

J. M. García-Moreno¹
J. M. Castilla²
A. García-Escudero³
G. Izquierdo¹

Neuropatía multifocal motora con bloqueos de conducción y prurigo nodular. ¿Un síndrome paraneoplásico en un paciente con un linfoma no Hodgkin de tipo B?

Unidad de Esclerosis Múltiple.
Servicios de ¹ Neurología, ² Neurofisiología y ³ Anatomía Patológica
Hospital Universitario Virgen Macarena
Sevilla

La neuropatía multifocal motora con bloqueos de conducción (NMMBC) es una forma de neuropatía periférica desmielinizante de etiología desconocida en la que se plantea un origen autoinmune. El prurigo nodular (PN), una dermatosis crónica de causa también desconocida, así como diversos tipos de neuropatías periféricas se asocian a tumores hematológicos. No hemos encontrado ningún caso en la literatura en el que una NMMBC se presentase como síndrome paraneoplásico de un linfoma no Hodgkin de células B (LNH-B). Presentamos el caso de un varón de 67 años que desarrolló simultáneamente un PN y una NMMBC en miembros superiores y que 19 meses más tarde fue diagnosticado de un LNH-B. Planteamos la hipótesis de que tanto el prurigo como la neuropatía constituyan un síndrome paraneoplásico del linfoma a través de un posible mecanismo etiopatogénico autoinmune común.

Palabras clave:

Linfoma no Hodgkin de células B. Neuropatía multifocal motora. Neuropatía con bloqueos de conducción. Prurigo nodular. Síndrome paraneoplásico.

Neurología 2004;19(4):220-224

Multifocal motor neuropathy with conduction blocks and prurigo nodularis. A paraneoplastic syndrome in a patient with non-Hodgkin B-cell lymphoma?

Multifocal motor neuropathy with conduction blocks (MMNCB) is a peripheral demyelinating neuropathy. The etiology of this disease is unknown, but an autoimmune origin is postulated. Prurigo nodularis (PN), a chronic dermatosis also having an unknown etiology

and many peripheral neuropathies of different nature are associated to hematological tumors. We have found no cases in the literature in which MMNCB was presented as a paraneoplastic syndrome of a non-Hodgkin B-cell type lymphoma (NHL-B). We present the case of a 67 year old man who simultaneously developed PN and MMNCB in upper limbs and who was diagnosed of a NHL-B 19 months later. We raise the hypothesis that both prurigo and neuropathy are a paraneoplastic syndrome for lymphoma with a possible common autoimmune pathogenic mechanism.

Key words:

Non-Hodgkin B-cell type lymphoma. Multifocal motor neuropathy. Neuropathy with conduction blocks. Prurigo nodularis. Paraneoplastic syndrome.

INTRODUCCIÓN

La neuropatía multifocal motora con bloqueos de conducción (NMMBC) es una forma de neuropatía desmielinizante con afectación multifocal y asimétrica, predominantemente a nivel de miembros superiores, cuya principal característica es la presencia de bloqueos de conducción nerviosa (BCN), persistentes y situados en lugares atípicos de atrapamiento nervioso. La afectación sensitiva es rara, pero se ha descrito ocasionalmente y en estos casos suele asociarse a lesiones en el sistema nervioso central (SNC). La etiología de este cuadro es desconocida, pero se plantea una patogenia autoinmune basada en la presencia de altos títulos de anticuerpos anti-GM1 y otros glicolípidos en el suero y líquido cefalorraquídeo (LCR) de los pacientes, en el hecho de que los hallazgos patológicos de desmielinización crónica asiente en los sitios de los BCN y porque la terapia inmunosupresora puede ser útil en algunos casos^{1,2}. Un prurigo en un paciente adulto, de aparición súbita y sin causa aparente debe hacer sospechar la existencia de un tumor oculto³. Muchas neuropatías periféricas de diversa índole, por otra parte, se asocian a tumores hematológicos⁴. Finalmente, trabajos recientes han planteado posibles relaciones entre el prurigo nodular (PN) y diferentes neuropatías⁵. No hemos encontrado en la literatura ningún caso en el que la

Este artículo está parcialmente publicado como resumen con la siguiente referencia: JM García-Moreno, G Izquierdo, JM Castilla, A García-Escudero, L Dinca, JM Gata. Prurigo and neuropathy with conduction blocks as para-neoplastic syndrome of a non-Hodgkin type B lymphoma. *J Neurol* 1997;244(3):96. El mismo fue presentado como póster en el Seventh Meeting of the European Neurological Society celebrado en Rodas en 1997.

Correspondencia:
José Manuel García-Moreno
Servicio de Neurología (Policlínico 1.ª planta)
Hospital Universitario Virgen Macarena
Av. Dr. Fedriani, s/n
41071 Sevilla
Correo electrónico: sinue@arrakis.es

Recibido el 26-09-02
Aceptado el 7-10-03

NMMBC se presentase como síndrome paraneoplásico de un LNH-B. Presentamos un caso en el que PN y NMMBC aparecieron 19 meses antes de manifestarse un LNH-B.

CASO CLÍNICO

Presentamos un varón de 67 años, agricultor, que acudió al hospital por la aparición súbita de unas lesiones dérmicas intensamente pruriginosas, redondeadas y del tamaño de una lenteja en hombros y cara posteroexterna de ambos brazos, que se siguió días después de disminución progresiva de fuerza, primero en el miembro superior derecho (MSD) y después de miembro superior izquierdo (MSI), que se agravó progresivamente hasta una total inmovilidad de la mano izquierda. Entre sus antecedentes personales destacaba el haber estado numerosas veces en contacto con diversos pesticidas y haber sufrido en una ocasión una exposición accidental masiva durante una fumigación. No refería antecedentes familiares de interés. La exploración física general puso de manifiesto unas pápulas sonrosadas, crateriformes, de 50-70 mm de diámetro en región escapular y cara posterior de ambos brazos. En la exploración neurológica había una amiotrofia leve de deltoides, bíceps y musculatura interósea y eminencia hipotenar de ambos miembros superiores (MMSS), junto a fasciculaciones en dichas zonas. En MSD la fuerza era de 4/5 en deltoides y bíceps, 3/5 en extensor común de los dedos y 2/5 en musculatura interósea e hipotenar de la mano. En MSI la fuerza era de 3/5, 1/5 y 0/5 para los mismos músculos, respectivamente. En miembros inferiores (MMII) la fuerza estaba conservada. Los reflejos de estiramiento muscular estaban presentes en MMII y abolidos en MMSS. Existía una leve hipoestesia táctil y nociceptiva en ambos MMSS, con una distribución radicular C8-D1 derecho y C5-D1 izquierdo. El resto de la exploración neurológica fue normal.

Todos los estudios analíticos (bioquímica general de sangre y orina, hemograma, velocidad de sedimentación globular, coagulación, anticuerpos antinucleares, anti-DNA, anti-Sm, anti-Ro, anti-La y anti-RNP, anticitoplasmáticos y anticardiolipinas; estudio de LCR, incluida secreción intratecal de IgG; serología para *Treponema pallidum*, *Borrelia burgdorferi*, *Bruceella*, *Salmonella* y virus varicela zoster, herpes simple e inmunodeficiencia humana; niveles de vitamina B₁₂, ácido fólico y hormonas tiroideas; marcadores tumorales; anticuerpos antigangliósidos IgG e IgM anti-GM1, anti-GD1a, anti-GD1b y anti-GT1b) fueron normales o negativos. El electrocardiograma y la radiografía de tórax no mostraron hallazgos de interés. Una resonancia magnética (RM) de cráneo, cervicotorácica y de ambos plexos braquiales fueron también normales. El electromiograma no detectó actividad de denervación en ninguno de los músculos examinados, tanto de MMSS (deltoides, bíceps, tríceps, extensor común de los dedos, abductor corto del pulgar y eminencia hipotenar) como MMII (vasto femoral, tibial anterior, pedio y gemelos). En los mencionados músculos de MMSS se detectaron fasciculaciones y contrastaba la escasa atrofia muscular con la marcada pérdida de potenciales de

unidad motora y la normalidad, tanto en amplitud como en duración, del análisis de los mismos. En el electroneurograma se objetivaron persistentes BCN motora en todos los nervios examinados (axilar, musculocutáneo, radial, cubital y mediano). La respuesta H estaba ausente en miembros inferiores y muy aumentada la latencia de F. En los lugares de BCN se detectaron caídas de la amplitud del pico negativo en grado mayor a veces al 80-90% y una disminución de la velocidad de conducción motora muy marcada únicamente en los segmentos donde se observaban los BCN motora. Se estableció el diagnóstico de BCN en base a los criterios de la American Association of Electrodiagnostic Medicine². Aunque no existían criterios neurofisiológicos de bloqueos de conducción sensitiva, se captaba una leve disminución de la velocidad de la misma por debajo del bloqueo en algunos nervios, que dado que los potenciales evocados somestésicos, tanto espinales como corticales, estaban enlentecidos, aquello se podría explicar por la desmielinización de puntos corticales y espinales. Se practicó una biopsia de piel que mostró hallazgos característicos de PN. El paciente recibió un ciclo de IgG (0,4 g/kg de peso/día por vía intravenosa durante 5 días) con poca mejoría, por lo que al mes recibió un pulso de metilprednisolona con una dosis de 1 g por vía intravenosa/24 h durante 3 días, tras lo cual el paciente mejoró notablemente, con recuperación global de fuerzas hasta 4/5.

Reingresó 19 meses más tarde por presentar una tumoración axilar, junto a una nueva disminución de fuerzas en ambos MMSS y disartria. Su exploración demostró una exacerbación de las lesiones dermatológicas y múltiples adenopatías axilares y supraclaviculares. El estudio neurofisiológico confirmó el diagnóstico de NMMBC. Una RM de cráneo con y sin gadolinio mostró lesiones periventriculares hiperintensas en T2 a nivel de ambos hemisferios e hipointensas en T1 sin captación de gadolinio, cuyo aspecto y distribución sugería un origen desmielinizante. Una nueva RM de ambos plexos braquiales fue nuevamente normal. La biopsia de una adenopatía axilar derecha y el resultado del estudio inmunohistoquímico permitió el diagnóstico de linfoma no Hodgkin difuso de células grandes e inmunofenotipo B. Se inició tratamiento con ciclos de CHOP (ciclofosfamida, vincristina, adriamicina y prednisona) seguidos de radioterapia de consolidación, tras lo cual se consiguió una remisión completa del tumor. Junto a ello, el cuadro neurológico mejoró también espectacularmente y el enfermo no volvió a precisar tratamiento con IgG o corticoides.

DISCUSIÓN

En nuestro paciente se cumplían criterios clínicos y electrofisiológicos de NMMBC². Un dato a destacar en nuestro caso fue la presencia de lesiones en el SNC y la afectación sensitiva sin criterios de bloqueos de conducción sensorial, hecho este que ya ha sido comunicado en otras ocasiones. Estas raras formas sensitivomotoras con afectación del SNC podrían ser una variante de la NMMBC *sensu stricto*, por el hecho de que en estos casos, como en el nuestro, pueden existir lesiones en la RM, los potenciales evoca-

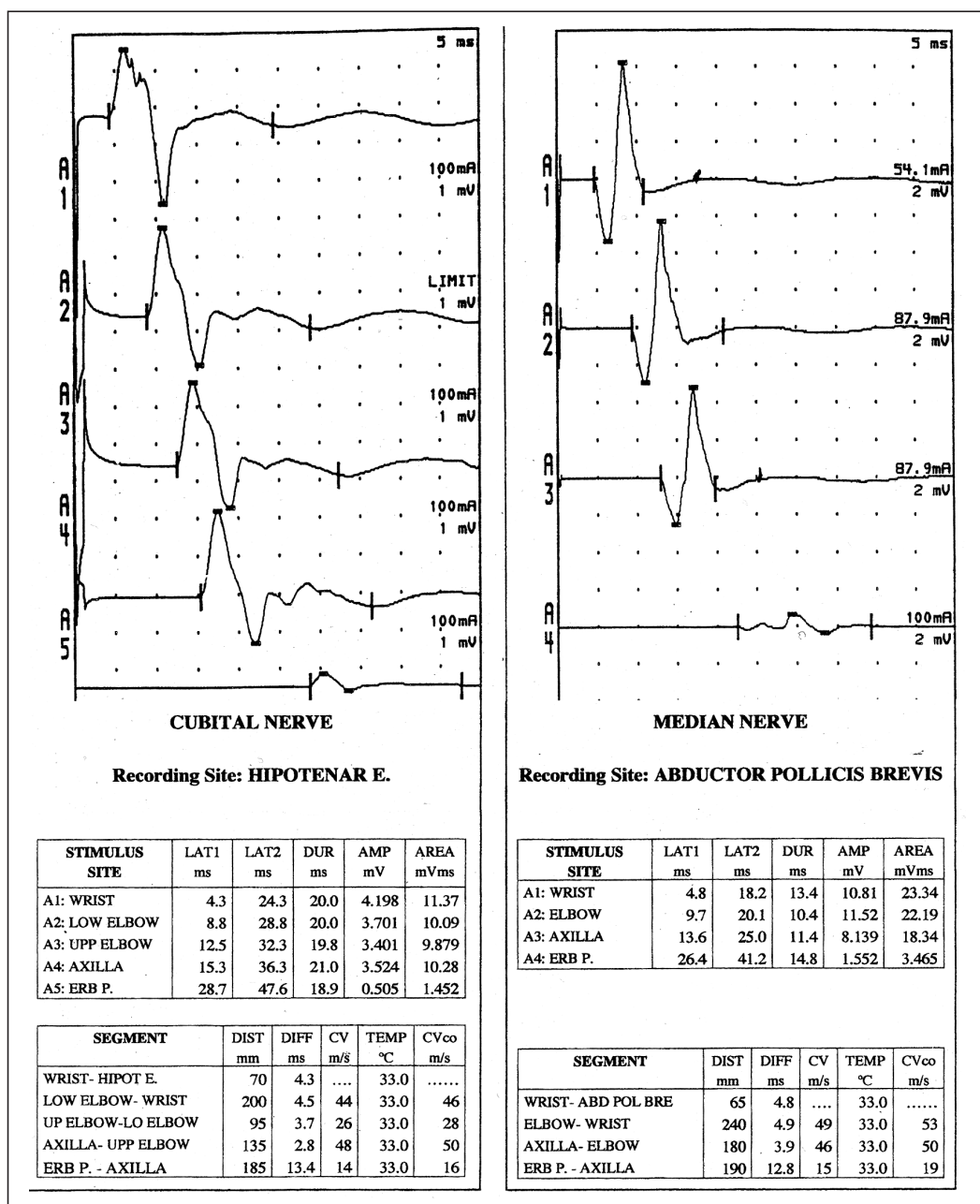


Figura 1 Velocidad de conducción motora de los nervios cubital y medianos derechos. Se muestran los bloqueos de conducción entre el punto de Erbs y la axilla.

dos están alterados, la tasa de anticuerpos anti-GM1 es muy baja o nula y responden muy bien a los corticoides, a diferencia de las formas clásicas de NMMBC en las que la RM y los potenciales evocados son normales, los anticuerpos anti-GM1 están presentes en el 50% de los casos y responden mejor a las IgG por vía intravenosa¹.

Por otra parte, está bien descrita tanto la asociación de PN con linfomas como la de linfomas con neuropatías peri-

féricas^{3,4}. La etiología de los LNH es desconocida, pero es reconocido cada vez más que existe un riesgo aumentado de desarrollar LNH en agricultores y que este riesgo puede estar relacionado con la exposición a pesticidas de distinto tipo, los cuales podrían ser inmunotóxicos⁶. El PN, por otra parte, es una dermatosis crónica de etiología también desconocida³. La presencia en estas lesiones de diversos neuropéptidos, tales como la proteína S-100, el péptido relacionado con el gen de la calcitonina y la sustancia P, entre otros,

sugiere fuertemente la existencia de un componente neurocutáneo en la patogenia del PN, de manera que para algunos el PN podría ser una neuropatía crónica cutánea^{7,8}. De la misma manera, el hecho de que tanto el PN como algunos tipos de neuropatías crónicas desmielinizantes, incluida la NMMBC, respondan a fármacos inmunosupresores o inmunomoduladores sugieren la importancia que los fenómenos de mediación inmunes pueden tener en la patogénesis de los mismos⁹⁻¹¹.

Las neuropatías paraneoplásicas son raras, aunque no excepcionales; más raras aún son las neuropatías asociadas a linfomas, y más aún a LNH. Los tipos de neuropatías paraneoplásicas descritos son muy diversos, incluyendo cuadros de mononeuritis múltiples y polineuropatías crónicas desmielinizantes, pero la NMMBC no ha sido descrita como tal en nuestro conocimiento. Varias clasificaciones han sido propuestas para sistematizar las neuropatías asociadas a linfomas en función de su posible relación patogenética con el linfoma. Entre éstas destacan la propuesta por Vital et al.¹² y la debida a Vallat et al.¹³. Según Vital existirían ocho clases de neuropatías periféricas asociadas a linfomas. A saber: 1) neuropatías periféricas debidas a la infiltración local por un linfoma de células T; 2) polirradiculoneuritis aguda debidas a una desmielinización activa y asociada con infiltrados de linfoma de células T en el epineuro; 3) proliferación linfomatosa de células B que puede estar restringido totalmente al sistema nervioso periférico que mostraría una amplia heterogeneidad clinicopatológica desde polirradiculoneuropatías ascendentes hasta formas localizadas; 4) linfoma angiotrópico, el cual es un linfoma de células B y que puede presentarse como una mononeuropatía aguda; 5) pacientes con síndrome de inmunodeficiencia adquirida con neuropatía periférica debida a infiltrados linfomatosos en el endoneuro; 6) síndrome POEMS asociado a plasmocitoma y enfermedad de Castleman sin gammapatía monoclonal; 7) síndrome de Guillain Barré clásico, propio de pacientes con linfoma extraneural, pero sin ningún infiltrado linfomatoso en el sistema nervioso periférico, y 8) finalmente ciertos casos en los que no se encuentra una relación clara entre neuropatía periférica y linfoma y en los que el hallazgo principal es una degeneración axonal ocasionalmente asociada a un infiltrado perivascular inflamatorio en el perineuro¹³. Vallat et al., por su parte, establecen una clasificación de las neuropatías periféricas asociadas a los LNH de tipo B exclusivamente. Estos autores establecen cuatro grupos de neuropatías periféricas en función de los supuestos mecanismos fitopatogénicos implicados en relación con el linfoma. Éstos son: 1) neuropatías periféricas debidas a la infiltración nerviosa por células linfomatosas; 2) aquellas en las que el nervio es afectado por una disglobulinemia monoclonal; 3) un grupo de neuropatías desmielinizantes secundarias a un mecanismo autoinmune paraneoplásico, y 4) neuropatías de causa desconocida posiblemente por lesión axonal indeterminada¹³. Aunque esta clase de neuropatías parecen debidas a una lesión desmielinizante mediada por fenómenos autoinmunes, la diana antigénica primaria aún no ha sido encontra-

da. El sitio específico de la lesión podrían ser las regiones nodales y paranodales del nervio periférico, ya que los depósitos de IgM anti-GM1 se han encontrado a nivel de los nódulos de Ranvier¹⁴. En nuestro caso podría plantearse la hipótesis de que el LNH en un estadio clínico aún silente produjese anticuerpos que lesionarían la mielina de los nervios periféricos. También las lesiones pruriginosas podrían tener este origen. Estos anticuerpos podrían ser del tipo anti-GM-1 producidos por los clones de células B o podrían ser diferentes¹⁵. Las lesiones histopatológicas encontradas en la NMMBC corresponden a formaciones en bulbo de cebolla indicativas de desmielinización segmentaria a nivel o en la proximidad de los lugares de BCN^{16,17}. Se han encontrado igualmente formaciones en bulbo de cebolla en el PN⁸. Auer en 1989 demostró la presencia de proteína S-100 en las células de las formaciones en bulbo de cebolla de un paciente con neuropatía motora pura, poniendo de manifiesto que aquellas formaciones podrían originarse a partir de las células de Schwann¹⁸. Esta misma proteína, aunque también otras, ha sido encontrada en las células de Schwann de las lesiones del PN^{7,8}. Podría pensarse que en nuestro paciente, ambos, PN y NMMBC hubieran sido mediados por anticuerpos contra algunos de los neuropéptidos aislados de las lesiones del PN y de la NMMBC producidos por las células tumorales de estirpe B en el contexto de un síndrome paraneoplásico.

Aunque no puede descartarse una asociación casual, esto nos parece poco probable dada la aparición contemporánea, espacial y temporal de ambas patologías, la rápida mejoría de la NMMBC después del tratamiento antitumoral y los hallazgos inmunopatológicos y neuropatológicos comunes encontrados en el PN y la NMMBC y descritos en la literatura. En cualquier caso serán necesarios futuros estudios que confirmen la existencia de una verdadera relación histopatológica e inmunopatológica entre ambos cuadros, lo cual podría ayudar a entender mejor la etiopatogenia tanto del PN como de la NMMBC.

AGRADECIMIENTOS

Este trabajo ha sido parcialmente financiado por Neuroinvest.

BIBLIOGRAFÍA

1. Péréon Y, Jardel J, Guillon B, Guihéneuc P. Central nervous system involvement in multifocal demyelinating neuropathy with persistent conduction block. *Muscle Nerve* 1994;17:1278-85.
2. Sumner A. Consensus criteria for the diagnosis of partial conduction block and multifocal motor neuropathy. En: Kimura J, Kaji R, editores. *Physiology of ALS and related diseases*. Amsterdam: Elsevier, 1997; p. 221-7.
3. McKie RM. Aspectos dermatológicos de las leucemias y los linfomas. En: Rook A, et al; editores. *Tratado de dermatología*, 4.ª ed. Barcelona: Doyma, 1989;3:1873-89.

4. Vallat JM, Tabaraud F. Neuropathies périphériques. *Encycl Med Chir*. Paris: Elsevier, 1997. 17-100-A-10, 18 p.
5. Batta K, Foulds IS, Colloby P. Nodular prurigo occurring in the same distribution as sciatic pain from a prolapsed intervertebral disc. *Br J Dermatol* 1999;141:170-1.
6. Baris D, Hoar Zahm S. Epidemiology of lymphomas. *Curr Opin Oncol* 2000;12:383-94.
7. Liang Y, Jacobi HH, Reimert CM, Haak-Frendscho M, Marcusson JA, Johansson O. CGRP-immunoreactive nerves in prurigo nodularis. An exploration of neurogenic inflammation. *J Cutan Pathol* 2000;27:359-66.
8. Sandbank M. Cutaneous nerve lesions in prurigo nodularis. Electron microscopic study of two patients. *J Cutan Pathol* 1976; 3:125-32.
9. Van den Berg-Vos RM, Van den Berg LH, Franssen H, Van Doorn PA, Merkies IS, Wokke JH. Treatment of multifocal motor neuropathy with interferon-beta 1A. *Neurology* 2000;54:1518-21.
10. Koblenzer CS. Treatment of nodular prurigo with cyclosporin. *Br J Dermatol* 1996;135:330-1.
11. Tokura Y, Yagi H, Hanaoka K, Ito T, Towyama K, Sachi Y, et al. Subacute and chronic prurigo effectively treated with recombination interferon gamma: implications for participation of Th2 cells in the pathogenesis of prurigo. *Acta Derm Venereol* 1997;77:231-4.
12. Vital C, Vital A, Julien J, Rivel J, de Mascarel A, Vergier B, et al. Peripheral neuropathies and lymphoma without monoclonal gammopathy: a new classification. *J Neurol* 1990;237:177-85.
13. Vallat JM, de Mascarell HA, Bordessoule D, Jauberteau MO, Tabaraud F, Gelot A, et al. Non-Hodgkin malignant lymphomas and peripheral neuropathies-13 cases. *Brain* 1995;118: 1233-45.
14. Santoro M, Thomas FP, Fink ME, Lange DJ, Uncini A, Wadia NH, et al. IgM deposits at nodes of Ranvier in a patient with amyotrophic lateral sclerosis, anti-GM1 antibodies, and multifocal motor conduction block. *Ann Neurol* 1990;28:373-7.
15. Heidenreich F, Leifeld L, Jovin T. T cell-dependent activity of ganglioside GM1-specific B cells in Guillain-Barré syndrome and multifocal motor neuropathy *in vitro*. *J Neuroimmunol* 1994;49:97-108.
16. Kaji R, Oka N, Tsuji T, Mezaki T, Nishio T, Akiguchi I, et al. Pathological findings at the site of conduction block in multifocal motor neuropathy. *Ann Neurol* 1993;33:152-8.
17. Corse AM, Chaudry V, Crawford TO, Cornblath DR, Kuncel RW, Griffin JW. Sensory nerve pathology in multifocal motor neuropathy. *Ann Neurol* 1996;39:319-25.
18. Auer RN. Neuropathy with onion bulb formations and pure motor manifestations. *Can J Neurol Sci* 1989;16:194-7.