



NEOPLASIAS Y ENFERMEDADES AUTOINMUNES: UNA RELACIÓN ESTRECHA

David Sánchez Soler

Servicio de Medicina Interna,
Hospital Gregorio Marañón

CASO CLÍNICO

Varón de 61 años

Antecedentes personales:

- HTA, DL
- ELA de reciente diagnóstico (1 mes antes de su visita a Urgencias)
- Síndrome ansioso-depresivo reactivo a cuadro previo

Clínica

- Astenia
- Pérdida ponderal de 5kg en el último mes
- Fiebre y sudoración nocturna

ABORDAJE EN SERVICIO DE URGENCIAS

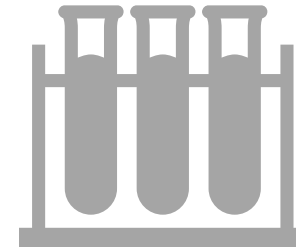


Exploración física

Masa axilar de 10x5cm

Adenopatías submandibulares

ACP y palpación abdominal anodinas



Pruebas complementarias

Analítica de sangre

- Pancitopenia
- Elevación de enzimas de citólisis

ECG anodino

Radiografía de tórax sin hallazgos de interés

HEMOGRAMA

SERIE ROJA	Hematíes	3.61	10E6/μL	4.60 - 5.70	*
	HEMOGLOBINA	10.3	g/dL	13.0 - 17.5	**
	Hematocrito	31.8	%	40.0 - 54.0	**
	V.C.M.	87.9	fL	80.0 - 98.0	
	H.C.M.	28.6	pg	27.0 - 32.0	
	C.H.C.M.	32.5	g/dL	32.0 - 36.0	
	A.D.E.	16.0	%	11.5 - 15.0	*
SERIE PLAQUETAR	PLAQUETAS	75	10E3/μL	140 - 400	**

SERIE BLANCA		LEUCOCITOS		1.50	10E3/μL	4.00 - 10.00	**
Neu	51.6	%	42.0 - 73.0	Neu	0.8	10E3	
Lin	28.2	%	16.0 - 45.0	Lin	0.4	10E3	
Mon	19.0	%	2.0 - 12.0	Mon	0.3	10E3	
Eos	0.4	%	0.0 - 5.0	Eos	0.0	10E3	
Bas	0.8	%	0.0 - 2.0	Bas	0.0	10E3	

	Resultado	Unidades
Glucosa	112	mg/dL
ALT	* 169	U/L
AST	* 162	U/L
GGT	* 152	U/L
Fosfatasa alcalina	* 273	U/L
LDH	* 440	U/L
Amilasa	58	U/L
Lipasa	45	U/L
Creatinina	0.94	mg/dL
Filt. glomerular estimada (CKD-EPI)	87	mL/min/1,73 m2
(en pacientes de raza negra multiplicar la		
Sodio	136	mmol/L
Potasio	4.4	mmol/L
Proteínas		
Proteína C reactiva	* 4.7	mg/dL
Procalcitonina	0.19	μg/L



HEMATOLOGÍA: FROTIS DE SANGRE PERIFÉRICA

- No blastos
- 4% de células de hábito linfoide con talla intermedia y núcleo de cromatina intermedia

Varón de mediana edad
con AP de FRCV y ELA

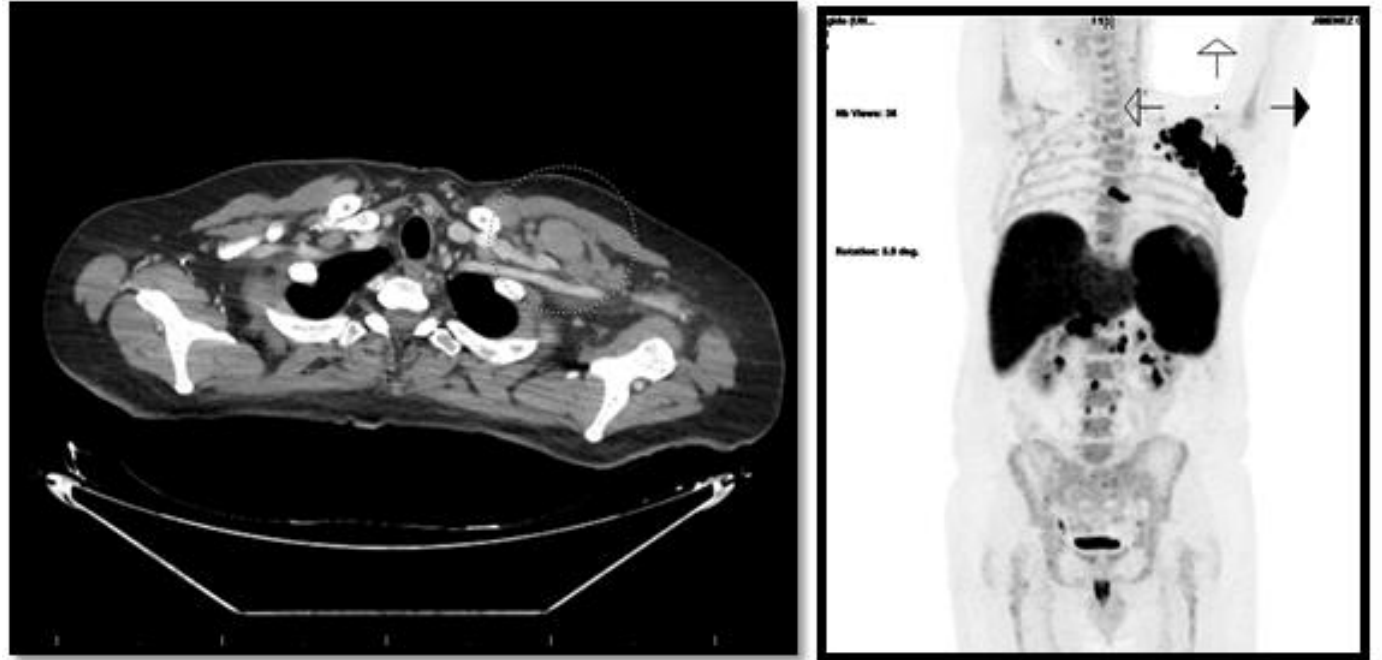
Síntomas B

Masa axilar

Ingreso por sospecha de
síndrome
linfoproliferativo

Prueba de imagen (TC → PET-TC)

Adenopatías agrupadas en conglomerados infra y supradiafragmáticos, estando el de mayor tamaño (36 mm de eje corto) localizando en la región subpectoral y axilar izquierda (figura 1), así como esplenomegalia de 19 cm



Analítica

HEMOGRAMA		Muestra: Sangre total anticoagulada con EDTA		
SERIE ROJA	Hematíes	Impedancia(DXH800)	2.32	10E6/μL
	HEMOGLOBINA	Espectrofotometría	6.9	g/dL
	Hematocrito		20.4	%
	V.C.M.		88.1	fL
	H.C.M.		29.6	pg
	C.H.C.M.		33.6	g/dL
	A.D.E.		16.8	%
SERIE PLAQUETAR	PLAQUETAS	Impedancia(DXH800)	35	10E3/μL
	V.P.M.		10.8	fL
	A.D.P.		17.9	%
	Plaquetocrito		0.037	%
SERIE BLANCA	LEUCOCITOS	Impedancia/ radiofrecuencia/ dispersión láser	1.20	10E3/μL

ESTUDIO DE HEMOSTASIA PLASMÁTICA

TIEMPO DE PROTROMBINA	*	15.5	seg.
Método: Coagulométrico			
I.N.R.	*	1.4	
CONTROL TIEMPO DE PROTROMBINA		11	
A.P.T.T.		33.4	seg.
Método: Coagulométrico			
CONTROL A.P.T.T.		31	
RATIO A.P.T.T		1.11	
FIBRINOGENO	*	139	mg/dL
Método: Coagulométrico			
FIBRINOGENO VON CLAUSS	*	96	mg/dL
DIMERO D	**	1772	ng/ml

- Hiperferritinemia (6800)
- Hipertransaminasemia
- B12 elevada,
- Beta-2-microglobulina elevada
- Progresión de la pancitopenia
- Coagulopatía

SINDROME HEMOFAGOCÍTICO

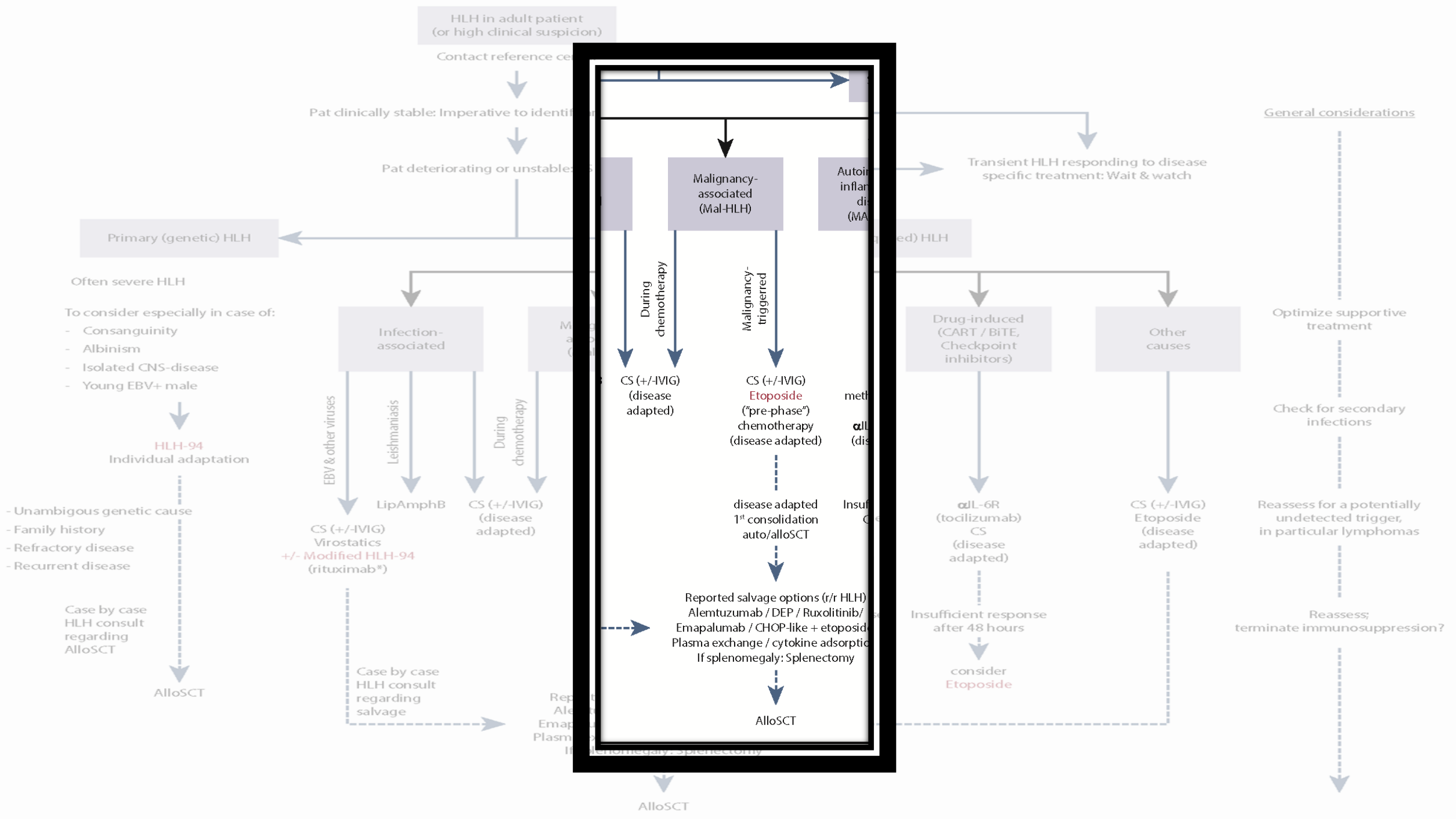
Table II. Diagnostic criteria for HLH

Diagnosis of HLH is based on the presence of 5 or more of the following:

- Fever
- Splenomegaly
- Cytopenias (affecting 2 of 3 lineages in the peripheral blood)
 - Hemoglobin <90 g/L (<100 g/L in infants aged <4 weeks)
 - Platelets $<100 \times 10^9/L$
 - Neutrophils $<1.0 \times 10^9/L$
- Hypertriglyceridemia and/or hypofibrinogenemia
 - Fasting triglycerides >3.0 mmol/L
 - Fibrinogen <1.5 g/L
- Hemophagocytosis in bone marrow, spleen, or lymph nodes
- Low or absent NK-cell activity
- Ferritin >500 $\mu\text{g/L}$
- sIL-2R >2400 U/mL

sIL-2R, soluble IL-2 receptor.

Adapted from the Histiocyte Society HLH-2004 protocol.²⁹



CORTICOIDES Y BIOPSIA



DEMORA DE INICIO DE CORTICOIDES 3
DÍAS POR REALIZACIÓN DE BIOPSIA



LINFOMA B DIFUSO DE CÉLULAS
GRANDES, RICO EN CÉLULAS T. ESTADÍO
IV-B ES

¿Y LA ELA?

- Enfermedad de primera y segunda motoneurona
 - Forma de presentación más frecuente: Debilidad asimétrica de extremidades
 - 20% Debut de enfermedad bulbar: Disartria y Disfagia
 - No afectación sensitiva
 - Pico de incidencia 70 – 80 años
- Agrafia, disartria, diploplia y nistagmo
 - Hipopalestesia bilateral hasta rodillas
 - Mala respuesta a Riluzol
 - 61 años

SÍNDROME NEUROLÓGICO PARANEOPLÁSICO

- Puede asociarse a tumor hematológico y de órgano sólido
- Alta prevalencia: Hasta el 15% dependiendo del tipo de tumor
- Gran variabilidad
 - SNC (Encefalitis, Mielitis, Enfermedad de Motoneurona...)
 - SNP
 - Neuromuscular (MG, Eaton-Lambert, Dermatomiositis...)
- Presencia de anticuerpos contra antígenos endógenos, sobreexpresados por el tumor
- Tratamiento con inmunosupresores y manejo del tumor. Respuesta variable

¿Y LA ELA?

- Debemos sospechar enfermedad paraneoplásica si:
 - Presentación atípica
 - Edad < 30 o > 80
- El diagnóstico se confirma
 - Proceso oncológico concomitante
 - Presencia de anticuerpos onconeuronales
 - La buena respuesta a inmunoterapia

EVOLUCIÓN

Quimioterapia R-CHOP
(fraccionada)

Buena evolución y alta
domiciliaria

Seguimiento por Hematología y
Neurología

- Anticuerpos onconeuronales negativos
en Suero (LCR pendiente)

DISCUSIÓN

- Demora inicio Corticoides contra realización biopsia, a concretar en guías clínicas
- Pronostico de síndrome paraneoplasico (según positividad de anticuerpos).
Respuesta a corticoides
- Enfermedad ELA-like con marcadores onconeuronales sin enfermedad oncológica subyacente ¿Enfermedad paraneoplásica?
- Rentabilidad de despistaje con estudio de autoanticuerpos onconeuronales en enfermedad de motoneurona de presentación atípica

BIBLIOGRAFÍA

1. Henter, J.-I., Horne, A., Aricó, M., Egeler, R.M., Filipovich, A.H., Imashuku, S., Ladisch, S., McClain, K., Webb, D., Winiarski, J. and Janka, G. (2007), HLH-2004: Diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatr. Blood Cancer*, 48: 124-131. <https://doi.org/10.1002/pbc.21039>
2. Diard-Detoeuf, Capucine, et al. "Association of a Paraneoplastic Motor Neuron Disease with Anti-Ri Antibodies and a Novel SOD1 I18del Mutation." *Journal of the Neurological Sciences*, vol. 337, no. 1-2, 2014, pp. 212–214., <https://doi.org/10.1016/j.jns.2013.11.025>.
3. Corcia, Philippe, et al. "Is There a Paraneoplastic Als?" *Amyotrophic Lateral Sclerosis and Frontotemporal Degeneration*, vol. 16, no. 3-4, 2014, pp. 252–257., <https://doi.org/10.3109/21678421.2014.965178>.
4. Michalak, S, et al. "Onconeural and Antineuronal Antibodies in Patients with Neoplastic and Non-Neoplastic Pulmonary Pathologies and Suspected for Paraneoplastic Neurological Syndrome." *European Journal of Medical Research*, vol. 14, no. Suppl 4, 2009, p. 156., <https://doi.org/10.1186/2047-783x-14-s4-156>.
5. Michalak, S, et al. "Onconeural and Antineuronal Antibodies in Patients with Neoplastic and Non-Neoplastic Pulmonary Pathologies and Suspected for Paraneoplastic Neurological Syndrome." *European Journal of Medical Research*, vol. 14, no. Suppl 4, 2009, p. 156., <https://doi.org/10.1186/2047-783x-14-s4-156>.
- La Rosée, Paul, et al. "Recommendations for the Management of Hemophagocytic Lymphohistiocytosis in Adults." American Society of Hematology, Oxford University Press, 6 June 2019, <https://ashpublications.org/blood/article/133/23/2465/273833/Recommendations-for-the-management-of>.