



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

Facultad De Medicina División de
Estudios de Postgrado

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

Unidad Médica de Alta Especialidad
Hospital de Especialidades
"Dr. Antonio Fraga Mouret"
Centro Médico Nacional "La Raza"

TESIS:

"DISTONÍAS CRÁNEO-FACIALES EN PACIENTES CON CÁNCER MAMARIO."

QUE PARA OBTENER EL GRADO DE MÉDICO ESPECIALISTA EN
NEUROLOGÍA

PRESENTA:

DR. GUDIÑO CASTELAZO MANUEL

ASESORES DE TESIS:

DR. SANTAMARÍA MOLINA SALVADOR JOSÉ

DR. VILLAFAÑA VÁZQUEZ VICTOR HUGO

DR. HUMBERTO JUÁREZ JIMÉNEZ



CDMX. 2017.



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

HOJA DE AUTORIZACIÓN DE TESIS

Dr. Jesús Arenas Osuna

Jefe de la División de Educación en Salud

U.M.A.E. Hospital de Especialidades “Dr. Antonio Fraga Mouret”

Centro Médico Nacional “La Raza” del IMSS

Dr. Humberto Juárez Jiménez

Profesor Titular del Curso de Neurología Clínica/Jefe de Servicio de Neurología

U.M.A.E. Hospital de Especialidades “Dr. Antonio Fraga Mouret”

Centro Médico Nacional “La Raza” del IMSS

Dr. Manuel Gudiño Castelazo

Médico Residente del tercer año en la Especialidad de Neurología

U.M.A.E. Hospital de Especialidades “Dr. Antonio Fraga Mouret”

Centro Médico Nacional “La Raza” del IMSS

Número de Registro CLIS: R-2015-3501-96

ÍNDICE

CONTENIDO	PÁGINA
I. CARÁTULA	1
II. HOJA DE AUTORIZACIÓN DE TESIS	3
III. ÍNDICE	4
IV. RESUMEN	5
V. INTRODUCCIÓN	7
VI. MATERIAL Y MÉTODOS	10
VII. RESULTADOS	13
VIII. DISCUSIÓN	27
IX. CONCLUSION	30
X. BIBLIOGRAFÍA	31
XI. ANEXOS	33

RESUMEN

DISTONÍAS CRÁNEO-FACIALES EN PACIENTES CON CÁNCER MAMARIO

Introducción: Los síndromes paraneoplásicos neurológicos constituyen un grupo de patologías raras que resultan de un daño al sistema nervioso asociado a cáncer fuera de éste. La importancia de conocer éstos síndromes radica en que el 50% al 80% se presenta meses o incluso años, previo al diagnóstico de cáncer. Los síndromes paraneoplásicos neurológicos secundarios a cáncer de mama representan menos del 1%. Presentamos una serie de casos de pacientes con cáncer mamario y distonías cráneofaciales como síndrome paraneoplásico.

Objetivo: Reportar las características clínicas de una serie de casos de distonías cráneofaciales como síndrome paraneoplásico.

Material y métodos: Estudio observacional, ambispectivo, transversal y descriptivo en una población del sexo femenino mayores de 18 años con diagnóstico de cáncer mamario y distonía cráneofacial en manejo por consulta externa y/o hospitalización del hospital de especialidades del Centro Médico Nacional La Raza. Se reporta como serie de casos. Análisis estadístico: estadística descriptiva.

Resultados: Encontramos 7 pacientes que cumplieron nuestros criterios de inclusión con una edad media de 62.5 años. El 43% presentó algún tipo de distonía previamente al diagnóstico de cáncer. El 43% presentó síndrome de Meige como síndrome paraneoplásico, 29% espasmo hemifacial, 14% distonía oromandibular y 14% distonía laríngea. El tipo histopatológico más común de cáncer mamario fue el ductal infiltrante con 57%. El 14% presentó curación de la distonía al erradicar el cáncer mamario.

Conclusión: Se sugiere la búsqueda intencionada de cáncer en pacientes que presenten algún tipo de distonía cráneofacial, ya que puede preceder al diagnóstico de cáncer. Por el momento no se pueden establecer ninguna relación entre subtipos de distonías y subtipos histopatológicos de cáncer.

Palabras clave: síndrome paraneoplásico neurológico, distonía cráneofacial, cáncer mamario

ABSTRACT

CRANIO-FACIAL DYSTONIAS IN PATIENTS WITH BREAST CANCER

Background: Neurologic paraneoplastic syndromes are a rare group of pathologies that appear secondary to cancer outside the nervous system. The importance of knowing these syndromes lies in that 50% to 80% of the syndromes appear months or even years before the diagnosis of cancer. These syndromes represent less than 1% when secondary to breast cancer. We present a case series of patients with craniofacial dystonia as a paraneoplastic syndrome secondary to breast cancer.

Objective: To report the clinical characteristics of a case series of patients with craniofacial dystonias as a paraneoplastic syndrome.

Methods: An observational, ambispective, transversal and descriptive study was performed in female patients older than 18 years old with a diagnosis of breast cancer and craniofacial dystonia who were seen in external consult and/or hospitalization at hospital de especialidades de Centro Médico Nacional La Raza. We report as a case series. Statistic analysis: descriptive statistics.

Results: we found 7 patients who met our inclusion criteria with a median age of 62.5 years old. 43% of them had the diagnosis of craniofacial dystonia before the diagnosis of cancer. 43% of them had Meige syndrome as a paraneoplastic syndrome, 29% had hemifacial spasm, 14% oromandibular dystonia and 14% had laryngeal dystonia. The most prevalent breast cancer was infiltrating ductal carcinoma with 57%. 14% of the patients were free of craniofacial dystonia after treating cancer successfully.

Conclusion: We suggest to search for cancer in patients with craniofacial dystonias because the diagnosis of dystonia can precede the diagnosis of cancer. At the moment we cannot establish any kind of relation between the dystonia subtypes and histopathologic subtypes of cancer.

Key words: neurologic paraneoplastic syndrome, craniofacial dystonias, breast cancer

INTRODUCCIÓN

Los síndromes paraneoplásicos neurológicos constituyen un grupo de patologías raras que resultan de un daño al sistema nervioso asociado a cáncer fuera de éste.¹ Se considera que son resultado de un daño directo al tejido neural aparentemente secundario a mecanismos mediados de manera autoinmune², pueden afectar al sistema nervioso central, periférico o ambos.

La presentación de los signos y síntomas varía de acuerdo a la región del sistema nervioso afectado pero de manera general se presentan de manera aguda o subaguda produciendo incapacidad progresiva severa seguida de estabilización¹.

La importancia de conocer éstos síndromes radica en que el 50% al 80% se presenta meses o incluso años previo a que el paciente desarrolle algún tipo de cáncer.³

La incidencia de los síndromes paraneoplásicos neurológicos varía de acuerdo a la literatura pero en general se acepta que se encuentran presentes en el 0.01% de los pacientes con diagnóstico de cáncer.¹ Algunos tipos de cáncer se han asociado con mayor frecuencia a determinados tipos de síndromes paraneoplásicos neurológicos. El cáncer de pulmón de células pequeñas se ha asociado en un 1% a 3% con el síndrome de Lambert Eaton^{4,5}, 40% de los pacientes con timoma desarrollarán miastenia gravis⁶ y 10% de los pacientes con gammopatía monoclonal desarrollarán neuropatía periférica⁷. Existen otros tipos de cáncer que pueden desarrollar síndromes paraneoplásicos neurológicos, dentro de ellos se encuentran los tumores de ovario, mama, linfomas Hodgkin y no Hodgkin, neuroblastomas, riñón, colon, tumores de testículo, prácticamente cualquier tipo de neoplasia puede dar como consecuencia un síndrome paraneoplásico neurológico.^{1,8} Los síndromes paraneoplásicos neurológicos secundarios a cáncer de ovario o mama representan menos del 1%.⁹

En la literatura encontramos diferentes síndromes paraneoplásicos neurológicos como son la encefalomiелitis, degeneración cerebelosa subaguda, opsoclonο-mioclono, Lambert Eaton, encefalitis límbica, síndrome de persona rígida, neuropatía sensitiva subaguda, neuritis óptica, enfermedad de motoneurona, neuritis braquial, distonía cervical, corea, Guillain-Barre, retinopatías, neuromiotonías, síndrome de Isaac, miopatías inflamatorias, discinesias, pandisautonomía subaguda, encefalitis de tallo cerebral.^{1,3,8,9,10,11}

En nuestra revisión de la literatura únicamente encontramos dos artículos en donde se hace referencia a la distonía oromandibular como síndrome paraneoplásico y entre los dos

únicamente se reportan 7 casos de pacientes con distonía oromandibular, todos los casos se encuentran relacionados con cáncer de mama y 1 de estos casos se reporta como probable diagnóstico de distonía oromandibular, entonces en la literatura internacional únicamente encontramos 6 casos confirmados de distonía oromandibular como síndrome paraneoplásico asociado a cáncer de mama.^{11, 12} De los 6 casos confirmados de distonía oromandibular 3 se asociaron con distonía laríngea, 1 se documentó como posible distonía laríngea y 1 no se logró documentar la presencia de distonía laríngea debido a que el paciente requirió intubación.¹¹

En el trabajo realizado por Sean J. Pittock, et. al. en el 2003 en donde trabajó con 34 pacientes que tenían títulos altos de anticuerpos nucleares antineuronales tipo 2 (ANNA-2), también conocidos como anti-Ri, los cuales son anticuerpos que se encuentran en el líquido cefalorraquídeo de pacientes con síndromes paraneoplásicos neurológicos relacionados con cáncer de pulmón de células pequeñas o cáncer de mama,¹³ encontró que 4 de ellos presentaban distonía oromandibular de apertura y dos de ellos también presentaron distonía cervical. Así mismo encontró 1 paciente con cáncer de mama y distonía laríngea.¹²

Posteriormente en el 2010, el mismo autor realizó otro trabajo retrospectivo y prospectivo en donde reporta los 4 casos de distonía oromandibular que encontró en el 2003 y 3 casos más de distonía oromandibular, 1 de los cuales quedó con diagnóstico de probable distonía, todos asociados a cáncer de mama y a anticuerpos anti-Ri.¹¹

Las distonías son un grupo de desórdenes heterogéneo con manifestaciones clínicas muy variables pero dentro de éstos mismos hay características clínicas que tienen en común que son las contracciones musculares sostenidas o intermitentes que causan movimientos anormales, posiciones anormales o ambas.¹⁴ Se puede clasificar de acuerdo a la edad de presentación, el sitio donde se encuentre la distonía y de acuerdo a su etiología.

Las distonías craneofaciales son aquellos trastornos del movimiento que afectan músculos de cara así como de la masticación, clínicamente comprenden el blefaroespasma, la distonía oromandibular, las distonías puramente linguales, las distonías laríngeas y los síndromes de Meige y Brueghel.

Las distonías oromandibulares son un grupo de distonías de inicio en la edad adulta, focales, que pueden tener diversas etiologías, una de ellas, la que interesa en éste caso en particular, es la etiología paraneoplásica.¹⁴ Las distonías oromandibulares se caracterizan por presentar

movimientos distónicos limitados a los músculos de inferiores de la cara, mandíbula o lengua, éstas áreas se pueden afectar de manera única o en combinación, en ocasiones, cuando se combinan con blefaroespasmos se denominan síndrome de Meige o Brueghel.¹⁴ La prevalencia de las distonías se ha estimado en 16.43 por cada 100, 000 habitantes¹⁵ aunque es probable que el número esté subestimado por diversos factores. Dentro de ese porcentaje la distonía focal, que es el grupo en el que se encuentran las distonías cráneo-faciales, representa de un 3.9 a 7.2 por cada 100, 000 habitantes dependiendo la serie que se revise.¹⁴ Hasta el momento no existe una serie que reporte la prevalencia de las distonías como síndrome paraneoplásico neurológico y mucho menos una serie que mencione datos epidemiológicos sobre distonía cráneo-facial como paraneoplásico neurológico asociado a cáncer de mama.

MATERIAL Y MÉTODOS

Objetivo: Reportar las características clínicas de una serie de casos de distonías craneofaciales como síndrome paraneoplásico

Diseño del estudio: Estudio tipo observacional, ambispectivo, transversal y descriptivo

Lugar de realización del estudio

El presente estudio se realizó durante el periodo de tiempo comprendido entre julio del 2014 y febrero del 2016 mediante una entrevista semiestructurada y revisión de expedientes clínicos en pacientes del sexo femenino que acuden regularmente a la consulta externa y/o se encontraron en manejo hospitalario a cargo del hospital de especialidades de Centro Médico Nacional La Raza (servicio de Neurología, clínica de movimientos anormales).

Criterios

Criterios de inclusión

1. Pacientes del sexo femenino.
2. Pacientes mayores de 18 años de edad.
3. Pacientes con diagnóstico de cáncer mamario en cualquiera de sus estadios clínicos.
4. Pacientes ya identificadas con diagnóstico de cáncer de mama y algún tipo de distonía craneofacial con seguimiento en el hospital de especialidades de Centro Médico Nacional La Raza (servicio de Neurología, clínica de movimientos anormales).
5. Pacientes con evidencia clínica actual de alguna forma de distonía craneofacial de inicio dentro de los 10 años anteriores o 10 años posteriores al diagnóstico de cáncer mamario.

Criterios de NO inclusión.

1. Pacientes que no puedan contestar el interrogatorio del investigador por imposibilidad propia o por no contar con familiar que brinde los datos apropiadamente.

Criterios de exclusión.

1. Pacientes que NO deseen participar en el estudio

Descripción general del estudio

Se realizó una entrevista y revisión por un Médico Residente de Neurología, adiestrado en el diagnóstico de movimientos anormales, a pacientes femeninos que cumplieron los criterios de inclusión tanto en el área de consulta externa como en hospitalización en el hospital de especialidades de Centro Médico Nacional La Raza (servicio de Neurología, clínica de movimientos anormales).

La revisión consistió en identificar y subclasificar la presencia de movimientos anormales compatibles con una distonía cráneo facial, todo lo anterior con base en la observación directa del paciente y palpación de músculos afectados. No se requirió de ningún material de exploración más que la habilidad del neurólogo clínico en observación de movimientos anormales.

A las nuevas pacientes identificadas con alguna forma de distonía cráneo facial y a las pacientes que ya se tienen identificadas con distonía cráneo facial y cáncer mamario en el hospital de especialidades de Centro Médico Nacional La Raza (servicio de Neurología, clínica de movimientos anormales) se les amplió el interrogatorio recabando datos generales, características del trastorno del movimiento como: tipo, tiempo de evolución, y relación temporal con el cáncer mamario, así como tiempo de diagnóstico, estadio actual y el que presentaba al momento del inicio del trastorno del movimiento, igualmente se recabaron manejos oncológicos recibidos hasta la fecha de la entrevista incluyendo manejo médico y quirúrgico, además se interrogó dirigidamente sobre el inicio de los movimientos anormales, tipo, frecuencia y tratamiento hasta la fecha, en caso de haber recibido alguno. Así mismo se realizó una revisión completa del expediente clínico de cada paciente identificada.

A fin de evitar variables confusoras se interrogó específicamente historial relacionado a fármacos que se conoce se relacionan a movimientos anormales como neurolépticos, calcio-antagonistas y procinéticos.

También se indagó el historial heredofamiliar de trastornos del movimiento a fin de descartar una base genética.

Se llevó un registro del número de pacientes que se diagnosticaron con distonía cráneo facial. Todo lo anterior se hizo en un periodo comprendido desde el mes de julio del 2014 hasta el primero de marzo del 2016, con los datos obtenidos se realizó un análisis de los resultados utilizando las tablas y gráficas del programa "Excel de Windows 2007", realizando

distribuciones de frecuencia absoluta (número de casos), frecuencias relativas (porcentajes), así como comparación de medias de los resultados obtenidos de las características clínicas, evolución y manejos recibidos, tanto quirúrgicos como médicos. Se realizaron conclusiones y se imprimió para su presentación final.

Recursos humanos

Los investigadores

Recursos materiales

Papel, plumas, computadoras.

RESULTADOS

En ésta serie de casos, realizada entre el mes de julio del 2014 y febrero del 2016, en el cual se captó a la mayor cantidad de pacientes posibles que cumplieron los criterios de inclusión del estudio, se encontraron los siguientes resultados:

Se logró captar a 7 pacientes con antecedente de cáncer (6 de ellas con antecedente de cáncer mamario y 1 de ellas con antecedente de cáncer cérvico uterino) y algún tipo de distonía cráneofacial.

A continuación se exponen las diferentes gráficas, distribuciones de frecuencia absoluta y relativa, así como medias obtenidas de la recolección de datos de las pacientes.

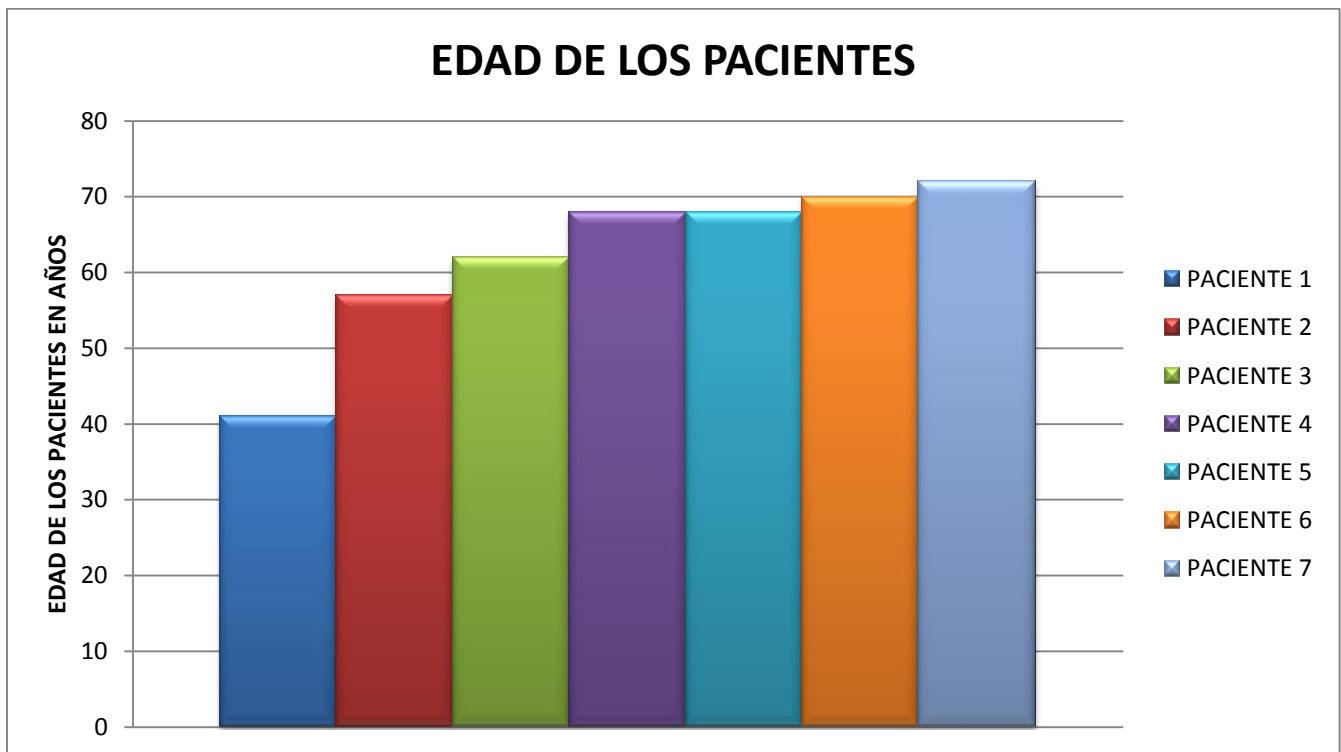


Figura 1

La media de edades de las pacientes captadas en nuestra serie fue 62.5 años, en un rango que va desde los 41 años para la paciente más joven hasta 72 años para la paciente de mayor edad. Lo anterior se muestra en la *Figura 1*.

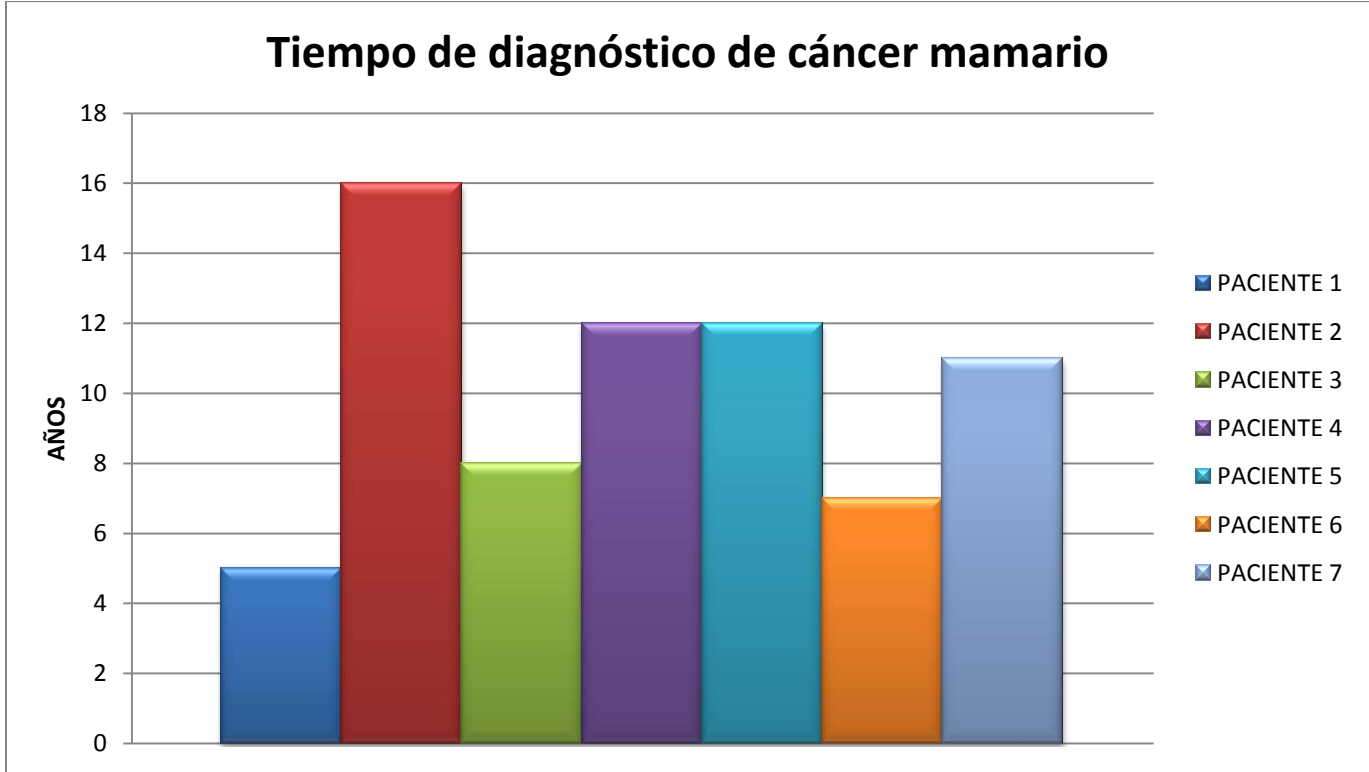


Figura 2

El tiempo de diagnóstico del cáncer mamario en las diferentes pacientes tuvo una variación de 5 años, hasta 16 años con una media de 10.14 años, es decir, tenían un antecedente de cáncer mamario diagnosticado hace 10.14 años en promedio. En la *Figura 2* se muestra el tiempo de diagnóstico de cáncer mamario en años por paciente.

Tiempo de diagnóstico de distonía en relación al cáncer mamario

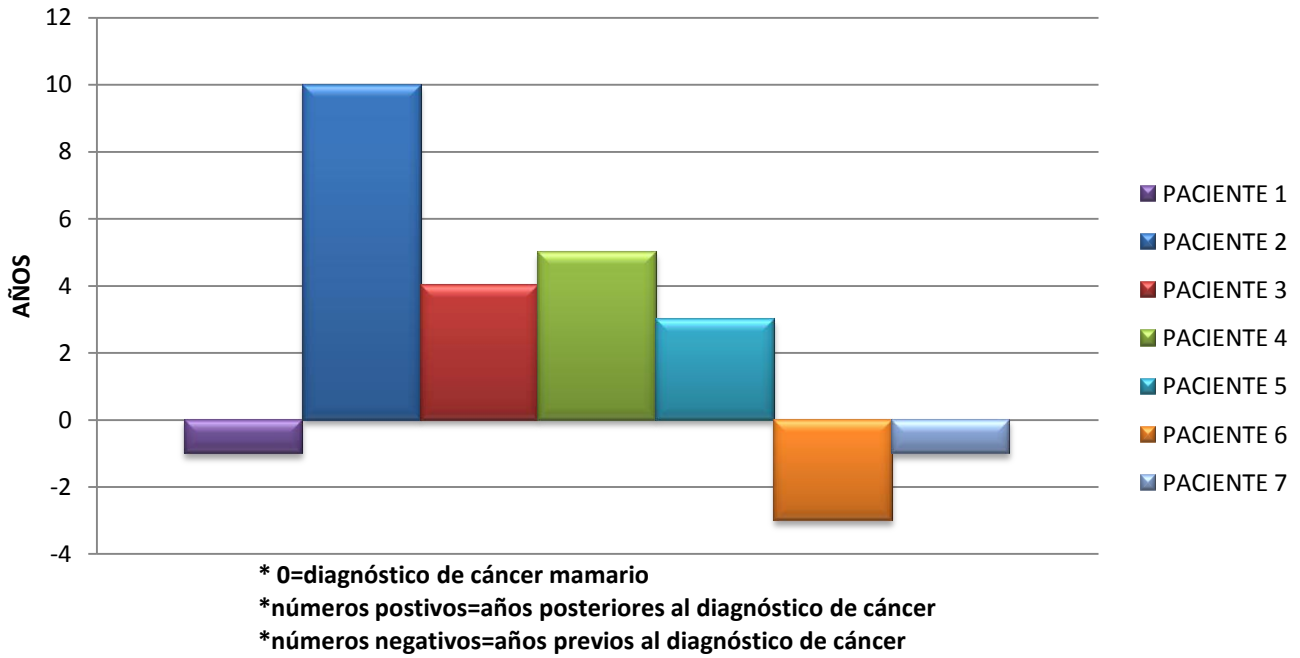


Figura 3

Frecuencia relativa de distonía cráneo facial en relación a cáncer mamario

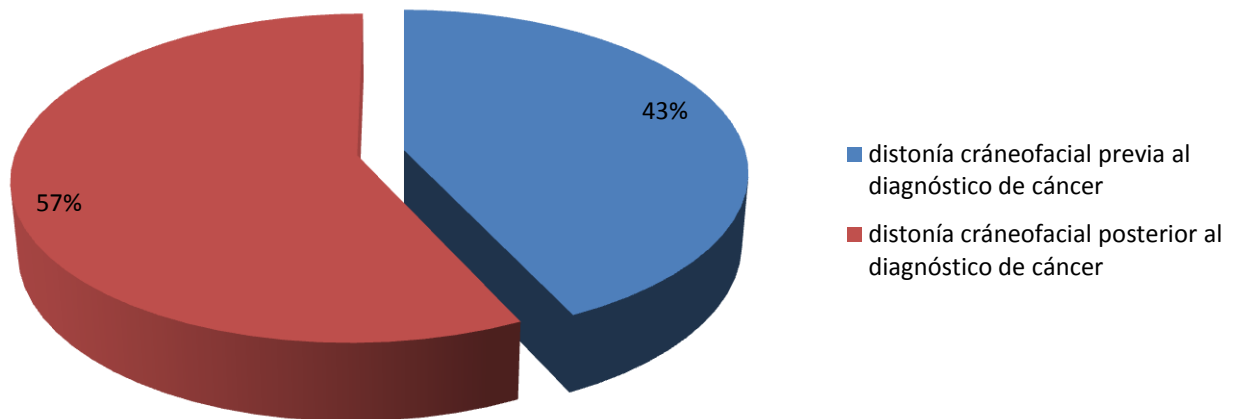


Figura 4

Se encontró que 3 de las 7 pacientes presentaron algún tipo de distonía cráneo facial antes del diagnóstico de cáncer mamario, 2 de ellas la presentaron un año previo al diagnóstico oncológico y 1 de ellas 3 años previos, como se muestra en la *Figura 3*.

Lo anterior arroja como resultado que un 57% de las pacientes con diagnóstico de distonía cráneo facial y cáncer mamario presentaron la distonía, como síndrome paraneoplásico, posterior al diagnóstico de cáncer y un 43% de ellas presentó la distonía cráneo facial previo al diagnóstico oncológico, como se muestra en la *Figura 4*.

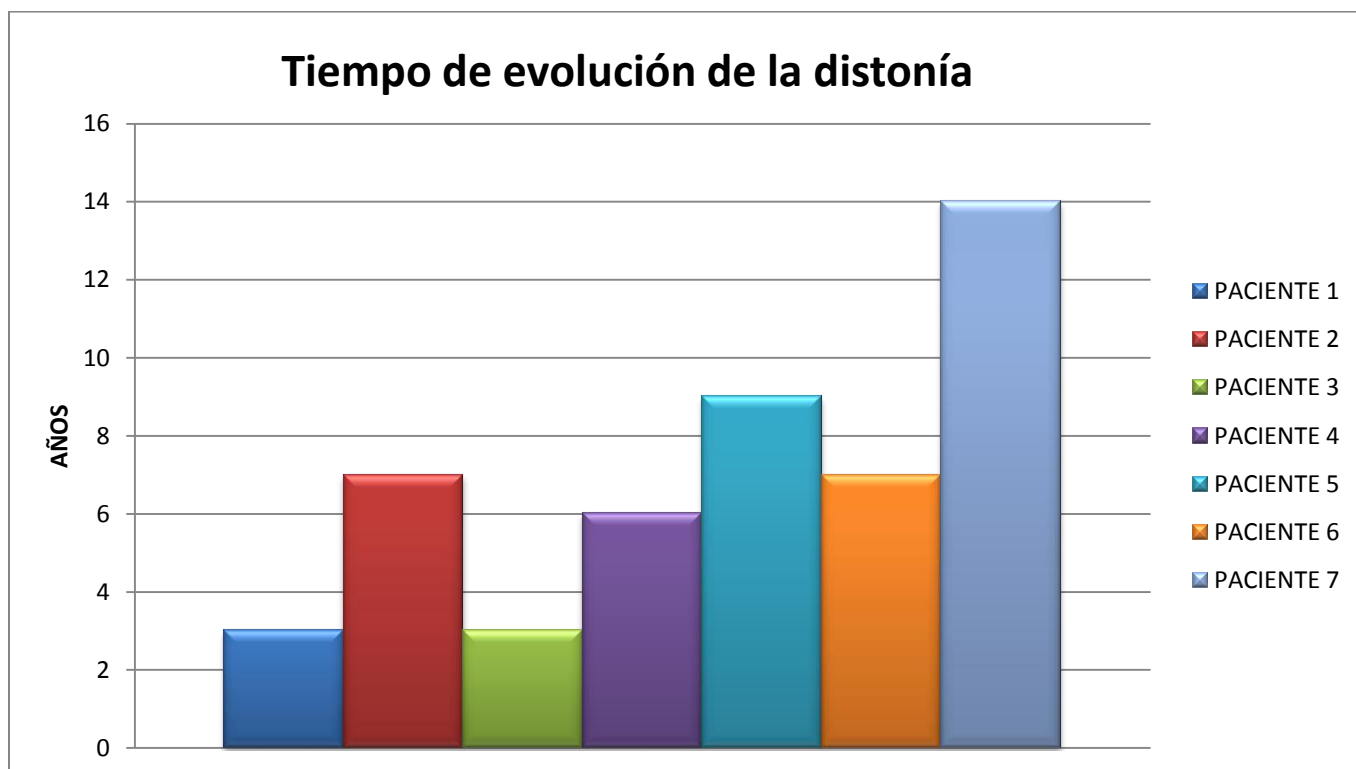


Figura 5

El tiempo de evolución de la distonía cráneo facial de las pacientes, desde su inicio, hasta la fecha de la entrevista fue de 3 a 14 años, con una media de 7 años, como se muestra en la *Figura 5*.

Vale la pena comentar ciertas características clínicas de las pacientes que se incluyeron en el estudio.

Paciente 1; femenino de 41 años de edad originaria de México D.F., sin antecedentes heredofamiliares que destacar, diagnóstico de hipertensión arterial sistémica de 6 años de evolución tratada con enalapril.

En el 2010, debido a que la paciente presentaba dolor en región lumbar y posteriormente espasmos dolorosos de miembros pélvicos que empeoraban con el estrés, se realizó determinación de anticuerpos anti-GAD65 dándose diagnóstico de síndrome de persona rígida, se trató con inmunoglobulina y con sesiones de plasmaféresis con respuesta parcial al manejo. En 2012 presenta movimiento involuntario de la mandíbula provocando la apertura de la misma, el cual progresó hasta la imposibilidad total para el cierre oral. Lo anterior provocaba intenso dolor a la paciente y dificultaba su alimentación. Se diagnosticó como una distonía oromandibular de apertura y se dio manejo médico con toxina botulínica con mejoría del cierre oral, sin embargo persistiendo con el movimiento distónico. En 2013 presenta tumoración de mama izquierda por lo cual se realiza *screening* y se diagnostica cáncer de mama bilateral, de estirpe ductal infiltrante en estadio IIa. Se dio manejo médico con quimioterapia (4 sesiones) y radiación (20 sesiones) además de manejo quirúrgico con mastectomía total bilateral en el mes de marzo del 2013. En abril del 2013, un mes después de la mastectomía bilateral, el movimiento distónico de apertura que presentaba la paciente cede por completo, permitiéndole el cierre y oclusión oral así como movimientos volitivos con arcos de movilidad sin restricciones. Vale la pena mencionar que posterior a la mastectomía estuvo recibiendo tamoxifeno 10mg cada 24 horas por 1 año. Al momento de la entrevista la paciente se encuentra sin distonía cráneo facial, sin evidencia de cáncer y únicamente con espasticidad de miembros pélvicos.

Paciente 2; femenino de 57 años de edad originaria y residente del D.F, con antecedente por rama paterna un primo en primera línea con cáncer de mama y por rama materna una prima en primera línea con cáncer de mama. Sin ningún otro antecedente familiar que destacar. Sin otros personales patológicos que destacar.

En 1999 se diagnostica cáncer de mama ductal infiltrante en estadio Ila el cual recibió manejo con mastectomía radical, además de quimioterapia (6 sesiones) y radioterapia (25 sesiones) lográndose así la erradicación del padecimiento oncológico. En el 2009 inicia con movimientos involuntarios de la hemicara derecha, con contracción del orbicular de los párpados de manera involuntaria, así como contracción de corrugador, elevadores del ala de la nariz y risorio, con lo que se realiza diagnóstico clínico de espasmo hemifacial, el cual ha sido manejado con toxina botulínica únicamente, con mejoría sintomática. Vale la pena mencionar que la paciente ha tomado varios fármacos que se relacionan a la aparición de movimientos anormales, sin embargo inició la ingesta de los mismos 6 meses previos del momento de la entrevista, por lo que no tienen relación temporal con el diagnóstico de espasmo hemifacial. Los medicamentos que consume son imipramina, clonazepam y fluoxetina por diagnóstico de depresión y ansiedad. Al momento de la entrevista la paciente presenta espasmo hemifacial derecho. Sin evidencia de cáncer.

Paciente 3; femenino de 62 años de edad originaria del D.F., antecedente de cáncer de mama por rama materna. Sin ningún otro antecedente heredofamiliar de importancia. Tabaquismo con un índice tabáquico de 30, abandonado hace 10 años. Depresión mayor en 1990 tratada con bromazepam por 5 años y en 2002 tratada con imipramina, clonazepam y olanzapina, tratamiento llevado por 2 años.

En 2008 se diagnostica cáncer cérvico uterino epidermoide in situ al cual se le dio manejo quirúrgico con conización y posteriormente histerectomía total abdominal y ooforectomía bilateral con tratamiento sustitutivo con estrógenos conjugados, tratamiento que aún toma hasta el momento de la entrevista. En 2012 inicia con contracción bilateral de orbicular de los párpados que causa una ceguera funcional en la paciente, un año posterior al inicio de esos movimientos inicia con movimientos oromandibulares de cierre y laterales con lo que se realiza diagnóstico de síndrome de Meige el cual ha sido tratado únicamente con toxina botulínica y con mejoría sintomática. Al momento de la entrevista la paciente se encuentra con movimientos compatibles con diagnóstico de síndrome de Meige. Sin evidencia de cáncer.

Paciente 4; femenino de 68 años de edad originaria de Puebla, una hermana con cáncer de tiroides, sin otros heredofamiliares de importancia.

Tabaquismo durante 30 años con índice tabáquico de 10.7, hábito abandonado hace 20 años. Trombofilia de 31 años de diagnóstico, sin embargo no especificada, actualmente en tratamiento con acenocumarina.

En 2004 se diagnostica cáncer de mama ductal infiltrante estadio IIa el cual recibió tratamiento médico con quimioterapia (6 ciclos) y radioterapia, así como tratamiento quirúrgico con mastectomía radical derecha. En 2009 inicia con movimientos anormales de hemicara derecha caracterizados por contracciones anormales del corrugador, orbicular de los párpados, elevador del ala de la nariz y risorio así como borla de la barba, con lo anterior se diagnostica espasmo hemifacial derecho y se ha dado manejo con aplicación de toxina botulínica con mejoría sintomática. Vale la pena mencionar que la paciente se encuentra en tratamiento con fluoxetina y clonazepam desde hace 8 meses, al momento de la entrevista. Igualmente recibió manejo con tamoxifeno 10mg cada 24 hrs por 1.5 años. Al realizar la entrevista la paciente presenta movimientos compatibles con diagnóstico de espasmo hemifacial derecho. Sin evidencia de cáncer.

Paciente 5; femenino de 68 años de edad, originaria del D.F., padre con cáncer de colon, sin otros antecedentes heredofamiliares de importancia.

En 2004 se diagnostica cáncer de mama ductal infiltrante estadio IIa el cual es tratado con cuadrantectomía derecha y posteriormente se dan sesiones de quimioterapia (6 sesiones con leucovorin, dexametasona y ondasetrón, 5 FU, CFA y 4 EPI) y radioterapia (25 sesiones de 50Gy). Estuvo en tratamiento médico con tamoxifeno 10mg cada 24 horas por un año, posterior a la cuadrantectomía. En 2007 inicia con dificultad para emitir la voz de manera normal se maneja de manera inicial como temblor de voz recibiendo manejo médico con propranolol por 6 años con respuesta muy limitada, actualmente se encuentra en tratamiento con aplicación de toxina botulínica con mejoría sintomática. Al momento de la entrevista con distonía laríngea de aducción (cierre). Sin evidencia de cáncer.

Paciente 6; femenino de 71 años de edad originaria y residente del D.F., sin antecedentes heredofamiliares de importancia. Diagnóstico de hipertensión arterial sistémica de 14 años de evolución.

En 2009 inicia con contracción involuntaria del orbicular de los párpados de manera bilateral lo que le condiciona una ceguera funcional y además con movimientos involuntarios oromandibulares, manifestados por cierre involuntario de la boca y movimientos laterales de la mandíbula diagnosticándose como síndrome de Meige, se dio manejo con toxina botulínica. En 2010 se diagnostica cáncer de mama sin especificar estirpe y en estadio Ila, el cual únicamente recibe tratamiento quirúrgico a decir de la paciente, no recuerda haber recibido sesiones de quimioterapia ni radioterapia y no se encuentran esos datos en el expediente clínico. Al momento de la entrevista con movimientos compatibles con síndrome de Meige. Sin evidencia de cáncer.

Paciente 7; femenino de 73 años de edad originaria de Guanajuato, sin antecedentes heredofamiliares de importancia.

Hipertensión arterial sistémica de 10 años de diagnóstico.

En 2002 inicia con contracciones involuntarias del orbicular de los párpados de manera bilateral lo que le condiciona ceguera funcional, se diagnostica como blefaroespasma y se da tratamiento con aplicación de toxina botulínica, posteriormente inicia con movimientos involuntarios oromandibulares de cierre y laterales diagnosticándose como síndrome de Meige el cual recibe manejo con aplicación de toxina botulínica. En 2005 se diagnostica cáncer de mama sin mencionar estirpe y estadio Ila. Se da manejo con cirugía únicamente, a decir de la paciente, no se encuentran datos en expediente clínico. Al momento de la entrevista la paciente con movimientos compatibles con síndrome de Meige. Sin evidencia de cáncer.

Los diferentes tipos de distonías cráneo-faciales que se encontraron en las pacientes se muestran en la *Figura 6*. Ahí se puede observar que el 43% de las pacientes presentaron síndrome de Meige como síndrome paraneoplásico, el 29% presentó espasmo hemifacial derecho y el resto fue para distonía laríngea de aducción y distonía oromandibular de apertura con 14% respectivamente.

Tipos de distonía cráneo facial en las pacientes con cáncer mamario (n=7)

- Distonía oromandibular de apertura (1)
- Espasmo hemifacial derecho (2)
- Síndrome de Meige (3)
- Distonía laríngea de aducción (1)

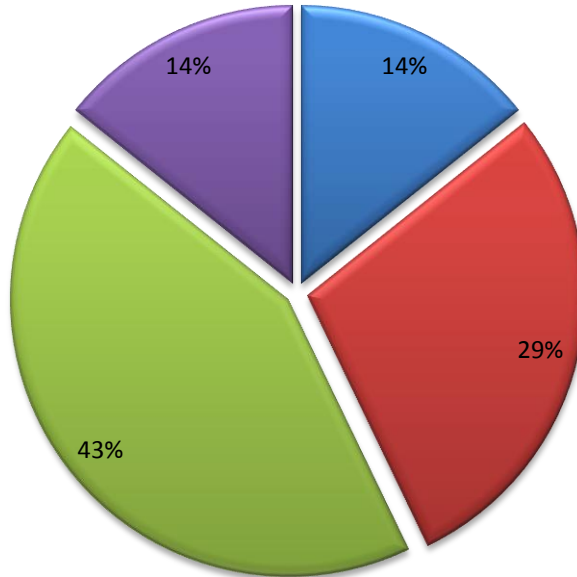


Figura 6

Estadio del cáncer mamario al momento de la distonía

- Estadio IIa (1)
- Estadio 0 (6)

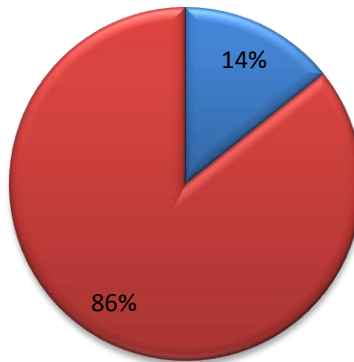


Figura 7

A pesar de que 3 de las 7 pacientes que se muestran en éste estudio tenían distonía previamente al diagnóstico de cáncer, como se muestra en la *Figura 4* y para el resto el cáncer sucedió a la distonía, todas las pacientes al momento del diagnóstico de distonía excepto 1 se encontraban libres de cáncer, lo que quiere decir en estadio 0, mientras que la paciente que no se encontraba libre cáncer tenía un estadio IIa, como se muestra en la *Figura 7*, lo que en frecuencias relativas representaría que un 86% de las pacientes presentaron estadio 0 de cáncer mamario al momento de aparición de la distonía y únicamente 14% presentó estadio IIa al momento de aparición de la distonía.

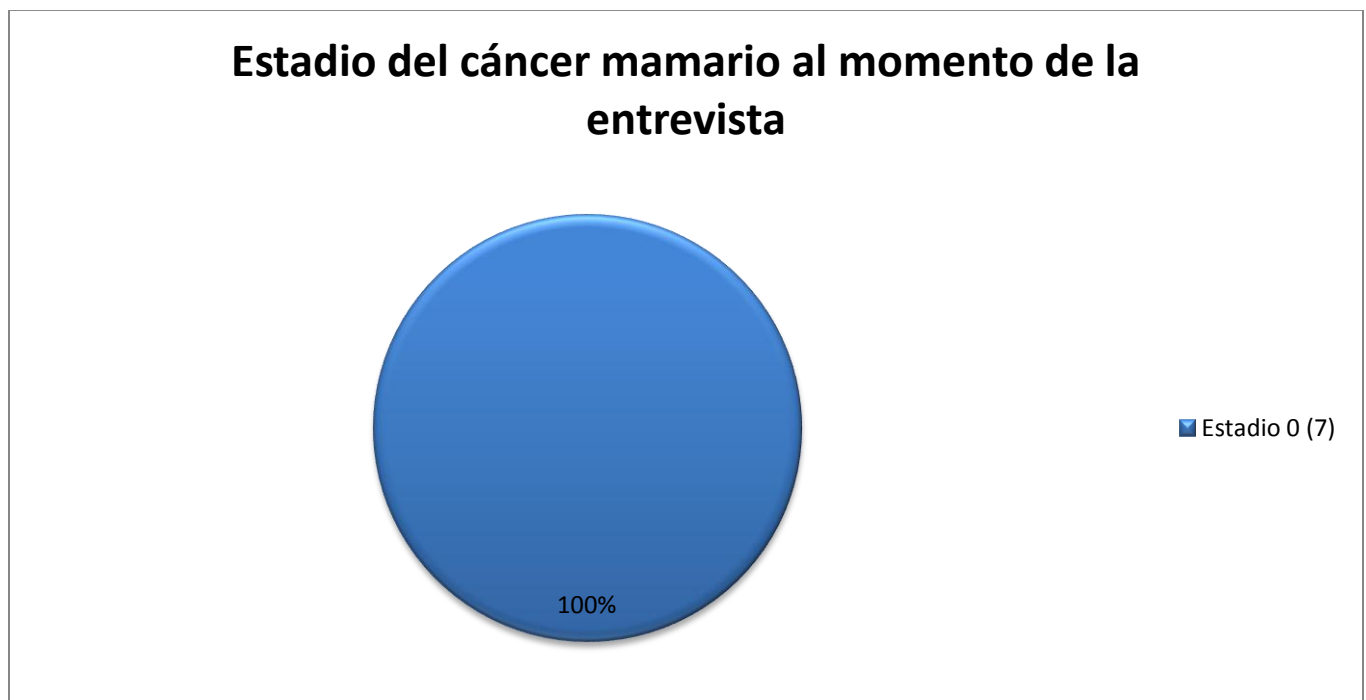


Figura 8

Todas las pacientes que se encuentran registradas en éste estudio, al momento de la entrevista, se encontraban libres del diagnóstico de cáncer, ya sea mamario o cérvico uterino. Todas en estadio 0. Lo que representa el 100% de las pacientes, como se muestra en la *Figura 8*.

De las 7 pacientes del estudio únicamente 1, al momento de la entrevista se encontraba libre de cáncer y además libre de distonía cráneo facial, ésta paciente, al mes de realizarse la mastectomía bilateral quedó libre de movimientos distónicos cráneo faciales, en su caso

distonía oromandibular de apertura. Lo que en frecuencias relativas representa que el 14% de las pacientes reportadas en éste estudio, al momento de erradicar el cáncer mamario, también se erradicó la distonía cráneofacial como síndrome paraneoplásico, como se muestra en la *Figura 9*.



Figura 9

El estirpe histológico del cáncer mamario encontrado en las pacientes fue de predominio ductal infiltrante (n=4), lo que representa el 57% de las pacientes, 1 de ellas presenta diagnóstico histopatológico de cáncer epidermoide in situ (cérvico uterino) y el resto de ellas no se pudo recabar la información por falta de la misma en el expediente clínico y debido a que la paciente no recuerda su estirpe, lo anterior representa el 29% de las pacientes, como se muestra en la *Figura 10*.

Estirpe histológica del cáncer (n=7)

- no se cuenta con la información (2)
- ductal infiltrante (4)
- cáncer cervico-uterino in situ (intraepitelial de alto grado) (1)

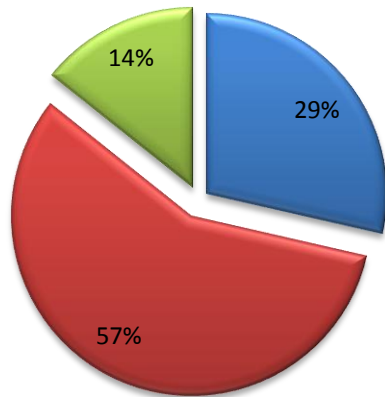


Figura 10

Con respecto a los tratamientos recibidos por las pacientes encontramos que el 71% de ellas se sometió a manejo médico con quimioterapia y radioterapia además de manejo quirúrgico, mientras que el 29% restante únicamente recuerda haber sido sometida a manejo quirúrgico, sin recordar otro tipo de manejos y sin encontrar más información en el expediente clínico por nuestra parte, lo anterior se muestra en la *Figura 11*.

Tratamiento recibido para el cáncer mamario

■ Quimioterapia, radioterapia y cirugía ■ Únicamente cirugía

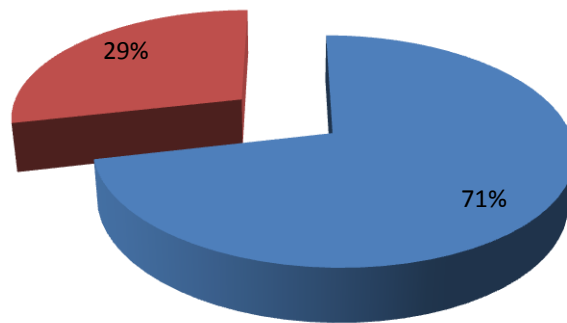


Figura 11

Por último, con respecto al tratamiento recibido para la distonía cráneo facial, el 100% de nuestros pacientes recibió aplicación de toxina botulínica y únicamente 1 paciente recibió manejo con propranolol de manera inicial debido a que de inicio se diagnosticó como temblor de voz, posteriormente éste paciente recibió manejo con toxina botulínica. Lo anterior se muestra en la *Figura 12*.

Tratamiento recibido para la distonía

■ Aplicación de toxina botulínica

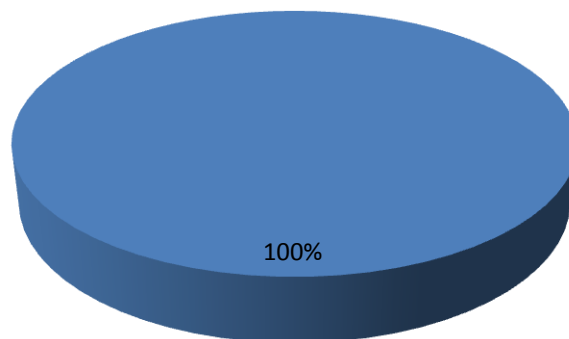


Figura 12

En la *Tabla 1* se muestra un resumen de las intervenciones terapéuticas y respuesta a las mismas por cada paciente incluido en ésta serie de casos.

INTERVENCIONES TERAPÉUTICAS Y RESPUESTA A LAS MISMAS POR PACIENTE

Tratamiento	Evolución clínica
Quimioterapia, radioterapia, mastectomía, tamoxifeno por 1 año	Paciente 1 (cáncer de mama): Curación del cáncer mamario.
Aplicación de toxina botulínica, mastectomía	Mejoría sintomática de la distonía, desaparición de la distonía oromandibular de apertura.
Inmunoglobulina, plasmaféresis	Mejoría de la espasticidad del síndrome de persona rígida.
Quimioterapia, radioterapia, mastectomía	Paciente 2 (cáncer de mama): Curación del cáncer mamario.
Aplicación de toxina botulínica	Mejoría sintomática del espasmo hemifacial.
Conización, hysterectomía total y ooforectomía bilateral, reemplazo hormonal con estrógenos conjugados	Paciente 3 (cáncer cérvico uterino): Curación del cáncer cérvico uterino.
Aplicación de toxina botulínica	Mejoría sintomática del síndrome de Meige.
Quimioterapia, radioterapia , mastectomía	Paciente 4 (cáncer de mama): Curación del cáncer mamario.
Tamoxifeno por 1.5 años	
Aplicación de toxina botulínica	Mejoría sintomática del espasmo hemifacial.
Quimioterapia (leucovorin, dexametasona y ondasetrón, 5 FU, CFA y 4 EPI), radioterapia (50 Gy), cuadrantectomía	Paciente 5 (cáncer mamario): Curación del cáncer mamario.
Propranolol, aplicación de toxina botulínica	Mejoría sintomática de la distonía laríngea de aducción.
Mastectomía	Paciente 6 (cáncer mamario): Curación del cáncer mamario.
Aplicación de toxina botulínica	Mejoría sintomática del síndrome de Meige.
Mastectomía	Paciente 7 (cáncer mamario): Curación del cáncer mamario.
Aplicación de toxina botulínica	Mejoría sintomática del síndrome de Meige.

Tabla 1

DISCUSIÓN

La incidencia de los síndromes paraneoplásicos neurológicos se estima en 0.01% de aquellos pacientes con diagnóstico de cáncer¹ y se presentan en menos del 1% de aquellos pacientes con diagnóstico de cáncer de mama u ovario⁹. La importancia de conocer éstos síndromes radica en que el 50% al 80% se presenta meses o incluso años previo a que el paciente desarrolle algún tipo de cáncer.³ En nuestra serie de casos encontramos que el 43% de nuestros pacientes presentó algún tipo de distonía cráneo facial previamente al diagnóstico de cáncer, aunque no hay precedentes epidemiológicos en la literatura internacional a cerca, ni de la incidencia de las distonías cráneo faciales como síndrome paraneoplásico y mucho menos del porcentaje en que éstas aparecen previo al diagnóstico de cáncer, encontramos que la frecuencia relativa obtenida por nosotros se asemeja mucho a la literatura internacional con respecto al porcentaje de pacientes que presentan algún síndrome paraneoplásico neurológico previo al diagnóstico de cáncer.

En nuestra revisión de la literatura internacional únicamente encontramos reportes de casos de distonías cráneo faciales en asociación con cáncer mamario. Estos reportes se encuentran comprendidos en 2 artículos realizados por el mismo autor, Sean J. Pittock, quien reporta 7 casos de distonías cráneo faciales en pacientes con cáncer mamario, todos sus casos los reporta como distonía oromandibular, algunos de ellos asociados a distonías cervicales y uno de ellos con probable distonía laríngea^{11, 13}. La intención del autor en sus trabajos no era describir a las distonías cráneo faciales como síndrome paraneoplásico neurológico, si no reportar una serie de casos con varios síndromes paraneoplásicos neurológicos asociados a anticuerpos nucleares intraneuronales anti-Ri, dentro de ellos encontró a los pacientes antes mencionados.

La edad promedio de nuestros pacientes fue de 62.5 años, teniendo la paciente más joven 41 años y la mayor 72. Encontramos que lo anterior corresponde a la edad con mayor incidencia de cáncer mamario en nuestro país¹⁶. No se cuenta con epidemiología nacional en el tema de distonías cráneo faciales.

Dentro de las características clínicas reportadas por Pittock en sus pacientes con distonías cráneo faciales y cáncer mamario encontró que el tipo de distonía que predominaba era la distonía oromandibular de cierre, la cual la presentan el 100% de sus pacientes y todos ellos presentan algún otro tipo de déficit neurológico, la mayoría de ellos con ataxia y

trastornos de la mirada conjugada, además de diplopía¹¹. En nuestro caso, únicamente encontramos que el 14% de las pacientes presentaron distonía oromandibular, pero fue de apertura. En nuestra serie de casos, el mayor porcentaje de distonía cráneo facial asociada a cáncer de mama fue por síndrome de Meige con un 43%, seguido de espasmo hemifacial con 29% y el resto para distonía oromandibular de apertura y distonía laríngea de aducción. A diferencia de lo reportado por Pittock, de nuestros pacientes, únicamente 1 presentó otra alteración neurológica, siendo ésta, síndrome de persona rígida.

Los precedentes sentados por Pittock no comentan nada a cerca del tipo histológico de cáncer mamario que encontró en sus pacientes. En nuestro trabajo encontramos que la estirpe histológica más frecuente fue la ductal infiltrante con un 57%. Únicamente 2 de los pacientes que contaban con reporte histopatológico del cáncer mamario y que se reportaba como ductal infiltrante presentaban espasmo hemifacial derecho, el resto presentaba distonías distintas, por lo que no se puede determinar si el tipo histopatológico del cáncer de mama influye sobre el tipo de distonía que presentan los pacientes.

En la serie de Pittock los pacientes que reporta recibieron diversos tratamientos con diversas respuestas terapéuticas. No reporta ningún caso en donde la distonía haya desaparecido, únicamente reporta mejoría en algunos casos con la administración de metilprednisolona o prednisona¹¹. Nosotros reportamos la desaparición por completo de la distonía oromandibular de apertura en 1 de nuestros pacientes al tratar exitosamente el cáncer de mama y en nuestra serie no utilizamos pulsos de esteroide como manejo en ninguno de los casos. En su serie únicamente un paciente recibió aplicación de toxina botulínica con mejoría de la distonía¹¹. En nuestra serie todos recibieron aplicación de toxina botulínica con mejoría de la distonía cráneo facial, sin embargo en algunos casos se reporta evolución de la distonía pasando de ser inicialmente un blafaroespasma a ser posteriormente un síndrome de Meige. No todos los pacientes que Pittock reporta en su serie recibieron manejo quirúrgico para el tumor, ni todos recibieron quimioterapia ni radioterapia, solo algunos de sus casos lo hicieron, al parecer la serie de Pittock contempla pacientes que se diagnosticaron más tardíamente ya que 3 de ellos murieron y requirieron de intubación por laringoespasma¹¹. Debido a que en nuestro país la detección oportuna del cáncer mamario y cérvico uterino es de prioridad nacional, nuestros casos se detectaron de manera temprana,

todos ellos recibieron manejo quirúrgico y a la fecha de la entrevista ninguno de ellos presentaba actividad oncológica reportándose por nuestra parte una mortalidad de 0%.

CONCLUSIÓN

En nuestro conocimiento no hay ninguna serie de casos de distonías cráneo-faciales como síndrome paraneoplásico en pacientes con cáncer mamario. Hasta el día de hoy no se cuenta con epidemiología correspondiente al tema, ni a nivel nacional ni internacional.

Nuestro estudio cumple con los objetivos propuestos inicialmente, se pudo describir de manera detallada las características clínicas de cada uno de los pacientes y la evolución de la distonía cráneo-facial hasta el momento de la entrevista.

De acuerdo a las frecuencias relativas obtenidas en nuestro trabajo se sugiere la búsqueda intencionada de cáncer en pacientes que presenten algún tipo de distonía cráneo-facial, ya que puede preceder al diagnóstico de cáncer.

Debido a la heterogeneidad de las distonías presentadas en nuestras pacientes y a al tamaño de la muestra no se pueden establecer, por el momento, relaciones causales entre subtipos de distonías y subtipos histopatológicos de cáncer.

Se sugiere erradicar por completo el cáncer como primera medida terapéutica para la distonía ya que ésta última puede ser curativa también para la presencia del movimiento anormal.

Creemos que nuestro trabajo puede sentar precedente para realizar estudios más grandes que involucren más centros hospitalarios e incluso más países, para así poder determinar incidencias y prevalencias sobre ésta patología neurológica paraneoplásica.

Referencias bibliográficas

1. Thomas B. Toothaker, and Michael Rubin. Paraneoplastic Neurological Syndromes A Review. *The Neurologist* 2009;15: 21–33
2. Darnell RB. Onconeural antigens and paraneoplastic neurologic disorders: at the intersection of cancer, immunity, and the brain. *Proc Natl Acd Sci USA*. 1996;93:4529–4536.
3. Tareq Braik, Arthur T. Evans, Margaret Telfer, Susan McDunn. Paraneoplastic Neurological Syndromes: Unusual Presentations of Cancer. A Practical Review. *Am J Med Sci* 2010;340(4):301–308.
4. Jean Paul Sculier, Ronald Feld, William K. Evans, Gerrit Deboer, Frances A. Shepherd, David G. Payne et al. Neurologic disorders in patients with small cell lung cancer. *Cancer*. 1987;60:2275–2283.
5. Tatjana Seute, Pietter Leffers, Guul P. M. Ten Velde, Albert Twijnstra. Neurologic disorders in 432 consecutive patients with small cell lung carcinoma. *Cancer*. 2004;100:801–806.
6. Stephen Vernino, Vanda A. Lennon. Autoantibody profiles and neurological correlations of thymoma. *Clin Cancer Res*. 2004;10:7270 –7275.
7. Norman Latov. Pathogenesis and therapy of neuropathies associated with monoclonal gammopathies. *Ann Neurol*. 1995;37(suppl1):S32–S42.
8. Maria Claudia Vigliani, Jerome Honnorat, Jean-Christophe Antoine, Roberta Vitaliani, Bruno Giometto, Dimitri Psimaras et al. Chorea and related movement disorders of paraneoplastic origin: the PNS EuroNetwork experience. *J Neurol* (2011) 258:2058–2068
9. Josep Dalmau, Myrna R Rosenfeld. Paraneoplastic syndromes of the CNS. *Lancet Neurol* 2008; 7: 327–40
10. Jessica Panzer and Josep Dalmau. Movement disorders in paraneoplastic and autoimmune disease. *Curr Opin Neurol*. 2011 August ; 24(4): 346–353.
11. Sean J. Pittock, Joseph E. Parisi, Andrew McKeon, Shanu F. Roemer, Claudia F. Lucchinetti, K. Meng Tan et al. Paraneoplastic Jaw Dystonia and Laryngospasm With Antineuronal Nuclear Autoantibody Type 2 (Anti-Ri). *Arch Neurol*. 2010;67(9):1109-1115

12. Sean J. Pittock, Claudia F. Lucchinetti, Vanda A. Lennon. Anti-Neuronal Nuclear Autoantibody Type 2: Paraneoplastic Accompaniments. *Ann Neurol* 2003;53:580–587
13. Claudia F. Lucchinetti, Vanda A. Lennon. Neurological and oncological correlation in patients seropositive for type 2 anti-neuronal nuclear autoantibodies. *Neurology* 1996;46:A129.
14. H. A. Jinnah, Alfredo Berardelli, Cynthia Comella, Giovanni DeFazio, Mahlon R. DeLong, Stewart Factor et al. The Focal Dystonias: Current Views and Challenges for Future Research. *Movement Disorders*, 2013; 28: 926-943
15. Thomas D. Steeves, MSc, Lundy Day, Jonathan Dykeman, Nathalie Jette, Tamara Pringsheim. The Prevalence of Primary Dystonia: A Systematic Review and Meta-analysis. *Movement Disorders*, 2012; 27: 1789-1796
16. SSA, CENA VECE (2014). Anuarios de Morbilidad 1984-2014; y CONAPO. Proyecciones de la Población 2010-2050. Procesó INEGI.

ANEXOS

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
CENTRO MEDICO NACIONAL "LA RAZA"
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES "DR. ANTONIO FRAGA MOURET"
CUESTIONARIO.
DISTONIAS CRANEOFACIALES Y CANCER DE MAMA

Paciente No. _____

Nombre: _____ Afiliación: _____

_____ Edad: _____

1. Historial de algún movimiento involuntario o anormal de los músculos de su cara o mandíbula en los 10 años previos o en los 10 años posteriores al diagnóstico de cáncer mamario.

SI

NO.

Si la respuesta es "NO" se agradece y se da por terminada la entrevista.

2. Tiempo de diagnóstico del cáncer mamario.

< 6 meses

6 a 12 meses

12 a 24 meses

2 a 5 años

> 5 años.

3. Tipo de movimiento anormal.

La pregunta se realiza mostrando en video ejemplos de las formas de trastorno del movimiento facial en estudio.

Blefaroespasmos (*Movimiento anormal limitado a músculos orbiculares de los párpados*)

Disonía oromandibular (*Movimiento anormal limitado a músculos de la masticación y/o linguales*)

Disonía lingual (*Movimiento anormal limitado a músculos de la lengua*)

Síndrome de Meige (*Movimiento anormal conformado por una combinación entre disonía oromandibular y blefaroespasmos*)

Otro.

¿Cuál? _____

Si la respuesta es otro e incluye trastornos del movimiento no dentro del grupo de disonías se agradece y se da por terminada la entrevista.

4. Tiempo de evolución de la disonía craneofacial.

< 6 meses

6 a 12 meses

12 a 24 meses

2 a 5 años

> 5 años

5. Estirpe histológica del cáncer mamario que presenta

6. Estadio del cáncer mamario al momento de la entrevista.

0

I

IIa

IIb

IIIa

IIIb

IIIc

IV

7. Estadio del cáncer mamario al momento del inicio de la distonía cráneo facial

0

I

IIa

IIb

IIIa

IIIb

IIIc

IV

8. Tratamientos recibidos para el manejo del cáncer mamario:

Cirugía.

Especifique: _____

Radioterapia.

Especifique: _____

Quimioterapia

Especifique: _____

9. Tratamientos asociados al desarrollo de movimientos anormales cráneofaciales.

Si

No

Si la respuesta es SI, especifique:

Neurolépticos Típicos

Especifique: _____

Neurolépticos Atípicos

Especifique: _____

Pro-cinéticos

Especifique: _____

Calcioantagonistas

Especifique: _____

10. Antecedentes heredofamiliares directos.

Disonías craneofaciales.

Especifique: _____

Disonía cervical.

Otras formas de distonía

Especifique: _____

Enfermedad de Parkinson

Síndromes Tremorosos.

Tics.

Ninguno