Título de la Comunicación: Prúrito persistente ¿Realmente somatización?

Autores: Peña Rueda, Andrea; Torres Oviedo, José Napoleón; Chicano Nieto, Noelia; Blanche Collet, Francesc; Díaz Bello, Inés; Segarra Purchades, María Pilar; Felices Lobera, María Pilar.

Centro de trabajo: Medicina Interna - Hospital Universitario San Jorge, Huesca.

Introducción: El cáncer de pulmón de células pequeñas (CPCP) es la neoplasia pulmonar maligna más agresiva, compendiando aproximadamente el 15% de los canceres de pulmón, con una tasa de supervivencia a los 5 años del 20 al 30% en los pacientes que reciben tratamiento multimodal. El CPCP tiene la característica única de ser a menudo anunciado o acompañado por una serie de síndromes neurológicos inmunomediados.

Descripción: Paciente de 63 años, con antecedentes de tabaquismo e hipercolesterolemia familiar, que consulta varias veces durante los meses de julio a octubre por prúrito, pinchazos y quemazón que se va extendiendo desde las cuatro extremidades hasta el tronco. Durante ese tiempo la valoran varios especialistas como Medicina de familia, Dermatología y Psiquiatría diagnosticandola en un principio de trastorno de somatización. Finalmente se solicita una analítica donde destaca únicamente un déficit de vitamina B6 y B12 y un TC toraco-abdómino-pélvico donde destacan unas adenopatías paratraqueales y parahiliares derechas, por lo que se completa el estudio con un PET-TC, una fibrobroncoscopia y un EBUS, llegando al diagnóstico de cáncer microcítico de pulmón. Paralelamente se solicita un electroneurograma donde se observa polineuropatía axonal sensitiva global. Con todos los hallazgos se realiza una punción lumbar donde se objetivan anticuerpos onconeuronales anti-HU.

Discusión: Es bien conocida la relación de síndromes paraneoplásicos en relación con el CPCP. Estos síntomas pueden aparecer antes de la clínica tumoral, y evolucionar de acuerdo a la evolución del tumor. Nuestra paciente ha sido diagnosticada de un carcinoma microcítico de pulmón con enfermedad limitada y de una polineuropatía axonal sensitiva que precedió el diagnóstico de la enfermedad neoplásica. Descartadas otras posibles etiologías de polineuropatía y teniendo en cuenta la asociación del diagnóstico de un CPCP y la presencia de anticuerpos anti-Hu positivos en sangre y LCR, se plantea como probable etiología de la polineuropatía axonal sensitiva un síndrome paraneoplásico.

Conclusión: La presencia de síndromes paraneoplásicos en pacientes con un CPCP no diagnosticado, puede ofrecer una oportunidad para su diagnóstico y tratamiento precoz, mejorando sus posibilidades de supervivencia.

PRÚRITO PERSISTENTE ¿REALMENTE SOMATIZACIÓN?

ANDREA PEÑA RUEDA
R2 Medicina Interna
Hospital Universitario San Jorge (Huesca)

CASO CLÍNICO

Paciente de 63 años con prúrito en extremidades de un mes de evolución, sin lesiones, resistente al tratamiento con antihistamínicos

Antecedentes

- Alérgica a dexametasona, metilprednisona, triamcinolona y parametasona con test de alergia positivos. Intolerancia a aines y tramadol
- Fumadora desde los 18 años de 20 cigarrillos al día (IPA 45). No alcohol
- HTA bata blanca
- Hipercolesterolemia familiar en tratamiento intermitente por calambres
- Varices en EEII
- Déficit de vitamina B12
- IQ: desgarro de retina tratado con laser argón y tubinectomía parcial por hipertrofia de cornetes

Tratamiento habitual: Vitamina B12, omeprazol, paracetamol, vitamina D, rosuvastatina.

CASO CLÍNICO

Evolución

18 julio

Urgencias:

➜ Prúrito en extremidades de un mes de evolución, sin lesiones, resistente al tratamiento con antihistamínicos.
Pruebas complementarias normales, Serologías VIH, VHC, VHB, lúes, VEB negativas

Cita en CCEE de Dermatología

CASO CLÍNICO

Evolución

18 julio

Urgencias:

➜ Prúrito en extremidades de un mes de evolución, sin lesiones, resistente al tratamiento con antihistamínicos.
PPCC normales, Serologías VIH, VHC, VHB, lúes, VEB negativas

Cita en CCEE de Dermatología

Agosto

Urgencias:

➜ Prúrito y pinchazos

➜ Prúrito y quemazón que se ha extendido al tronco

Dermatología: se descarta causa dermatológica

MAP: **prúrito generalizado + quemazón + pérdida de 7Kg en 1 mes**
AS: déficit de vitamina B6 y B12.

Cita en CCEE de MI

Urgencias: **empeoramiento nocturno.**

➜ PSQ: trastorno de la somatización: añaden tryptizol y Ketazolam

CASO CLÍNICO

Evolución

Septiembre

PSQ: empeoramiento pese a tratamiento: añaden Mirtazapina

CASO CLÍNICO

Evolución

Septiembre

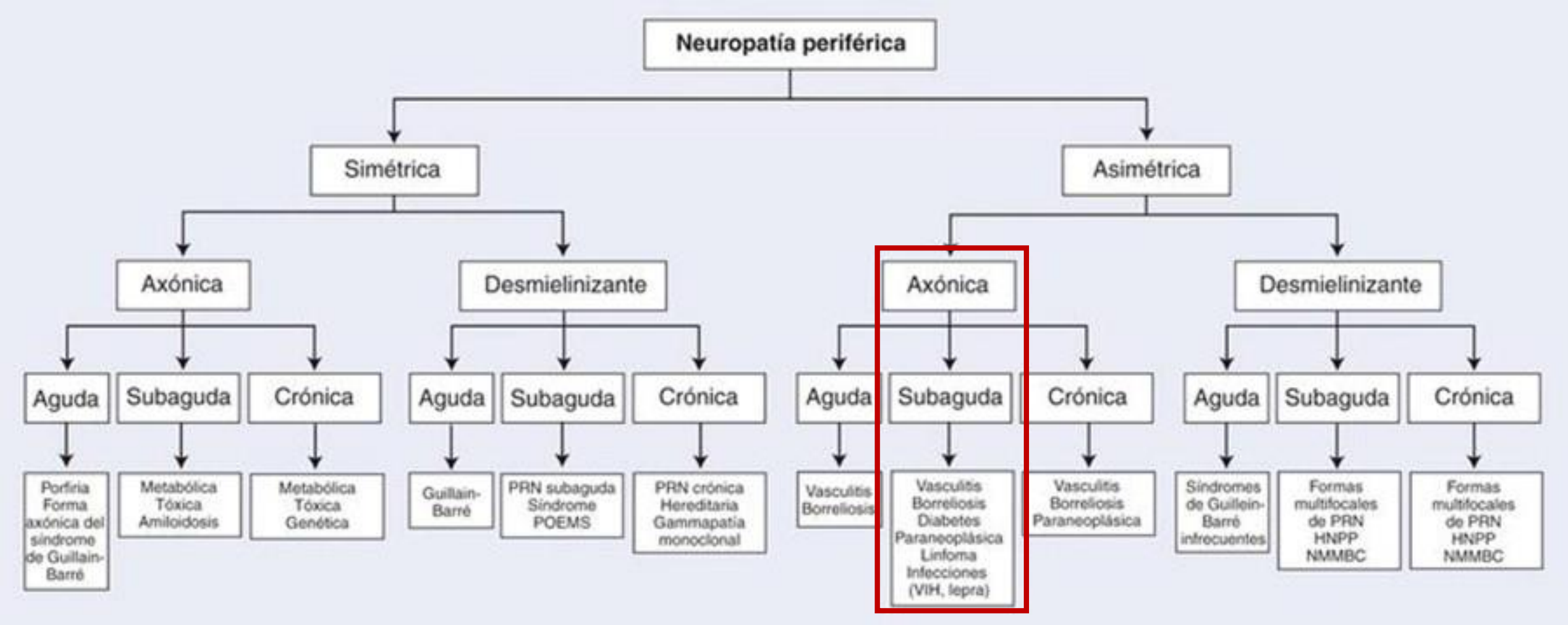
PSQ: empeoramiento pese a tratamiento: añaden Mirtazapina

MI:

→ **Exploración Neurológica**: Atrofia muscular global. ROT 1/4. Propioceptiva preservada y vibratoria abolida en EID. Marcha autónoma cautelosa.

→ **ENG:** polineuropatía axonal sensitiva de distribución global: distal y asimétrica en las 4 EE.

CASO CLÍNICO



CASO CLÍNICO

Evolución

Septiembre

PSQ: empeoramiento pese a tratamiento: añaden Mirtazapina

MI:

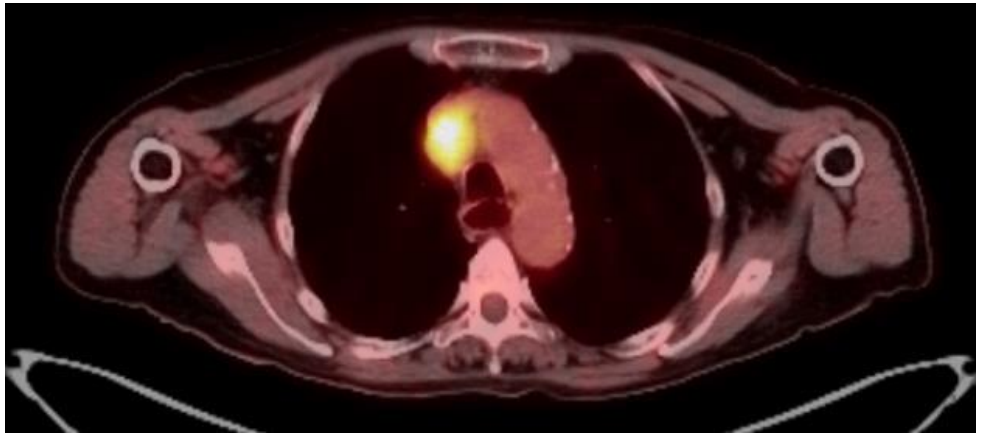
→ **Exploración Neurológica**: Atrofia muscular global. ROT 1/4. Propioceptiva preservada y vibratoria abolida en EID. Marcha autónoma cautelosa.

→ **ENG:** polineuropatía axonal sensitiva de distribución global: distal y simétrica en las 4 EE.

→ **AS:** déficit B6 y B12, **MARCADORES TUMORALES: ENOLASA POSITIVA.**

→ **bodyTC:** adenopatías hipercaptantes paratraqueales e hiliares derechas, de probable naturaleza neoplásica

CASO CLÍNICO

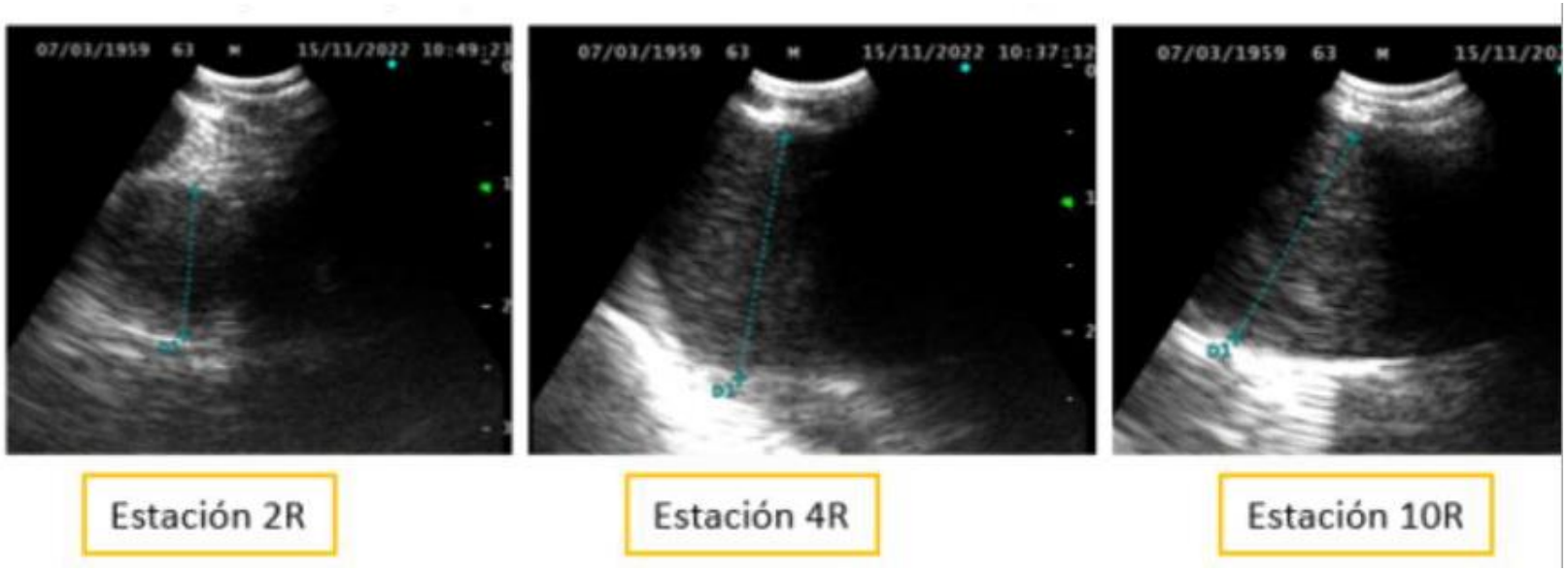


→ **Fibrobroncoscopia:** visual, BAS, citologías y microbiología negativo.

→ **PET-TC:** adenopatías hipermetabólicas en sectores paratraqueales derechos del mediastino con SUV de 5.9 en sector2R y 7.74 en el sector 4R, así como en hilio pulmonar derecho.

CASO CLÍNICO

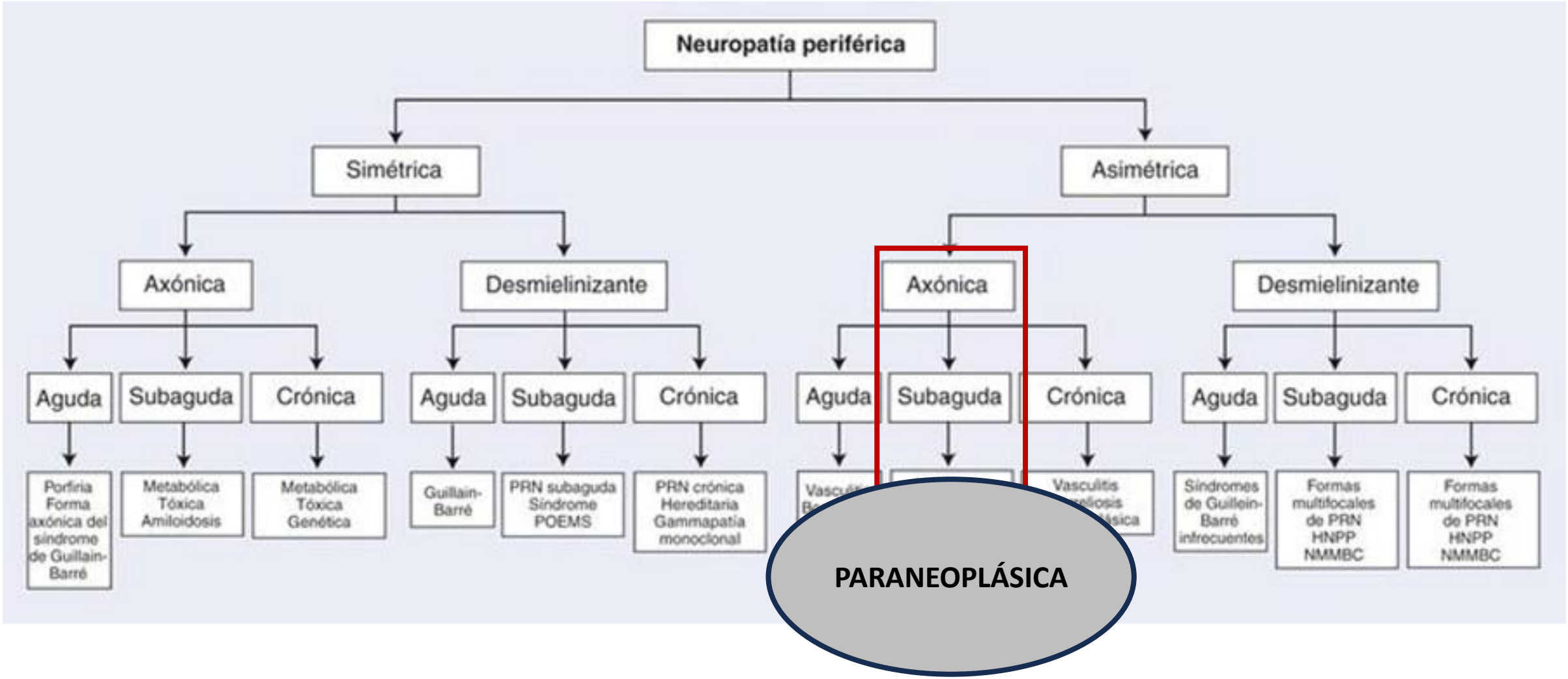
Evolución



EBUS:

- Estación 2R: se biopsia un ganglio de 12 mm de diámetro mayor.
- Estación 4R: se biopsia un ganglio de 18.4 mm de diámetro mayor.
- Estación 10R: se biopsia un ganglio de 16.7 mm de diámetro mayor.

CASO CLÍNICO



CASO CLÍNICO

Evolución

Estudio de LCR
Bioquímica y células en LCR destaca hiceproteinorraquia 114mg/dl.
Resto de los parámetros y microbiología normales.

→ **Anticuerpos onconeuronales en LCR: ANTICUERPOS ANTI HU POSITIVOS**

AP: celularidad atípica de pequeño tamaño con patrón cromatínico granular y fenómenos de amoldamiento.
-AE3 +/TTF1+/CD56+/sinaptofisina+/Cromogranina+/P40-/KI-67: 60%.

→ **CITOLOGÍA MALIGNA: CARCINOMA MICROCÍTICO**

Carcinoma microcítico de pulmón cTxN2M0

Polineuropatía axonal sensitiva global paraneoplásica (Ac anti-Hu positivos en suero y LCR)

CÁNCER DE PULMÓN DE CÉLULAS PEQUEÑAS (CPCP) Y SÍNDROMES PARANEOPLÁSICOS NEUROLÓGICOS (SPN)

- El CPCP tiene la característica única de ser a menudo anunciado o acompañado por una serie de **síndromes neurológicos inmunomediados:**

  → Síndrome opsoclonus-myoclonus

  → Síndrome miasténico de Lambert-Eaton

  → Encefalopatía límbica y la encefalomielitis

  → Polineuropatía sensorial

  → Degeneración cerebelosa

- En la mayoría de los casos, los síntomas neurológicos se desarrollan **antes del inicio** de la manifestación clínica del CPCP

- El **estadio tumoral** parece **no** estar relacionado con la presencia del SPN.

- El inicio de QT puede inducir una mejoría de los síntomas neurológicos antes de la respuesta clínica tumoral, y el empeoramiento de la condición neurológica puede indicar enfermedad progresiva y resistencia al tratamiento.

CPCP Y SPN

ANTICUERPOS ANTI HU

- Dirigidos contra **neuronas y células CPCP** → muerte neuronal.
- **Casi siempre asociados a CPCP** aunque también a linfomas y tumores de células germinales.
- **Alta especificidad para SPN (99%)** y una **sensibilidad del 82% para la neuropatía sensorial y CPCP.**

NO en sanos ni en enfermedades neurológicas distintas del SPN

NO deben usarse para monitorizar la evolución de la enfermedad

NO tienen valor pronóstico ni para el SPN ni para el tumor

NO Contribuyen a la patogénesis pero son útiles para el diagnóstico

CPCP Y SPN

ARTICLE OPEN ACCESS

Updated Diagnostic Criteria for Paraneoplastic Neurologic Syndromes

Francesc Graus, MD, PhD,* Alberto Vogrig, MD,* Sergio Muñiz-Castrillo, MD,*
Jean-Christophe G. Antoine, MD, PhD, Virginie Desestret, MD, PhD, Divyanshu Dubey, MD,
Bruno Giometto, MD, Sarosh R. Irani, MD, PhD, Bastien Joubert, MD, PhD, Frank Leypoldt, MD, PhD,
Andrew McKeon, MD, Harald Prüss, MD, Dimitri Psimaras, MD, Laure Thomas, MD,
Maarten J. Titulaer, MD, PhD, Christian A. Vedeler, MD, PhD, Jan J. Verschuuren, MD, PhD,
Josep Dalmau, MD, PhD, and Jerome Honnorat, MD, PhD

Correspondence
Dr. Honnorat
jerome.honnorat@chu-lyon.fr

Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm 2021;8:e1014. doi:10.1212/NXI.0000000000001014

FENOTIPOS DE ALTO RIESGO

→ Síndrome cerebeloso rápidamente progresivo

→ Síndrome Opsoclono-mioclono

→ Síndrome miasténico de Eaton-Lambert

→ Encefalomielitis

→ Encefalitis límbica

→ **Neuropatía sensorial**

→ Pseudoobstrucción gastrointestinal (neuropatía entérica)

Table 1 High-Risk Antibodies (>70% Associated With Cancer)

Antibody (alternative name)	Neurologic phenotypes	Frequency of cancer (%)	Usual tumors	Sex, age-related, and other specificities
Hu (ANNA-1)[8]	SNN, chronic gastrointestinal pseudo-obstruction, EM, and LE	85	SCLC >> NSCLC, other neuroendocrine tumors, and neuroblastoma	LE is usually nonparaneoplastic in patients aged <18 y[18]
CV2/ CRMP5[30,e17,e40,e41]	EM and SNN	>80	SCLC and thymoma	Patients with an associated thymoma are younger and present more frequently MG and less commonly neuropathy
SOX1[36,e42]	LEMS with and without rapidly progressive cerebellar syndrome	>90	SCLC	Stronger correlation with SCLC than with a particular neurologic presentation
PCA2 (MAP1B)[57,e43,e44]	Sensorimotor neuropathy, rapidly progressive cerebellar syndrome, and EM	80	SCLC, NSCLC, and breast cancer	
Amphiphysin[31,e18]	Polyradiculoneuropathy, SNN, EM, SPS	80	SCLC and breast cancer	Associated antibodies commonly coexist. Patients with isolated antiamphiphysin → women, with breast cancer and SPS
Ri (ANNA-2)[20,26]	Brainstem/cerebellar syndrome, OMS	>70	Breast > lung (SCLC and NSCLC)	Breast cancer in women; lung cancer in men
Yo (PCA-1)[21,e16]	Rapidly progressive cerebellar syndrome	>90	Ovary and breast cancers	Almost all female; in men, antigen expression by tumor should be proven
Ma2 and/or Ma[45,e15,e45]	LE, diencephalitis, and brainstem encephalitis	>75	Testicular cancer and NSCLC	Young men → testicular tumors and isolated Ma2 positivity; older patients → SCLC and both Ma1/2 positivity
Tr (DNER)[22,23]	Rapidly progressive cerebellar syndrome	90	Hodgkin lymphoma	
KLHL11[48-50]	Brainstem/cerebellar syndrome	80	Testicular cancer	Young men

Abbreviations: ANNA = antineuronal nuclear antibody; CRMP5 = collapsin response-mediator protein 5; DNER = delta/notch-like epidermal growth factor–related receptor; EM = encephalomyelitis; KLHL11 = Kelch-like protein 11; LE = limbic encephalitis; LEMS = Lambert-Eaton myasthenic syndrome; MAP1B = microtubule-associated protein 1B; MG = myasthenia gravis; NMDAR = NMDA receptor; NSCLC = non–small-cell lung cancer; OMS = opsoclonus-myoclonus syndrome; PCA = Purkinje cell antibody; SCLC = small-cell lung cancer; SNN = sensory neuronopathy; SPS = stiff-person syndrome.

Table 5 PNS-Care Score

	Points
Clinical level	
High-risk phenotypes	3
Intermediate-risk phenotypes	2
Defined phenotype epidemiologically not associated with cancer	0
Laboratory level[a]	
High-risk antibody (>70% cancer association)	3
Intermediate risk antibody (30%–70%)	2
Lower risk antibody (<30%) or negative	0
Cancer	
Found, consistent with phenotype and (if present) antibody, or not consistent but antigen expression demonstrated	4
Not found (or not consistent) but follow-up <2 y	1
Not found and follow-up ≥2 y	0
Diagnostic level	
Definite ≥8	
Probable 6–7	
Possible 4–5	
Non-PNS ≤3	

Abbreviation: PNS = paraneoplastic neurologic syndrome.
[a] See text for recommended diagnostic methods.

Score (PNS-Care score)

- **Criterios clínicos** (fenotipo clínico de alto, medio o bajo riesgo)
- **Presencia o ausencia de anticuerpos** (anticuerpos de alto, intermedio o bajo riesgo)
- **Presencia o no de cáncer**

Diagnóstico:

- Definitivo de SPN si la puntuación es **≥ 8**,
- Probable SPN si es **6-7,**
- Posible SPN si es de **4-5** y
- No SPN si la puntación es **≤ 3.**

TOTAL 10 → Diagnóstico definitivo de SPN

CONCLUSIONES

→ El **tratamiento sistémico del cáncer** lo antes posible sigue siendo la base del tratamiento aunque también puede ser útil el tratamiento con **inmunomoduladores**.

→ Los SPN en pacientes con CPCP pueden estar **infradiagnosticados.**

→ La presencia de síndromes paraneoplásicos en pacientes con un CPCP no diagnosticado, puede ofrecer una oportunidad para su **diagnóstico y tratamiento precoz, mejorando sus posibilidades de supervivencia.**

→ El **reconocimiento y diagnóstico temprano de un SPN y de la enfermedad neoplásica** es importante porque cuanto antes se haga el diagnóstico e inicie el tratamiento, **mejor será el resultado oncológico y neurológico del paciente.**

BIBLIOGRAFÍA

- Graus F, Vogrig A, Muñiz-Castrillo S, et al. Updated Diagnostic Criteria for Paraneoplastic Neurologic Syndromes. Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm. 2021 May 18;8(4):e1014.
- CrinoL. ES 09.05 Management of Paraneoplastic Syndromes in SCLC. Journal of Thoracic Oncology. EDUCATION SESSIONS| VOLUME 12, ISSUE 11, SUPPLEMENT 2, S1630, NOVEMBER 2017
- Gandhi L, Johnson BE. Paraneoplastic syndromes associated with small cell lung cancer. J Natl Compr Canc Netw. 2006 Jul;4(6):631- 8.
- Josep Dalmau J and Rosenfeld MR (2022). Paraneoplastic syndromes affecting spinal cord,peripheral nerve, and muscle. In Wen PY(Ed) UpToDate, Eichler FA. Retrieved August 2023, from https://www.uptodate.com/contents/paraneoplastic-syndromes-affecting-spinal-cord-peripheral-nerve-and-muscle
- Soomro Z, Youssef M, Yust-Katz S, Jalali A, Patel AJ, Mandel J. Paraneoplastic syndromes in small cell lung cancer. J Thorac Dis. 2020 Oct;12(10):6253-6263

GRACIAS POR SU ANTENCIÓN