

LINFOMA DE HODGKIN: NEURONOPATÍA SENSITIVA Y AUTONÓMICA COMO MANIFESTACIÓN PARANEOPLÁSICA

MARTÍN MILANESIO¹, SOFÍA VERA², ANA G. STURICH¹, LUCIANA A. GUANCHIALE¹,
SEBASTIÁN FIGUEROA BONAPARTE², ANA L. BASQUIERA¹

¹Servicio de Oncología y Hematología, ²Servicio de Neurología
Hospital Privado Universitario de Córdoba, Córdoba, Argentina

Dirección postal: Martín Milanesio, Hospital Privado Universitario de Córdoba, Av. Naciones Unidas 346, 5016 Córdoba, Argentina

E-mail: mmilanesio5@gmail.com

Fecha de trabajo recibido: 19-IX-2022

Fecha de trabajo aceptado: 16-I-2023

Resumen

El linfoma de Hodgkin (LH) comprende un grupo heterogéneo de neoplasias linfoides cuyo origen radica en linfocitos B. Las manifestaciones neurológicas de dicha enfermedad son infrecuentes, pudiendo tener su origen por invasión directa de las células neoplásicas en el sistema nervioso, o indirectamente, a través de síndromes paraneoplásicos o como complicación del tratamiento. Dentro de los síndromes neurológicos paraneoplásicos que afectan a pacientes con LH, la degeneración cerebelosa paraneoplásica es la más frecuente. Otros reportados con menor frecuencia en series de casos o casos aislados incluyen encefalitis límbica, neuronopatía sensitiva, motora y autonómica. Estos pueden ser la manifestación inicial de la enfermedad neoplásica, y la falta de conocimiento de dicha asociación puede retrasar el diagnóstico, con inicio tardío del tratamiento y peor pronóstico. Reportamos el caso de una mujer con LH que presentó al inicio de su enfermedad neuronopatía sensitiva y autonómica como manifestaciones neurológicas paraneoplásicas. Una vez iniciado el tratamiento específico para su linfoma, la neuronopatía autonómica tuvo resolución casi completa a diferencia de la neuronopatía sensitiva, la cual demostró escasa recuperación.

Palabras clave: enfermedad de Hodgkin, síndromes paraneoplásicos, síndromes paraneoplásicos del sistema nervioso, polineuropatía paraneoplásica

Abstract

Hodgkin's lymphoma: sensitive and autonomic neuropathy as a paraneoplastic manifestation

Hodgkin lymphoma (HL) comprises a heterogeneous group of lymphoid neoplasms whose origin lies in B lymphocytes. The neurological manifestations of this pathology are infrequent, and may arise from direct invasion of neoplastic cells to the nervous system, or indirectly, through paraneoplastic syndromes or as a complication of treatment. Among the neurological paraneoplastic syndromes that affect patients with HL, paraneoplastic cerebellar degeneration is the most common. Other few cases include limbic encephalitis, sensory, motor, and autonomic neuropathy. These syndromes can be the initial manifestation of neoplastic disease, and the lack of information regarding this association can lead to a delay in diagnosis and consequently in the initiation of therapy worsening the prognosis. We report the case of a woman with HL who presented sensory and autonomic neuropathy at the onset of her disease as paraneoplastic neurological manifestations. After the initiation of the specific treatment for the lymphoma, the autonomic neuropathy had almost complete resolution, unlike the sensory neuropathy, which showed limited recovery.

Key words: Hodgkin disease, paraneoplastic syndromes, nervous system paraneoplastic syndromes, paraneoplastic polyneuropathy

El linfoma de Hodgkin (LH) comprende un grupo heterogéneo de neoplasias linfoides que se caracterizan por la presencia de células neoplásicas con morfología típica, denominadas células de Reed-Sternberg¹. Si bien el compromiso del LH es mayoritariamente ganglionar, un 10% pueden presentar manifestaciones extraganglionares. Las manifestaciones neurológicas son muy poco frecuentes y pueden deberse a una invasión directa de las células neoplásicas en el sistema nervioso, o de forma indirecta mediante angeítis primaria del sistema nervioso central, como consecuencia del tratamiento o por la presencia de síndromes neurológicos paraneoplásicos (SNP)².

Los SNP se definen por la presencia de disfunción orgánica asociada a neoplasia, en ausencia de invasión directa de las células malignas en el órgano involucrado³. Afectan a menos del 1% de pacientes con tumores sólidos y su frecuencia es aún menor en pacientes con LH³. En estos últimos, los dos SNP más informados son la degeneración cerebelosa paraneoplásica y la encefalitis límbica³. Otros SNP asociados a LH se han descrito en casos aislados o series de casos, dentro de los que se incluyen: síndrome de Guillain Barré, neuronopatía sensitiva, motora y autonómica⁴⁻⁶.

Los SNP pueden ser la manifestación inicial del LH, por lo que el conocimiento de los mismos y su posible asociación con LH deben ser tenidos en cuenta para no retrasar el diagnóstico de la enfermedad oncológica^{4,6}.

Se comunica un caso de LH que al inicio del cuadro presentó neuronopatía sensitiva y autonómica como posibles manifestaciones neurológicas paraneoplásicas.

Caso clínico

Mujer de 36 años, que había sido diagnosticada días antes de la consulta de LH clásico tipo esclerosis nodular estadio IIA (adenopatías cervicales, supraclaviculares, axilares y mediastinales), en plan de iniciar tratamiento.

Consultó por hiperalgesia de ambos miembros inferiores y parestesias difusas (región peribucal y cervical, ambas manos y pies) de 24 horas de evolución. Negaba otra sintomatología neurológica.

Sus signos vitales eran normales. Al examen físico se palpaban múltiples adenopatías cervicales, supraclaviculares y axilares bilaterales, la mayor de ellas localizada en

hueco supraclavicular derecho, de 2.5 cm de diámetro, de consistencia dura, no móvil.

Al examen neurológico se encontraba vigil, orientada y sin alteraciones del lenguaje. No se objetivó afección de pares craneales y la fuerza muscular estaba preservada. Presentaba anestesia en manos y plantas de pies, hipoestesia en resto de extremidades y tronco, con marcada apalestesia y abatiestesia, por lo que adoptaba posiciones articulares anormales en decúbito. Tenía arreflexia generalizada y una importante ataxia sensorial de extremidades y tronco, que impedía la sedestación y bipedestación.

Su hemograma solo mostró anemia normocítica normocrómica leve (hemoglobina 10 g/dl). Su bioquímica no mostró hallazgos significativos.

Se realizaron resonancias con contraste de cerebro y médula espinal que fueron normales. Se obtuvo líquido cefalorraquídeo que mostraba disociación albuminocitológica (2 cel/mm³ y 96 mg/dl de proteínas) con normoglucorraquia; las bandas oligoclonales, el cultivo para gérmenes comunes/hongos/TBC, VDRL y la citología oncológica del mismo resultaron negativos.

Las serologías para HIV, hepatitis B, hepatitis C y sífilis, el proteinograma por electroforesis sérico y el panel reumatológico fueron negativos; el perfil tiroideo y los dosajes de vitamina B12 y cortisol fueron normales.

Se realizó electromiograma y estudio de conducción nerviosa en el cual no se logró obtener potenciales sensitivos en miembros superiores ni inferiores (Fig. 1). Los potenciales motores fueron normales y los músculos explorados no demostraron actividad denervatoria en reposo, lo cual era compatible con neuronopatía sensitiva.

Ante la sospecha de neuronopatía sensitiva aguda se inició metilprednisolona 500 mg endovenosos cada 12 horas por tres días y posteriormente sesiones diarias de plasmaféresis durante 7 días, sin cambios desde lo neurológico.

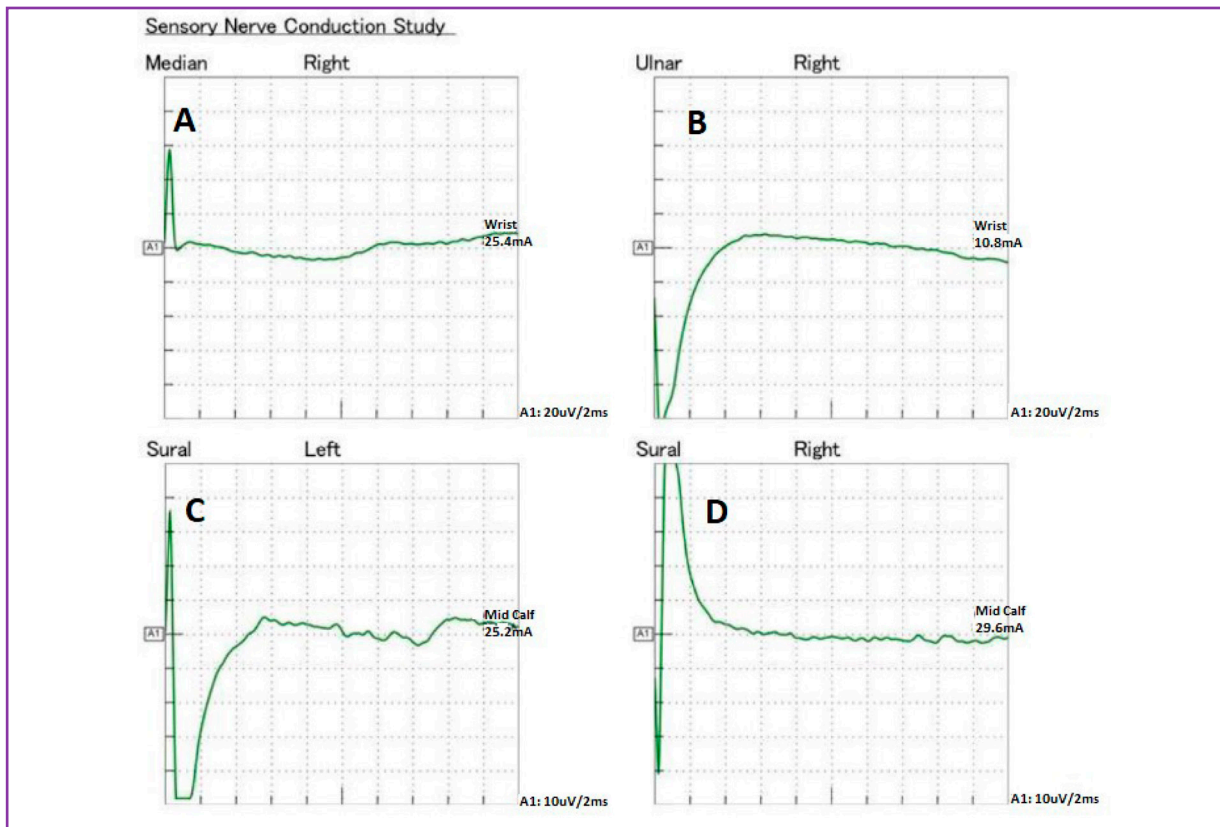
En los días siguientes desarrolló taquicardia persistente, hipotensión ortostática, sudoración profusa, retención urinaria y constipación. Ante el cuadro disautonómico se inició tratamiento con midodrina vía oral 2.5 mg cada 8 h asociado a sonda vesical y catárticos, con regular respuesta.

Por la sospecha de que ambos cuadros neurológicos pudieran ser manifestación paraneoplásica de LH, se inició tratamiento con esquema ABVD (doxorubicina, bleomicina, vinblastina y dacarbazina).

Posterior al primer ciclo de ABVD, se objetivó mejoría del cuadro disautonómico y estabilidad de la ataxia sensorial.

Tras 32 días de internación se realizó derivación a centro de neurorrehabilitación, completando cuatro ciclos de

Figura 1 | Estudio de conducción nerviosa sensitiva que demuestra ausencia de potencial de acción en nervio mediano derecho (A), nervio cubital derecho (B), nervio sural izquierdo (C) y nervio sural derecho (D).



ABVD de manera ambulatoria, tras los cuales logró remisión completa de LH evaluada por PET-TAC.

Al finalizar el tratamiento oncológico, su disautonomía se resolvió casi por completo presentando pobre recuperación de la neuropatía sensitiva, persistiendo postrada con mínima recuperación de sensibilidad en extremidades.

Discusión

Las manifestaciones neurológicas en LH pueden tener diversas etiologías. La invasión directa del LH en sistema nervioso se observa solo en 0.5% de los pacientes con enfermedad avanzada⁷. Dentro de las complicaciones neurológicas relacionadas al tratamiento, se incluyen aquellas secundarias a radioterapia, como plexopatía braquial y síndrome de la cabeza caída, que actualmente se presentan con baja frecuencia debido a la disminución del campo de irradiación utilizado en pacientes con LH⁸, y las secundarias

a quimioterapia, siendo ABVD el tratamiento de primera línea más utilizado en LH, con escaso riesgo de toxicidad neurológica, incluyendo la neuropatía periférica producida por vinblastina, que es menos frecuente que con otros alcaloides de la vinca⁹.

En el presente caso, al inicio de las manifestaciones neurológicas, la paciente aún no había recibido tratamiento para su enfermedad oncológica y el PET-TAC de estadificación al diagnóstico no había demostrado afectación extraganglionar, por lo que la toxicidad neurológica secundaria a tratamiento y el compromiso del sistema nervioso periférico por parte del linfoma, como causa de las manifestaciones neurológicas, quedaron descartados.

La existencia de anticuerpos dirigidos contra antígenos tumorales, los cuales tienen similitud con antígenos normales del sistema nervioso,

podrían explicar ciertos cuadros neurológicos en pacientes con neoplasias, lo que plantea la posibilidad de un mecanismo inmune como causa de SNP. Estos anticuerpos, denominados onconeuronales, pueden ser detectados en líquido cefalorraquídeo o sangre periférica, aunque, a diferencia de lo que ocurre en tumores sólidos, los pacientes con linfoma y SNP no suelen presentar anticuerpos detectables⁵, por lo que su búsqueda no es indispensable y su ausencia no descarta el diagnóstico.

La frecuencia de SNP en LH es muy baja y pueden presentarse al inicio o en etapas avanzadas de la enfermedad. Si bien lo más frecuente es encontrar una única manifestación neurológica, existen reportes de dos SNP en un mismo paciente^{4-6, 10-12}.

En el caso expuesto se presentaron de manera concomitante, previos al tratamiento del linfoma, dos SNP. Por un lado, la neuronopatía sensitiva y por el otro la neuronopatía autonómica.

La neuronopatía sensitiva se caracteriza por afectación de todas las modalidades sensitivas, con un deterioro grave de la posición articular y los sentidos vibratorios asociados a ausencia o disminución de reflejos osteotendinosos, lo que conlleva a un importante cuadro de ataxia sensorial. Una característica clínica encontrada en la mayoría de reportes es la presencia de dolor en ambas extremidades inferiores al inicio del cuadro, al igual que ocurrió con este caso⁶.

El diagnóstico se confirma mediante electromiografía y estudio de conducción nerviosa, que demuestran la afección nerviosa sensitiva. Los anticuerpos neuronales suelen ser negativos¹³.

Dada la poca casuística, no existe un tratamiento específico, con evolución variable según

diferentes reportes, aunque generalmente el pronóstico suele ser malo, con escasa reversibilidad de los síntomas^{3, 6}.

En el caso presentado los síntomas típicos de neuronopatía sensitiva y la electromiografía nos permitieron confirmar el diagnóstico. Al igual que los escasos reportes encontrados en la bibliografía, el cuadro neurológico sensitivo tuvo poca mejoría a pesar del tratamiento inicial con corticoides y plasmaféresis y posteriormente con quimioterapia.

En cuanto a la neuronopatía autonómica, aunque existen escasas comunicaciones asociadas a LH^{11, 13}, un estudio prospectivo reveló disfunción autonómica subclínica en el 80% de los pacientes con LH¹⁴.

Dentro de los posibles hallazgos clínicos debidos a fallas en el sistema nervioso autónomo como manifestación paraneoplásica, la hipotermia es la más informada en LH¹³. Otros hallazgos incluyen taquicardia, constipación, retención de orina e hipotensión ortostática¹¹.

El diagnóstico en estos casos es clínico y, a diferencia de la neuronopatía sensitiva, la evolución suele ser favorable, con resolución de los síntomas tras el inicio del tratamiento oncoespecífico¹⁵, como ocurrió con esta paciente.

Como conclusión, las manifestaciones neurológicas paraneoplásicas son infrecuentes en pacientes con LH, pero el conocimiento de dicha asociación puede ser clave para el diagnóstico temprano de la enfermedad oncológica, lo que permite el inicio precoz del tratamiento oncoespecífico y un mejor pronóstico para el paciente. Los resultados del cuadro neurológico son variables, pudiendo ser más incapacitantes que el mismo tumor que lo ocasionó.

Conflicto de intereses: Ninguno por declarar

Bibliografía

1. Wang HW, Balakrishna JP, Pittaluga S, Jaffe ES. Diagnosis of Hodgkin lymphoma in the modern era. *Br J Haematol* 2019; 184: 45-59.
2. Mauermann ML. Neurologic complications of lymphoma, leukemia, and paraproteinemias. *Continuum (Minneapolis Minn)* 2017; 23: 669-90.
3. Graus F, Ariño H, Dalmau J. Paraneoplastic neurological syndromes in Hodgkin and non-Hodgkin lymphomas. *Blood* 2014; 123: 3230-8.
4. Al-Attas AA, Aldayel AY, Al Najjar SA, Alkhonezan SM. Guillain-Barré syndrome heralding the diagnosis of Hodgkin lymphoma: a case report. *Case Rep Neurol* 2020; 30: 365-72.
5. Yokota Y, Mitsuke K, Minami H, Morita A, Takahashi

- H, Kamei S. Acute sensory neuropathy associated with Hodgkin's lymphoma: a case study. *Rinsho Shinkeigaku* 2019; 59: 349-55.
6. Koutsis G, Spengos K, Panas M, Dimitrakopoulos A, Sfagos C, Vassilopoulos D. Acute painful sensory neuropathy with subclinical autonomic dysfunction as a presenting feature of Hodgkin's disease. *Eur Neurol* 2005; 53: 157-59.
 7. Hirmiz K, Foyle A, Wilke D, et al. Intracranial presentation of systemic Hodgkin's disease. *Leuk Lymphoma* 2004; 45: 1667-1.
 8. Churn M, Clough V, Slater A. Early onset of bilateral brachial plexopathy during mantle radiotherapy for Hodgkin's disease. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2000; 12: 289-91.
 9. Sul JK, Deangelis LM. Neurologic complications of cancer chemotherapy. *Semin Oncol* 2006; 33: 324-32.
 10. Schold SC, Cho ES, Somasundaram M, Posner JB. Subacute motor neuronopathy: a remote effect of lymphoma. *Ann Neurol* 1979; 5: 271-87.
 11. Van Lieshout JJ, Wieling W, van Montfrans GA, et al. Acute dysautonomia associated with Hodgkin's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1986; 49: 830-32.
 12. Oh BC, Lim YM, Kwon YM, Khang SK, Kim KK. A case of Hodgkin's lymphoma associated with sensory neuropathy. *J Korean Med Sci* 2004; 19: 130-33.
 13. Shepshelovich D, Shpilberg O, Lahav M, et al. Hodgkin lymphoma and hypothermia: case report and review of the literature. *Acta Haematol* 2014; 131: 227-30.
 14. Turner ML, Boland OM, Parker AC, Ewing DJ. Subclinical autonomic dysfunction in patients with Hodgkin's disease and non-Hodgkin's lymphoma. *Br J Haematol* 1993; 84: 623-26.
 15. Bilora F, Veronese F, Zancan A, Biasiolo M, Pommerri F, Muzzio PC. Autonomic dysfunction in Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma. A paraneoplastic syndrome? *Hematol Rep* 2010; 2: e8.