet]. 2019;186(July):105545. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2019.105545>
11. Goodfellow J, Gorrie G, Leach V, Patel S, Mackay G. Cancer and motor neuron disease—causal or coincidental? Two contrasting cases. *Neurol Sci*. 2019;40(7):1461–3.
12. Briani C, Vitaliani R, Grisold W, Honnorat J, Graus F, Antoine JC, et al. Spectrum of paraneoplastic disease associated with lymphoma. *Neurology*. 2011;76(8):705–10.
13. Verschueren A, Gallard J, Boucraut J, Honnorat J, Pouget J, Attarian S. Paraneoplastic subacute lower motor neuron syndrome associated with solid cancer. *J Neurol Sci* [Internet]. 2015;358(1–2):413–6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jns.2015.08.014>
14. Verschueren A, Gallard J, Boucraut J, Honnorat J, Pouget J, Attarian S, et al. Paraneoplastic subacute lower motor neuron syndrome associated with solid cancer. *J Neurol Sci* [Internet]. 2015;358(1–2):413–6. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jns.2019.01.029>
15. Giometto B, Vitaliani R, Lindeck-Pozza E, Grisold W, Vedeler C. Treatment for paraneoplastic neuropathies. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009;(1).

16. Grativvol RS, Cavalcante WCP, Castro LHM, Nitrini R, Simabukuro MM. Updates in the Diagnosis and Treatment of Paraneoplastic Neurologic Syndromes. *Curr Oncol Rep.* 2018;20(11).
17. Leypoldt F, Wandinger KP. Paraneoplastic neurological syndromes. *Clin Exp Immunol.* 2014;175(3):336–48.
18. Antoine JC, Camdessanché JP. Paraneoplastic neuropathies. *Curr Opin Neurol.* 2017;30(5):513–20.
19. Turk HM, Ozet A, Kuzhan O, Komurcu F, Arpacı F, Ozturk B, et al. Paraneoplastic motor neuron disease resembling amyotrophic lateral sclerosis in a patient with renal cell carcinoma. *Med Princ Pract.* 2008;18(1):73–5.
20. Muppidi S, Vernino S. Paraneoplastic neuropathies. *Contin Lifelong Learn Neurol.* 2014;20(5):1359–72.
21. Vigliani MC, Polo P, Chiò A, Giometto B, Mazzini L, Schiffer D. Patients with amyotrophic lateral sclerosis and cancer do not differ clinically from patients with sporadic amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol.* 2000;247(10):778–82.
22. Pinal-Fernandez I, Casal-Dominguez M, Mammen AL. Immune-Mediated Necrotizing Myopathy. *Curr Rheumatol Rep.* 2018;20(4).
23. Younger DS, Rowland LP, Latov N, Hays AP, Lange DJ, Sherman W, et al. Lymphoma, motor neuron diseases, and amyotrophic lateral sclerosis. *Ann Neurol.* 1991;29(1):78–86.
24. Rowland LP, Gordon PH, Younger DS, Sherman WH, Hays AP, Louis ED, et al. Lymphoproliferative disorders and motor neuron disease. *Neurology.* 1998;50(2):576.
25. La Bella V, Iannitto E, Cuffaro L, Spataro R. A rapidly progressive motor neuron disease associated to a natural killer cells leukaemia. *J Neurol Sci [Internet].* 2019;398(December 2018):117–8. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jns.2019.01.029>
26. Kepp KP. Genotype-property patient-phenotype relations suggest that proteome exhaustion can cause amyotrophic lateral sclerosis. *PLoS One.* 2015;10(3):1–19.
27. Blizzard CA, Southam KA, Dawkins E, Lewis KE, King AE, Clark JA, et al. Identifying the primary site of pathogenesis in amyotrophic lateral sclerosis - Vulnerability of lower motor neurons to proximal excitotoxicity. *DMM Dis Model Mech.* 2015;8(3):215–24.
28. Do-Ha D, Buskila Y, Ooi L. Impairments in Motor Neurons, Interneurons and Astrocytes Contribute to Hyperexcitability in ALS: Underlying Mechanisms and Paths to Therapy. *Mol Neurobiol.* 2018;55(2):1410–8.
29. Herrero S, Cantalapiedra A, Pérez-Oteyza J, Bellas C, Gobernado J, Ordiozola J. Mantle cell lymphoma with amyotrophic lateral sclerosis (motor neuron disease). *Haematologica [Internet].* 2006;91(9):2007–9. Available from: [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=16963398](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=16963398)
30. Higashihara M, Menon P, Geevasinga N, Van den Bos MAJ, Kiernan MC, Vucic S. Motor neuron disease with malignancy: Clinical and pathophysiological insights. *Clin*

Neurophysiol [Internet]. 2019;130(9):1557–61. Available from:  
<https://doi.org/10.1016/j.clinph.2019.05.026>

31. Struck AF, Salamat S, Waclawik AJ. Motor neuron disease with selective degeneration of anterior horn cells associated with non-hodgkin lymphoma. *J Clin Neuromuscul Dis*. 2014;16(2):83–9.
32. Argyriou AA, Park SB, Islam B, Tamburin S, Velasco R, Alberti P, et al. Neurophysiological, nerve imaging and other techniques to assess chemotherapy-induced peripheral neurotoxicity in the clinical and research settings. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2019;1–9.
33. Chan AM, Baehring JM. Paraneoplastic neurological syndromes: a single institution 10-year case series. *J Neurooncol* [Internet]. 2019;141(2):431–9. Available from:  
<http://dx.doi.org/10.1007/s11060-018-03053-3>

*Anexos*

Anexo 1

*Figura 1: Patrón de mano hendida del paciente*



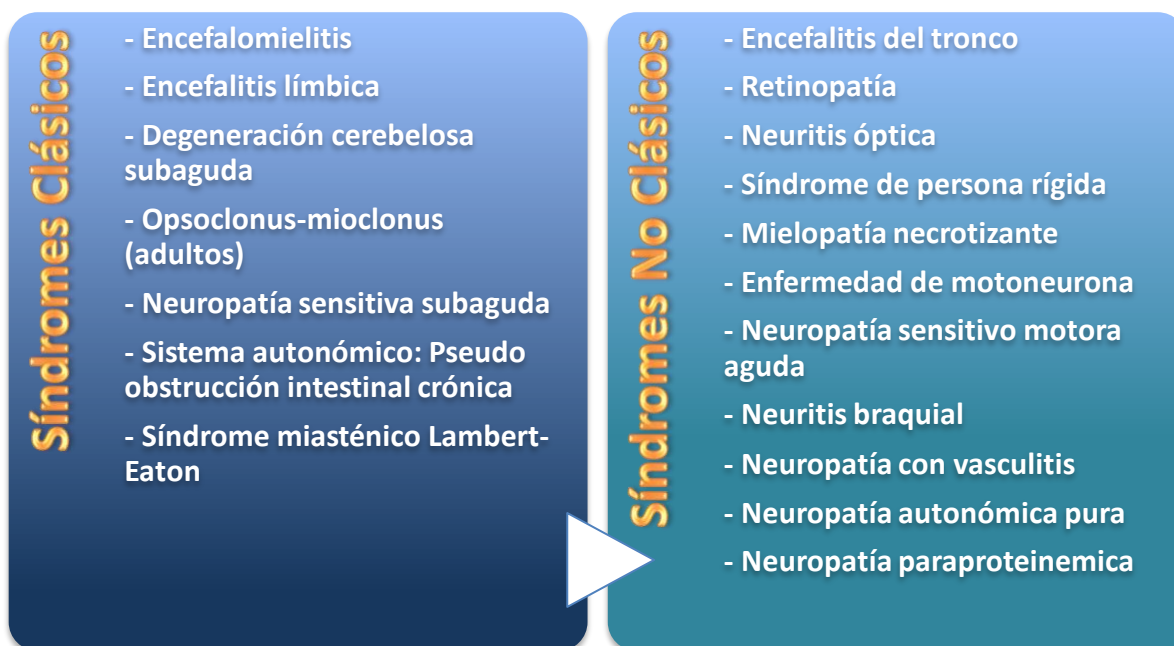


## Anexo 3

*Figura 3: Otros paraclínicos realizados*

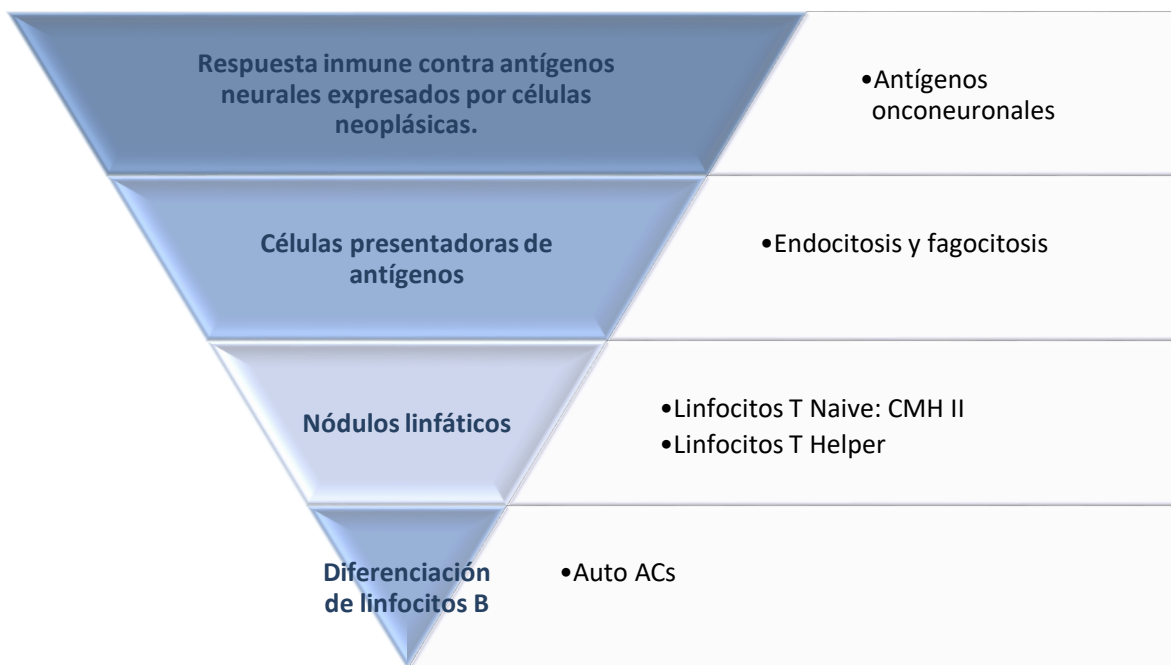
Hemograma:	•Linfocitos 2.300, Neutrófilos 60.5%, plaquetas 132.000. HB 16.3, hematocrito 50.5%
Creatin kinasa, aldolasa, Lactato deshidrogenasa	•75 U/l, 5.5 U/l, 150 U/l (normales)
RMN cerebral:	•Leve leucoencefalopatía, probablemente relacionada con microangiopatía.
RMN cervical:	•Incipientes cambios osteocondrósicos C3-C4 a C6-C7. No hay signos de compresión medular, tampoco realce radicular.
TAC de tórax:	• <b>Múltiples ganglios mediastinales</b>
Ecocardiograma:	•Fracción de eyección: 62%, sin alteración de la contractibilidad, insuficiencia mitral leve. Ventrículo derecho normal, sin signos de hipertensión pulmonar.
Pet-Scan:	• <b>Ganglios hipermetabólicos de aspecto y comportamiento tumoral</b> como primera opción diagnóstica, que comprometen la <b>raíz del mesenterio, la grasa mesentérica, la cadena paraaórtica, la región retrocrurol y el mediastino posterior</b> . No lesiones de infiltración tumoral ósea o visceral.

*Figura 4: Clasificación de los síndromes neurológicos paraneoplásicos*



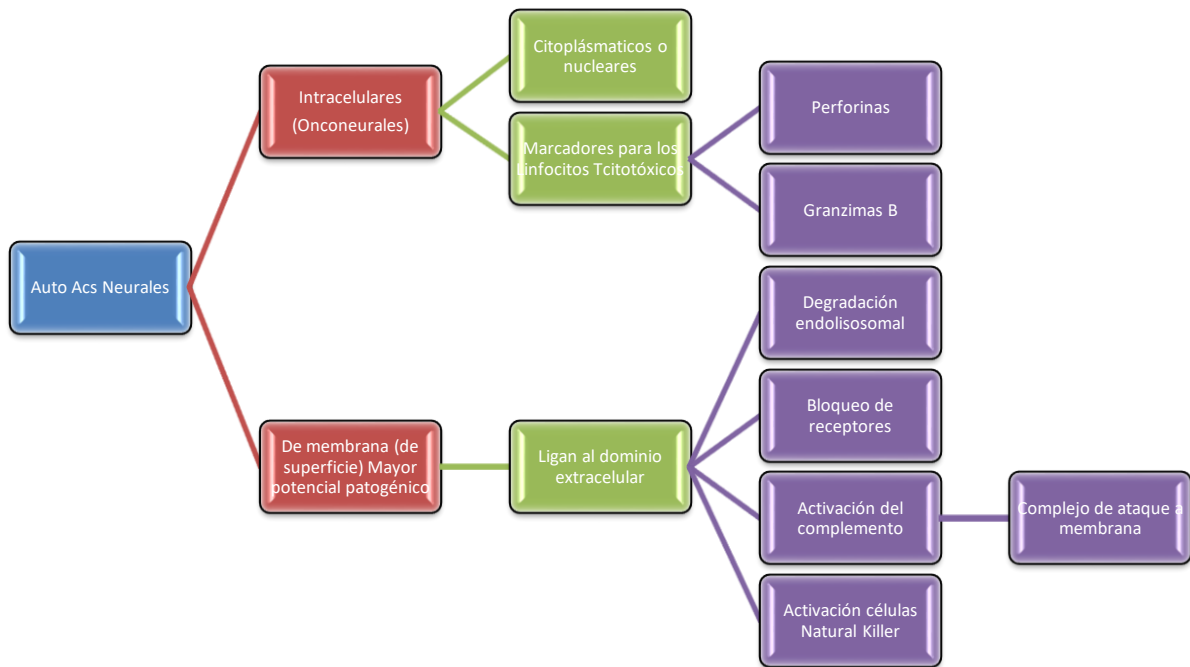
Anexo 5

*Figura 5: Esquema de los mecanismos fisiopatológicos involucrados en el desarrollo de la respuesta inmunomediada de los síndromes neurológicos paraneoplásicos.*



Anexo 6

Figura 6: Clasificación de los anticuerpos antineurales y su mecanismo patogénico.



Anexo 7

Figura 7 y 8: Anticuerpos intracelulares (onconeurales) bien caracterizados y parcialmente caracterizados, tipo de cáncer y manifestaciones clínicas asociadas. Acs: Anticuerpos, S: sensibilidad, E: especificidad, Ca.: cáncer, Cls.: células, A/D: axonal/desmielinizante, S/M: sensitivo/motora, Sd.: Síndrome

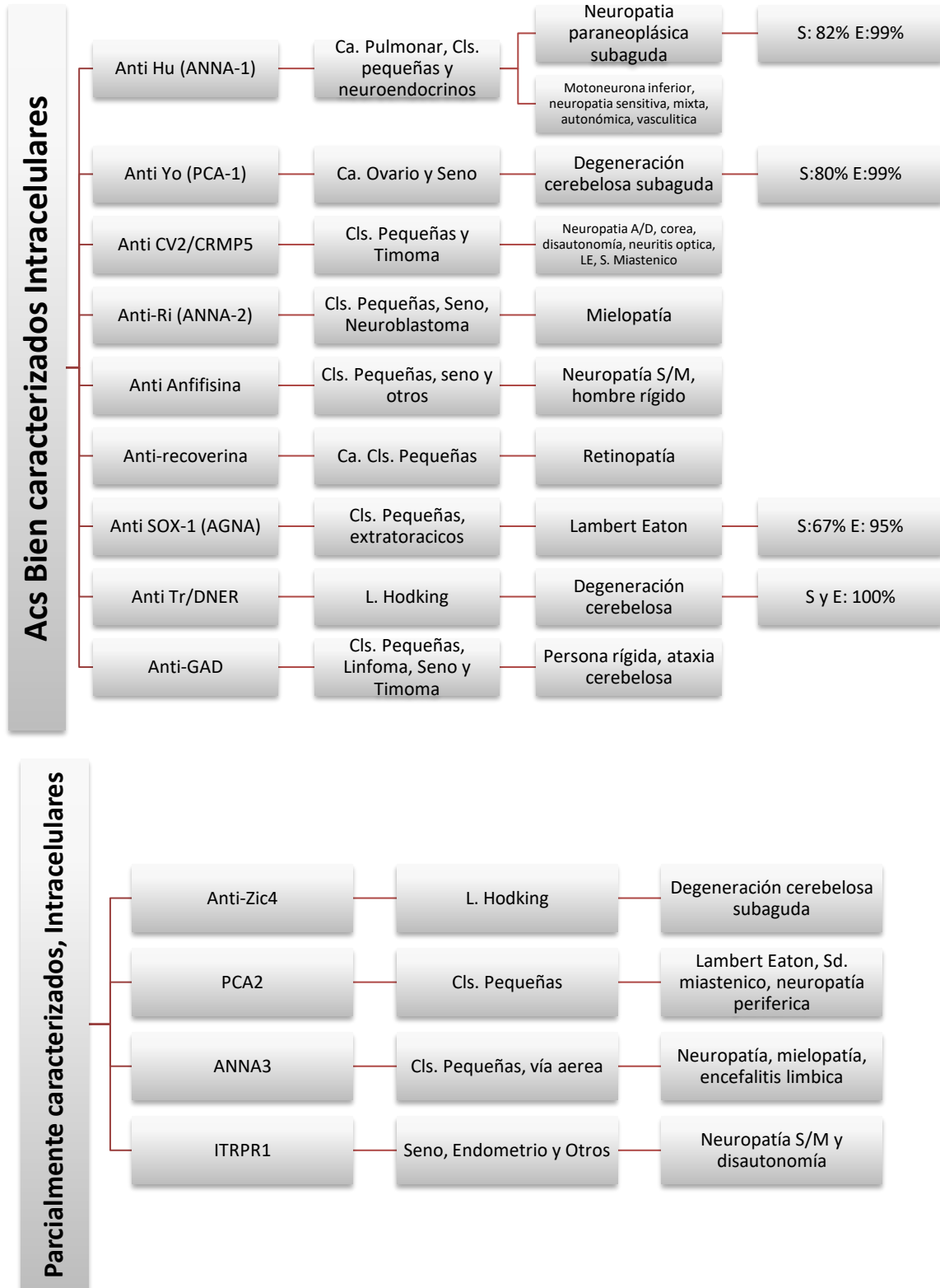


Figura 8: Anticuerpos neuronales de superficie, con tipo de cáncer y manifestaciones clínicas asociadas. Acs: Anticuerpos, Cls.: Células, Sd.: Síndrome

