

# Síndromes neurológicos paraneoplásicos (Parte III): Sistema nervioso central, retina y médula espinal

Cacho-Díaz Bernardo,\* Herrera-Gómez Ángel,\*\* Luna-Ortiz Kuauhyama,\*\*\* Senties-Madrid Horacio\*\*\*\*

\* Coordinador de Neurología. \*\* Subdirector de Cirugía. \*\*\* Jefe del Departamento de Cabeza y Cuello, Instituto Nacional de Cancerología. \*\*\*\* Laboratorio de Neurofisiología, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubiran.

Revista Mexicana de Neurociencia

Septiembre-Octubre, 2010; 11(5): 349-358

## INTRODUCCIÓN

Los síndromes neurológicos paraneoplásicos (SxNP) tienen en común:<sup>1,2</sup>

- Progresión rápida (en días a semanas) de síntomas.
- Variabilidad de respuesta a tratamiento.
- Líquido cefalorraquídeo<sup>3</sup> anormal hasta en 95% p. ej. pleocitosis predominio linfocitario, proteínas normales o elevadas, síntesis intratecal de inmunoglobulinas y/o bandas oligoclonales.
- Imagen por resonancia magnética (IRM) anormal desde etapas tempranas, en especial con alteraciones en secuencias FLAIR y T2
- Presencia de anticuerpos antineuronales y síntesis intratecal de los mismos.<sup>4,6</sup>

- Asociación con cáncer.

Se debe descartar metástasis y complicaciones del tratamiento de la neoplasia<sup>7,8</sup> en todos los casos, antes de dar este diagnóstico. Habitualmente los SxNP preceden al diagnóstico de cáncer (70%) y los afectados fallecen por progresión de la neoplasia.<sup>9</sup>

Realizar biopsia del sitio afectado generalmente no es necesario. Los SxNP alcanzan 10% de las complicaciones neurológicas no metastásicas en pacientes con cáncer.<sup>10,11</sup> Distintos anticuerpos antineuronales paraneoplásicos (AcAP) pueden coexistir en un mismo paciente. Los AcAP no predicen el síndrome neurológico, pero su presencia debe provocar una búsqueda intencionada de neoplasia.<sup>12</sup>

Las neoplasias con mayor frecuencia de SxNP son:<sup>13-17</sup> timoma, carcinoma de células pequeñas de pulmón

## RESUMEN

Los síndromes neurológicos paraneoplásicos (SxNP) del sistema nervioso central (SNC) son los más ampliamente reconocidos en la práctica clínica diaria, sobre todo los considerados como clásicos que incluyen la degeneración cerebelosa paraneoplásica (DCP), encefalitis límbica (EL), encefalomielitis paraneoplásica (EP) y opsoclono-mioclónias (OM). Los SxNP que afectan la médula espinal se manifiestan como síndrome de persona rígida (SPR), mielopatía necrotizante, neuronopatía sensitiva o motora. Existen manifestaciones oculares paraneoplásicas, que en ocasiones corresponde a los neurólogos ser los primeros en abordar, p. ej. retinopatía asociada a cáncer, retinopatía asociada a melanoma, neuritis óptica. Las principales características de los SxNP incluyen: a) Progresión rápida (en días a semanas) de síntomas; b) Líquido cefalorraquídeo anormal hasta en 95% como pleocitosis predominio linfocitario; c) Imagen por resonancia magnética anormal desde etapas tempranas, en especial con alteraciones en secuencias FLAIR y T2; d) Presencia de anticuerpos antineuronales y síntesis intratecal de los mismos; y e) Asociación con cáncer.

## Neurological paraneoplastic syndromes (Part III): Central nervous system, retinal, and spinal cord

### ABSTRACT

The neurological paraneoplastic syndromes (NPS) of the central nervous system are the most frequently recognized in daily practice, in particular those considered as classical and include paraneoplastic cerebellar degeneration, limbic encephalitis, paraneoplastic encephalomyelitis and opsoclonus-myoclonus. NPS may also affect the spinal cord as in stiff-person syndrome, necrotizing myelopathy and motor or sensory neuronopathies. Paraneoplastic ocular syndromes are also seen by neurologists for we are sometimes the first to approach those patients i.e. cancer related retinopathy, melanoma associated retinopathy, optic neuritis. The main features of PNS are: a) Rapid onset and progression of symptoms (days to weeks); b) Abnormal cerebrospinal fluid in up to 95% of patients mainly lymphocytic pleocytosis; c) Abnormal magnetic resonance imaging since early stages, in particular abnormalities in FLAIR and T2 weight-images; d) Presence and synthesis of antineuronal antibodies in cerebrospinal fluid; and e) Association with cancer.

**Palabras clave:** Síndrome neurológico paraneoplásico, degeneración cerebelosa, opsoclon-mioclónias, encefalitis límbica, encefalomielitis, mielopatía, retinopatía paraneoplásica.

**Key words:** Paraneoplastic neurological syndrome, cerebellar degeneration, opsoclonus-myoelonus, limbic encephalitis, encephalomyelitis, myelopathy, paraneoplastic retinopathy.

(CCPP), mama, ginecológicos, urológicos<sup>18</sup> y hematológicos (células B y células plasmáticas).<sup>2,19,20</sup> Hay casos reportados con SxNP<sup>21</sup> que no han sido reconocidos como tales o son sobrediagnosticados.<sup>22</sup>

Los SxNP del SNC son: degeneración cerebelosa paraneoplásica (DCP), encefalitis límbica (EL), encefalomielitis paraneoplásica (EP), opsoclon-mioclónias (OM), epilepsia parcial continua (EPC), encefalitis hipotalámica (EH), movimientos anormales p. ej. corea y parkinsonismo; siendo los primeros cuatro reconocidos como clásicos.

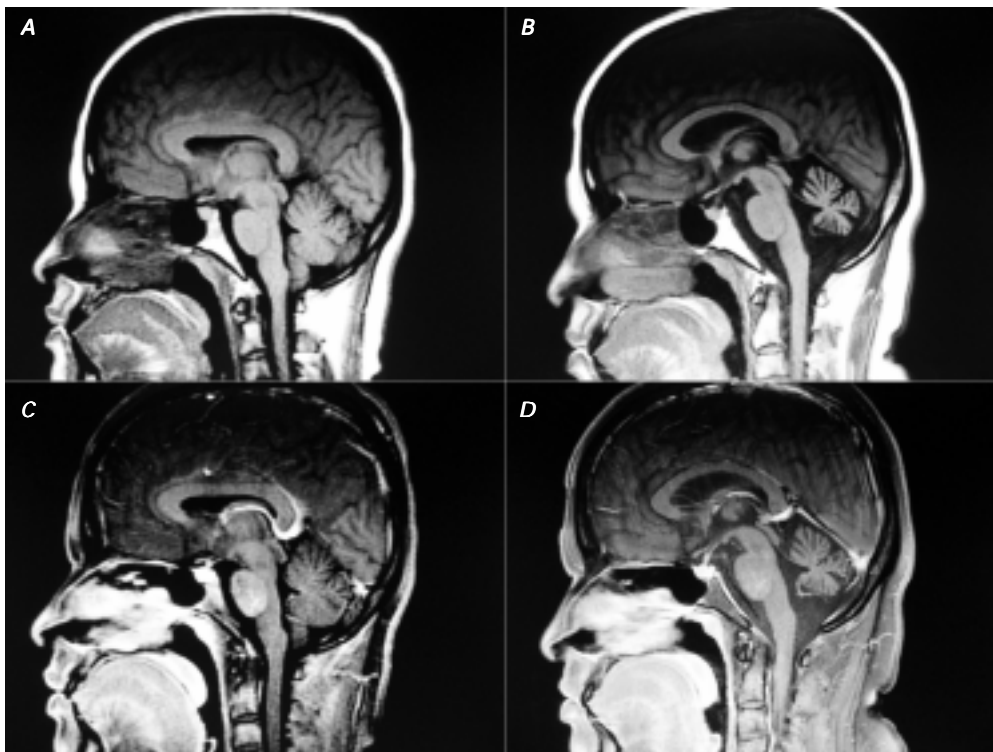
## ENFERMEDADES DEL SNC

### Degeneración cerebelosa paraneoplásica (DCP)

Clínicamente la DCP se presenta con un cuadro agudo o subagudo de ataxia, disartria, vértigo y nistagmo (vertical) que lleva a la incapacidad en po-

cas semanas.<sup>23</sup> La afección es simétrica, con involucro inicial de la marcha. La DCP causa aproximadamente 50% de las degeneraciones cerebelosas subagudas en personas adultas.<sup>24</sup> La principal neoplasia asociada es el CCPP, seguido de cáncer de ovario y mama, enfermedad de Hodgkin, cáncer de colon, epidermoide de cabeza y cuello, carcinomas anaplásicos, adenocarcinoma de primario desconocido, endometrio, trompa de Falopio y próstata.<sup>23,25-34</sup> El hallazgo patológico principal es la pérdida difusa de células de Purkinje, con proliferación de astrocitos de Bergmann y microglia en la capa molecular y pérdida de células granulares; la selectividad de ciertos linfocitos T citotóxicos contra cdr2, contribuyen a la degeneración de células de Purkinje.<sup>35</sup>

Puede ocurrir de manera aislada o acompañada de EP, deterioro cognoscitivo, neuropatía sensitiva,<sup>36,37</sup> neuritis óptica,<sup>38</sup> síndrome miasteniforme de Lambert-Eaton (SMLE),<sup>39,42</sup> éste último en especial asociado a CCPP. Los anticuerpos más frecuentemente



**Figura 1.** Mujer de 35 años, hace dos años con ataxia apendicular, nistagmo vertical, habla escándida. IRM inicial sagital T1 (A), T1 con gadolinio (C): Normales. Se hizo el diagnóstico de cerebelitis viral, recibió dos semanas dosis altas de esteroide, sin mejoría. Acudió al Instituto un año después, en donde se realiza punción lumbar con pleocitosis e hiperproteorraquia, anticuerpos anti-Yo positivos; un PET-CT demostró neoplasia dependiente de colon. Se confirmó el diagnóstico de adenocarcinoma de colon, a pesar de tratamiento de neoplasia e inmunosupresión, persiste con síndrome pancerebeloso. IRM de seguimiento, sagital T1 (B), T1 con gadolinio (D): nótese la marcada atrofia cerebelosa.

asociados y caracterizados son los Anti-Yo, dirigidos contra el citoplasma de células de Purkinje; tradicionalmente los pacientes con DCP y anti-Yo son mujeres con neoplasias de mama o ginecológicas.<sup>24,43-45</sup> Otros anticuerpos encontrados en combinación o no con anti-Yo incluyen: anti-canales de calcio tipo P/Q (VGCC), anti-Hu (ANNA-1), anti-Ri (ANNA-2), anti-Tr, anti-mGluR1, anti-Ta/ma2, anti-CV2, antianfifisina.<sup>39,41,42,46-56</sup> La IRM puede ser normal en fases iniciales, desarrollando posteriormente atrofia pancerebelosa (Figura 1). Los estudios metabólicos (p. ej. PET-CT) demuestran desde fases tempranas hipometabolismo generalizado<sup>25</sup> o hipermetabolismo.<sup>57</sup>

El diagnóstico diferencial incluye:<sup>2,10,49,58,59</sup> alcoholismo, deficiencia vitamínica (tiamina, vitamina E), tóxicos (p. ej. antiepilépticos), cerebelitis infecciosa o postinfecciosa, síndrome de Miller-Fisher, ataxia autoinmune, enfermedad por priones, VIH, enfermedad tiroidea, atrofia de sistemas múltiples, sprue celiaco, metástasis y enfermedad vascular cerebral (EVC). La principal causa de muerte es la progresión tumoral seguida de la neurológica.<sup>60</sup>

### Encefalitis límbica

Se caracteriza por cuadro agudo-subagudo con pérdida de memoria a corto plazo, crisis convulsivas y alteraciones psiquiátricas.<sup>61-65</sup> La encefalitis límbica (EL) puede presentarse "pura" o ser parte de un síndrome más extenso denominado encefalomielitis paraneoplásica (EP).<sup>66</sup>

La IRM puede mostrar hiperintensidades, en especial en T2 y FLAIR, en la región mesial temporal (70-80%) o ser normal en un inicio. El EEG demuestra focos de actividad epileptiforme en uno o ambos lóbulos temporales o actividad lenta generalizada.<sup>67</sup> Los anticuerpos asociados son:<sup>51,54,56,68-70</sup> anti-Hu, anti-Ma1 y 2, anti-CRMP5/CV2, anti-Yo, anti-anfifisina, anti-EFA6A.

Los pacientes positivos para anti-Ma<sup>71-73</sup> habitualmente tienen otros sitios de afección neurológica (diencefálica, tallo) que condiciona somnolencia y anormalidades en movimientos oculares, deben llevarse a un escrutinio extremado para descartar tumores testiculares<sup>74</sup> por su asociación estrecha.

Las neoplasias descritas además de CCPP incluyen: tumores germinales, teratoma de ovario, linfomas, timoma, colon, riñón, mama.<sup>75-85</sup> La EL puede ser no neoplásica<sup>86</sup> y responder a inmunosupresores.<sup>87</sup>

La EL asociada a anti-VGCC<sup>88-93</sup> tiene mejoría hasta en 90% con inmunosupresión, como en el síndrome de Morvan.<sup>94</sup>

La EL asociada a anticuerpos contra el receptor GABA<sub>B</sub> tiene predominio de crisis convulsivas, se asocia a neoplasias pulmonares y responde satisfactoriamente a tratamiento (60%).<sup>95</sup>

La EL asociada a anti-NMDA habitualmente comprende mujeres jóvenes (90% de los casos), se presenta con meningismo, crisis oculogíricas, hipertermia, alteraciones psiquiátricas, crisis convulsivas (76%), hipoventilación central (66%) y se asocia con teratoma de ovario (60%).<sup>69,79,81,96,97</sup>

El diagnóstico diferencial de la EL incluye:<sup>1,2,68,80</sup> encefalitis viral (herpes simplex), enfermedad psiquiátrica, neoplasias del lóbulo temporal, EVC, encefalopatía tóxica o metabólica, síndrome de Korsakoff, demencia, meningoencefalitis no vasculítica autoinmune (p. ej. Hashimoto), idiopática/autoinmune, síndrome de Sjögren, lupus, sífilis y vasculopatía autoinmune.

### Encefalomielitis paraneoplásica

La encefalomielitis paraneoplásica (EP) se define por pérdida neuronal diseminada y lesiones inflamatorias en el sistema nervioso (SN); puede afectar distintas áreas como el hipocampo, tallo, médula espinal y ganglios de la raíz dorsal en cualquiera de sus combinaciones. Los SxNP iniciales más frecuentemente asociados son:<sup>45,98-101</sup> neuropatía sensitiva paraneoplásica, EL y DCP; se ha encontrado falla autonómica hasta en 30% de las ocasiones.<sup>102,103</sup> La disfunción del tallo se manifiesta en la tercera parte de estos pacientes, los síntomas incluyen:<sup>104,105</sup> oscilopsia, disartria, disfagia, anormalidades de la mirada, pérdida de audición, adormecimiento facial.

En 75% de los casos el CCPP es el tumor asociado;<sup>34,61,106</sup> existen reportes de EP en las siguientes neoplasias: sarcoma uterino, carcinoma de células de Merkel, próstata, timoma, neuroblastoma, linfomas.<sup>104,107-113</sup>

La IRM en un inicio puede ser normal o puede demostrar atrofia mesial temporal o hiperintensidades en T2 o FLAIR en áreas afectadas.<sup>114</sup>

Los anticuerpos más frecuentes son:<sup>50-52,69,79,107,115-123</sup> anti-ANNA-1 (anti-Hu) –asociados primordialmente a CCPP, neuroblastoma, cáncer de mama o próstata– anti-CV2/CRMP5, anti-Ma, anti-Ri, anti-anfifisina, anti-EFA6A, anti-Hel-N1, anti-Trk.

Los diagnósticos diferenciales incluyen:<sup>124</sup> Efectos adversos de la quimioterapia o radioterapia, metástasis, síndrome de Sjögren, neuroinfecciones, EVC, causas tóxicas o metabólicas, lupus y enfermedad por priones.

Una variante de la EP es la epilepsia parcial continua, asociada a CAPP y anti-Hu.<sup>125</sup>

### Opsoclono-Mioclonías

Opsoclono es una afección en los movimientos oculares caracterizada por sacadas caóticas, conjugadas, arrítmicas y multidireccionales (ojos danzantes);<sup>126</sup> estos síntomas se asocian con mioclonías y ataxia axial.<sup>1,2</sup> Las mioclonías son reforzadas por estímulos sonoros; los afectados suelen tener temblor, alteraciones psiquiátricas,<sup>127</sup> disartria y encefalopatía. Los tumores más frecuentemente asociados son: neuroblastoma en niños (cerca de 50% de casos reportados);<sup>45,128,129</sup> CAPP, mama y ginecológicos en adultos y teratoma de ovario en mujeres jóvenes.<sup>130,131</sup> Otras neoplasias han sido reportadas p. ej. cáncer gástrico, pulmonar no CAPP, renal, tiroideo, melanoma, páncreas, timo, vejiga, condrosarcoma, neurofibrosarcoma, enfermedad de Hodgkin.<sup>131,132</sup>

La mayoría no tienen anticuerpos antineuronales.<sup>133</sup> La presencia de anticuerpos anti-Ri se asocia a cáncer de mama o ginecológicos<sup>121,134</sup> y rara vez a CAPP. Otros anticuerpos asociados incluyen<sup>45,52,53,56,126,131,134-136</sup> anti-Hu, CV2/CRMP5, Zic2, anfifisina, anti-Ri, Yo, NMDA, Ma y en fechas recientes Nova-1 y 2.<sup>132</sup>

No siempre es paraneoplásico<sup>96,136</sup> y puede ser idiopático con mejoría tras inmunoterapia.

El diagnóstico diferencial se debe hacer con:<sup>1,2,137</sup> encefalitis infecciosa o postinfecciosa, tóxico (amitriptilina, fenitoína, benzodiazepinas, litio), encefalopatía metabólica (coma hiperosmolar), idiopático, EVC, enfermedad sistémica (VIH, sprue celiaco, hepatitis viral), hidrocefalia.

### Movimientos anormales paraneoplásicos

Las enfermedades paraneoplásicas que producen movimientos anormales (MA) además de DCP, neuromiotonía, opsoclono-mioclonías y síndrome de persona rígida<sup>138-140</sup> producen disfunción en los ganglios basales descritas como corea, hemibalismo, disquinesias, hipoquinesia (anti-Ma2 asociado a neoplasia testicular), distonía y parkinsonismo.

Los anticuerpos anti CRMP5/CV2,<sup>53</sup> habitualmente se asocian con corea y las neoplasias asociadas incluyen: CAPP, renal, timoma y linfoma. Se ha identificado anticuerpos anti-NMDA-R en pacientes con encefalopatía, disquinesias orofaciales, distonía y teratoma de ovario o testicular.<sup>141</sup> Los SxNP caracterizados por MA periódicamente desarrollan EP en

especial si tienen anticuerpos afines p. ej. anti-Hu.<sup>140</sup> El diagnóstico diferencial incluye: EVC, VIH, lupus, condiciones metabólicas, medicamentos (p. ej. lamotrigina, metadona, litio, antagonistas o agonistas dopaminérgicos), síndromes parkinsonianos, temblor, disquinesias, distonía, corea de Huntington y otros procesos degenerativos.

## ENFERMEDADES PARANEOPLÁSICAS DE LA MÉDULA ESPINAL

### Síndrome de persona rígida

Se caracteriza por rigidez dolorosa fluctuante y progresiva de la musculatura axial, con espasmos agregados.<sup>115,142</sup> Los afectados tienen rigidez y espasticidad de la musculatura axial con progresión a los músculos proximales, posturas axiales anormales (hiperlordosis lumbar), ausencia de signos de afectación de tallo, piramidal, extrapiramidal o motoneurona inferior;<sup>143</sup> pueden presentar hiperreflexia, la musculatura distal conserva su función y a nivel ocular puede producir nistagmo evocado por la mirada, iniciación sacádica pobre y anormalidades en el seguimiento.

Los estudios neurofisiológicos demuestran actividad persistente de motoneuronas –indistinguible de la actividad muscular voluntaria– pero con incapacidad para relajarse, patrón de reclutamiento completo.<sup>144</sup> La mayor parte de los afectados<sup>143,145</sup> no tienen neoplasia y se asocian con anticuerpos anti-GAD (ácido glutámico descarboxilasa), así como otras enfermedades autoinmunes:<sup>142,146,147</sup> diabetes, distiroidismo, *Miastenia gravis*, anemia perniciosa, vitíligo, enfermedades psiquiátricas y gastrointestinales.

De asociarse con anti-anfifisina o anti-gefirina,<sup>51,144,148-150</sup> sin anti-GAD, se debe descartar etiología neoplásica p. ej. cáncer de mama,<sup>51,151-156</sup> pulmón,<sup>157</sup> timoma,<sup>82</sup> colon,<sup>158</sup> enfermedad de Hodgkin.<sup>142,159-161</sup>

Los criterios diagnósticos aceptados incluyen:<sup>162</sup>

- Pródromo de rigidez y espasticidad en musculatura axial.
- Progresión lenta de espasticidad hasta incluir músculos proximales, dificultando movimientos voluntarios y ambulación.
- Deformidad fija de la columna.
- Presencia de espasmos episódicos agregados precipitados por movimientos súbitos, ruido o trastornos emocionales.
- Examen sensitivo y motor normal.

- Intelecto íntegro.
- Hallazgos electromiográficos típicos con actividad motora continua abolida con la administración intravenosa de diazepam o una respuesta positiva con administración oral de diazepam.

### Mielopatías

La principal mielopatía en pacientes con cáncer es la compresiva, esencialmente asociada a metástasis de cáncer de próstata, mama o pulmón<sup>163,164</sup> y mieloma múltiple.<sup>165</sup>

Las mielopatías paraneoplásicas (MP) se presentan como mielitis necrotizante con debilidad ascendente arrefléxica, alteración en control de esfínteres y nivel sensitivo, afectando principalmente médula torácica<sup>68</sup> o mielitis transversa.<sup>166</sup> Normalmente son un componente de la EP o pueden asociarse con neuritis óptica con anticuerpos anti acuaporina 4. Dentro de los SNP que afectan a la médula espinal, el AcAP más frecuentemente encontrado es anti-Hu<sup>56</sup> y las neoplasias: pulmón, mama y linfomas.

Otros AcAP reportados son:<sup>167-169</sup> Anti-Hu, CRMP 5, anfifisina, anti-Yo, NMO, Ri, VGKC, VGCC, anti GAD; no todos los pacientes tienen AcAP.

El diagnóstico diferencial incluye: neurosífilis, deficiencias nutricionales, mielopatía por radiación o

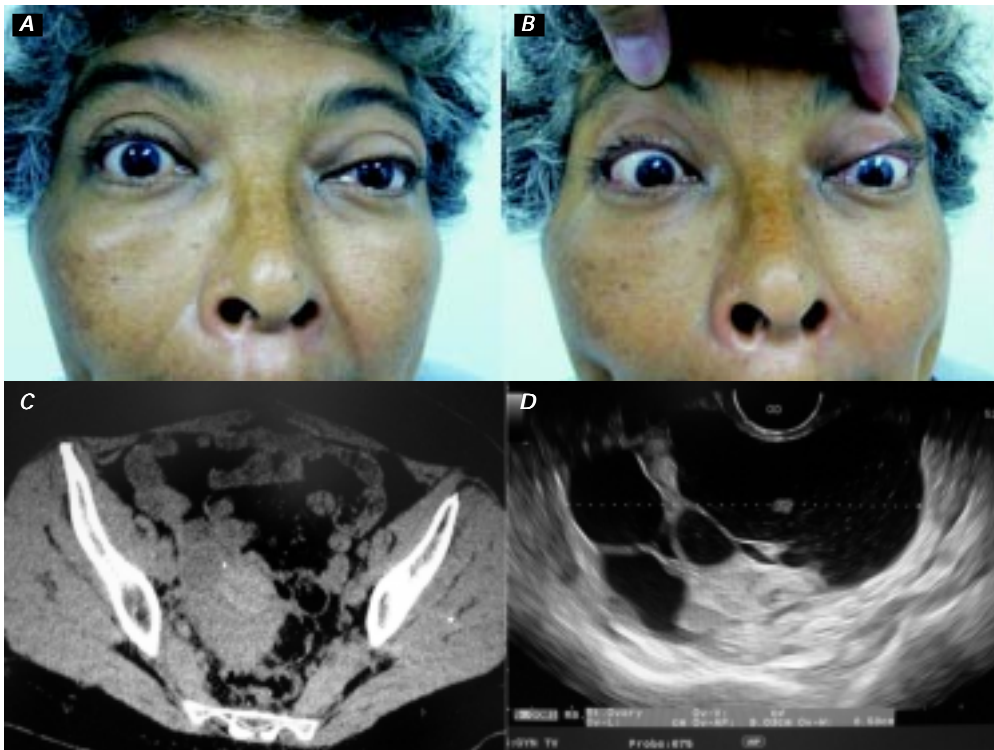
quimioterapia, mielopatía leptomenínea, mielitis infecciosa, infarto espinal, linfoma y enfermedades de motoneurona (EMN).

Las EMN pueden ocurrir como SxNP; sin embargo, la mayoría son coincidentales,<sup>170-172</sup> cuando son paraneoplásicos se relacionan con anti-Hu y a linfoma, timoma, cáncer de mama, ovario o renal.<sup>167,171</sup> Si un paciente con cuadro de EMN tiene elevación de proteínas en LCR se debe pensar en linfoma o cáncer de mama.<sup>173,174</sup> Si un paciente tiene EMN atípica con hallazgos sensitivos, disfunción autonómica o ataxia se debe descartar MP/EP.

### ENFERMEDADES PARANEOPLÁSICAS OFTALMOLÓGICAS

Las manifestaciones neuro-oftalmológicas de los SxNP<sup>175,176</sup> además de las descritas en DCP, EP, EL asociada a anti-Ma o anti-NMDA, opsoclono-mioclónias y trastornos neuromusculares paraneoplásicos<sup>98,177</sup> incluyen:

- SxNP que afectan la movilidad ocular y producen oftalmoplejía<sup>178-180</sup> (Figura 2).
- SxNP que afectan la agudeza visual (AV):<sup>181</sup>
  - Retinopatía asociada a cáncer (RAC): Se presenta con disminución de AV indolora y fotopsias.



**Figura 2.** Mujer de 63 años, cuadro de cuatro meses de evolución con oftalmoplejía dolorosa (A y B), se descartó Miastenia gravis, síndrome de Guillain-Barré, citopatía mitocondrial, enfermedad reumatológica. Estudios de imagen (IRM) y neurofisiológicos normales. Se realizó punción lumbar con hiperproteinorraquia. Una TAC (C) demostró lesión dependiente de anexo derecho con calcificaciones (flecha), corroborado por USG (D); el diagnóstico postoperatorio fue de teratoma inmaduro; tras recibir bolos de esteroide y quimioterapia, la paciente ha mejorado de manera considerable.

La adaptación a la oscuridad anormal y pérdida de visión periférica se debe a degeneración de bastones. La disminución de AV, escotomas centrales, disfunción en la percepción de color, fotosensibilidad y resplandor ante estímulo luminoso es por degeneración de conos.<sup>182</sup>

El AcAP más asociado es anti-recoverina y el CCpp, cáncer de ovario, cérvix, endometrio, liposarcoma son las neoplasias descritas.

- Retinopatía asociada a melanoma: Se caracteriza por ceguera nocturna de inicio rápido, fotopsias o escotomas, se diferencia de RAC por tener AV y visión de colores normales; habitualmente se presenta después del diagnóstico de melanoma.<sup>13</sup>
- Neuropatía óptica paraneoplásica: Existe pérdida de AV indolora y edema de nervio óptico; las manifestaciones asociadas incluyen oftalmoplejía, retinitis, mielitis y DCP. Pueden tener ataxia, movimientos anormales, crisis convulsivas, deterioro cognoscitivo, opsoclonías. Los AcAP más reportados son anti-CV2/CRMP5.<sup>183</sup>
- Proliferación melanocítica uveal difusa bilateral: Se produce proliferación bilateral de melanocitos en el tracto uveal, desarrollando disminución de AV. Las neoplasias asociadas se localizan en sistema genitourinario (mujeres) y pulmón o páncreas (hombres). Casi todos los pacientes tienen progresión de cataratas rápida y desprendimiento retiniano.

## REFERENCIAS

1. Rosenfeld MR, Dalmau J. Update on paraneoplastic and autoimmune disorders of the central nervous system. *Semin Neurol* 2010; 30(3): 320-31.
2. Dalmau J, Rosenfeld MR. Paraneoplastic syndromes of the CNS. *Lancet Neurol* 2008; 7(4): 327-40.
3. Psimaras D, Carpentier AF, Rossi C. Cerebrospinal fluid study in paraneoplastic syndromes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2010; 81(1): 42-5.
4. Cacho-Díaz B. Síndromes neurológicos paraneoplásicos (Parte I): Abordaje y características generales. *Rev Mex Neuroci* 2010; 11: 150-9.
5. Rauer S, Kaiser R. Demonstration of anti-HuD specific oligoclonal bands in the cerebrospinal fluid from patients with paraneoplastic neurological syndromes. Qualitative evidence of anti-HuD specific IgG-synthesis in the central nervous system. *J Neuroimmunol* 2000; 111(1-2): 241-4.
6. Stich O, Jarius S, Kleer B, Rasiah C, Voltz R, Rauer S. Specific antibody index in cerebrospinal fluid from patients with central and peripheral paraneoplastic neurological syndromes. *J Neuroimmunol* 2007; 183(1-2): 220-4.
7. Abate G, Corazzelli G, Ciarmiello A, Monfardini S. Neurologic complications of Hodgkin's disease: a case history. *Ann Oncol* 1997; 8(6): 593-600.
8. Plotkin SR, Wen PY. Neurologic complications of cancer therapy. *Neurol Clin* 2003; 21(1): 279-318, x.
9. Albert ML, Darnell RB. Paraneoplastic neurological degenerations: keys to tumor immunity. *Nat Rev Cancer* 2004; 4(1): 36-44.
10. Voltz R. Paraneoplastic neurological syndromes: an update on diagnosis, pathogenesis, and therapy. *Lancet Neurol* 2002; 1(5): 294-305.
11. Dalmau J, Gultekin HS, Posner JB. Paraneoplastic neurologic syndromes: pathogenesis and physiopathology. *Brain Pathol* 1999; 9(2): 275-84.
12. Pittock SJ, Kryzer TJ, Lennon VA. Paraneoplastic antibodies coexist and predict cancer, not neurological syndrome. *Ann Neurol* 2004; 56(5): 715-9.
13. Wen PY, Schiff D. Neurologic complications of solid tumors. *Neurol Clin* 2003; 21(1): 107-40, viii.
14. Bataller L, Dalmau J. Paraneoplastic neurologic syndromes. *Neurol Clin* 2003; 21(1): 221-47, ix.
15. Elrington GM, Murray NM, Spiro SG, Newsom-Davis J. Neurological paraneoplastic syndromes in patients with small cell lung cancer. A prospective survey of 150 patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1991; 54(9): 764-7.
16. Damek DM. Cerebral edema, altered mental status, seizures, acute stroke, leptomeningeal metastases, and paraneoplastic syndrome. *Emerg Med Clin North Am* 2009; 27(2): 209-29.
17. Heinemann S, Zabel P, Hauber H. Paraneoplastic syndromes in lung cancer. *Cancer Therapy* 2008; 6: 687-98.
18. Sacco E, Pinto F, Sasso F, Racioppi M, Gulino G, Volpe A, et al. Paraneoplastic syndromes in patients with urological malignancies. *Urol Int* 2009; 83(1): 1-11.
19. Recht L, Mrugala M. Neurologic complications of hematologic neoplasms. *Neurol Clin* 2003; 21(1): 87-105.
20. Blumenthal DT, Glenn MJ. Neurologic manifestations of hematologic disorders. *Neurol Clin* 2002; 20(1): 265-81, viii.
21. Petito CK, Gottlieb GJ, Dougherty JH, Petito FA. Neoplastic angioendotheliosis: ultrastructural study and review of the literature. *Ann Neurol* 1978; 3(5): 393-9.
22. Dalmau J. Recognizing paraneoplastic limbic encephalitis. *J Clin Oncol* 2009; 27(34): e230-1; author reply e2.
23. Anderson NE, Rosenblum MK, Posner JB. Paraneoplastic cerebellar degeneration: clinical-immunological correlations. *Ann Neurol* 1988; 24(4): 559-67.
24. O'Brien TJ, Pasaliaris B, D'Apice A, Byrne E. Anti-Yo positive paraneoplastic cerebellar degeneration: a report of three cases and review of the literature. *J Clin Neurosci* 1995; 2(4): 316-20.
25. Anderson NE, Posner JB, Sidtis JJ, Moeller JR, Strother SC, Dhawan V, et al. The metabolic anatomy of paraneoplastic cerebellar degeneration. *Ann Neurol* 1988; 23(6): 533-40.
26. Faris M, Abraham J, Barrett-Lee P. A patient with breast cancer and paraneoplastic cerebellar syndrome associated with anti-Purkinje cell antibodies: response to CMF chemotherapy. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 1998; 10(3): 202-3.
27. Furneaux HM, Rosenblum MK, Dalmau J, Wong E, Woodruff P, Graus F, et al. Selective expression of Purkinje-cell antigens in tumor tissue from patients with paraneoplastic cerebellar degeneration. *N Engl J Med* 1990; 322(26): 1844-51.
28. Stark E, Wurster U, Patzold U, Sailer M, Haas J. Immunological and clinical response to immunosuppressive treatment in paraneoplastic cerebellar degeneration. *Arch Neurol* 1995; 52(8): 814-8.
29. Greenlee JE, Clawson SA, Hill KE, Dechet CB, Carlson NG. Antineuronal autoantibodies in paraneoplastic cerebellar degeneration associated with adenocarcinoma of the prostate. *J Neurol Sci* 2010; 291(1-2): 74-8.
30. Hall DJ, Dyer ML, Parker JC, Jr. Ovarian cancer complicated by cerebellar degeneration: a paraneoplastic syndrome. *Gynecol Oncol* 1985; 21(2): 240-6.
31. Erez Y, Rojansky N, Shveiky D, Ben-Meir A, Benshushan A. Endometrial carcinoma first presenting as paraneoplastic cerebellar degeneration. *Gynecol Oncol* 2007; 105(3): 826-7.
32. Tanaka Y, Suzuki N, Takao M, Ichikawa A, Susumu N, Aoki D. Paraneoplastic cerebellar degeneration with fallopian tube adenocarcinoma. *Gynecol Oncol* 2005; 99(2): 500-3.
33. Marchand V, Graveleau J, Lanctin-García C, Bourbouloux E, Bridji B, Resche I, et al. A rare gynecological case of paraneoplastic cerebellar

- degeneration discovered by FDG-PET. *Gynecol Oncol* 2007; 105(2): 545-7.
34. Anderson NE, Rosenblum MK, Graus F, Wiley RG, Posner JB. Autoantibodies in paraneoplastic syndromes associated with small-cell lung cancer. *Neurology* 1988; 38(9): 1391-8.
  35. Albert ML, Austin LM, Darnell RB. Detection and treatment of activated T cells in the cerebrospinal fluid of patients with paraneoplastic cerebellar degeneration. *Ann Neurol* 2000; 47(1): 9-17.
  36. Mc Namara B, Boniface SJ, Ray J, Scolding NJ, Robertson N. Paraneoplastic sensory neuropathy and Purkinje cell antibodies. *Muscle Nerve* 1999; 22(10): 1466-7.
  37. Minisini AM, Pauletto G, Bergonzi P, Fasola G. Paraneoplastic neurological syndromes and breast cancer. Regression of paraneoplastic neurological sensorimotor neuropathy in a patient with metastatic breast cancer treated with capecitabine: a case study and mini-review of the literature. *Breast Cancer Res Treat* 2007; 105(2): 133-8.
  38. De la Sayette V, Bertran F, Honnorat J, Schaeffer S, Iglesias S, Defer G. Paraneoplastic cerebellar syndrome and optic neuritis with anti-CV2 antibodies: clinical response to excision of the primary tumor. *Arch Neurol* 1998; 55(3): 405-8.
  39. Benarroch EE. Neuronal voltage-gated calcium channels: brief overview of their function and clinical implications in neurology. *Neurology* 2010; 74(16): 1310-5.
  40. Leonovicz BM, Gordon EA, Wass CT. Paraneoplastic syndromes associated with lung cancer: a unique case of concomitant subacute cerebellar degeneration and Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *Anesth Analg* 2001; 93(6):1557-9, table of contents.
  41. Graus F, Lang B, Pozo-Rosich P, Saiz A, Casamijana R, Vincent A. P/Q type calcium-channel antibodies in paraneoplastic cerebellar degeneration with lung cancer. *Neurology* 2002; 59(5): 764-6.
  42. Mason WP, Graus F, Lang B, Honnorat J, Delattre JY, Valldeoriola F, et al. Small-cell lung cancer, paraneoplastic cerebellar degeneration and the Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *Brain* 1997; 120(Pt 8): 1279-300.
  43. Moll JW, Henzen-Logmans SC, Van der Meche FG, Vecht CH. Early diagnosis and intravenous immune globulin therapy in paraneoplastic cerebellar degeneration. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1993; 56(1): 112.
  44. Monstad SE, Storstein A, Dorum A, Knudsen A, Lonning PE, Salvesen HB, et al. Yo antibodies in ovarian and breast cancer patients detected by a sensitive immunoprecipitation technique. *Clin Exp Immunol* 2006; 144(1): 53-8.
  45. Dropcho EJ. Autoimmune central nervous system paraneoplastic disorders: mechanisms, diagnosis, and therapeutic options. *Ann Neurol* 1995; 37(Suppl. 1): S102-13.
  46. Pinto A, Lang B. Paraneoplastic cerebellar degeneration and antibodies to P/Q-type calcium channels. *Ann Neurol* 2003; 54(2): 277, author reply-8.
  47. Honnorat J, Aguera M, Guillon B, De Ferron E, Antoine JC, Dalmau J. Association of antineural autoantibodies in a patient with paraneoplastic cerebellar syndrome and small cell lung carcinoma. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1997; 62(4): 425-6.
  48. Graus F, Dalmau J, Valldeoriola F, Ferrer I, Rene R, Marin C, et al. Immunological characterization of a neuronal antibody (anti-Tr) associated with paraneoplastic cerebellar degeneration and Hodgkin's disease. *J Neuroimmunol* 1997; 74(1-2): 55-61.
  49. Shams'ili S, Grefkens J, de Leeuw B, van den Bent M, Hooijkaas H, van der Holt B, et al. Paraneoplastic cerebellar degeneration associated with antineuronal antibodies: analysis of 50 patients. *Brain* 2003; 126(Pt 6): 1409-18.
  50. Sutton I. Paraneoplastic neurological syndromes. *Curr Opin Neurol* 2002; 15(6): 685-90.
  51. Pittock SJ, Lucchinetti CF, Parisi JE, Benarroch EE, Mokri B, Stephan CL, et al. Amphiphysin autoimmunity: paraneoplastic accompaniments. *Ann Neurol* 2005; 58(1): 96-107.
  52. Pittock SJ, Lucchinetti CF, Lennon VA. Anti-neuronal nuclear autoantibody type 2: paraneoplastic accompaniments. *Ann Neurol* 2003; 53(5): 580-7.
  53. Yu Z, Kryzner TJ, Griesmann GE, Kim K, Benarroch EE, Lennon VA. CRMP-5 neuronal autoantibody: marker of lung cancer and thymoma-related autoimmunity. *Ann Neurol* 2001; 49(2): 146-54.
  54. Lang B, Dale RC, Vincent A. New autoantibody mediated disorders of the central nervous system. *Curr Opin Neurol* 2003; 16(3): 351-7.
  55. Voltz R, Carpentier AF, Rosenfeld MR, Posner JB, Dalmau J. P/Q-type voltage-gated calcium channel antibodies in paraneoplastic disorders of the central nervous system. *Muscle Nerve* 1999; 22(1): 119-22.
  56. Lucchinetti CF, Kimmel DW, Lennon VA. Paraneoplastic and oncologic profiles of patients seropositive for type 1 antineuronal nuclear autoantibodies. *Neurology* 1998; 50(3): 652-7.
  57. Choi KD, Kim JS, Park SH, Kim YK, Kim SE, Smitt PS. Cerebellar hypermetabolism in paraneoplastic cerebellar degeneration. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006; 77(4): 525-8.
  58. Quinn N, Barnard RO, Kelly RE. Cerebellar syndrome in myxoedema revisited: a published case with carcinomatosis and multiple system atrophy at necropsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1992; 55(7): 616-8.
  59. Bataller L, Dalmau JO. Paraneoplastic disorders of the central nervous system: update on diagnostic criteria and treatment. *Semin Neurol* 2004; 24(4): 461-71.
  60. Rojas I, Graus F, Keime-Guibert F, Rene R, Delattre JY, Ramon JM, et al. Long-term clinical outcome of paraneoplastic cerebellar degeneration and anti-Yo antibodies. *Neurology* 2000; 55(5): 713-5.
  61. Didelot A, Honnorat J. Update on paraneoplastic neurological syndromes. *Curr Opin Oncol* 2009; 21(6): 566-72.
  62. Alamowitch S, Graus F, Uchuya M, Rene R, Bescansa E, Delattre JY. Limbic encephalitis and small cell lung cancer. Clinical and immunological features. *Brain* 1997; 120(Pt 6): 923-8.
  63. Gultekin SH, Rosenfeld MR, Voltz R, Eichen J, Posner JB, Dalmau J. Paraneoplastic limbic encephalitis: neurological symptoms, immunological findings and tumour association in 50 patients. *Brain* 2000; 123(Pt 7): 1481-94.
  64. Dalmau J, Bataller L. Clinical and immunological diversity of limbic encephalitis: a model for paraneoplastic neurologic disorders. *Hematol Oncol Clin North Am* 2006; 20(6): 1319-35.
  65. Rosenfeld MR, Dalmau J. Paraneoplastic limbic encephalitis associated with small-cell lung cancer. *Community Oncology* 2007; 4(8): 491-4.
  66. Dropcho EJ. Remote neurologic manifestations of cancer. *Neurol Clin* 2002; 20(1): 85-122, vi.
  67. Lawn ND, Westmoreland BF, Kiely MJ, Lennon VA, Vernino S. Clinical, magnetic resonance imaging, and electroencephalographic findings in paraneoplastic limbic encephalitis. *Mayo Clin Proc* 2003; 78(11): 1363-8.
  68. Rees JH. Paraneoplastic syndromes: when to suspect, how to confirm, and how to manage. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004; 75(Suppl. 2): ii43-50.
  69. Koide R, Shimizu T, Koike K, Dalmau J. EFA6A-like antibodies in paraneoplastic encephalitis associated with immature ovarian teratoma: a case report. *J Neurooncol* 2007; 81(1): 71-4.
  70. Vincent A. Antibodies associated with paraneoplastic neurological disorders. *Neurol Sci* 2005; 26(Suppl. 1): S3-4.
  71. Dalmau J, Graus F, Villarejo A, Posner JB, Blumenthal D, Thiessen B, et al. Clinical analysis of anti-Ma2-associated encephalitis. *Brain* 2004; 127(Pt 8): 1831-44.
  72. Rosenfeld MR, Eichen JG, Wade DF, Posner JB, Dalmau J. Molecular and clinical diversity in paraneoplastic immunity to Ma proteins. *Ann Neurol* 2001; 50(3): 339-48.
  73. Waragai M, Chiba A, Uchibori A, Fukushima T, Anno M, Tanaka K. Anti-Ma2 associated paraneoplastic neurological syndrome presenting as encephalitis and progressive muscular atrophy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006; 77(1): 111-3.
  74. Tenner L, Einhorn L. Ma-2 paraneoplastic encephalitis in the presence of bilateral testicular cancer: diagnostic and therapeutic approach. *J Clin Oncol* 2009; 27(23): e57-8.
  75. Van Altena AM, Wijnberg GJ, Kolwijck E, de Hullu JA, Massuger LF. A patient with bilateral immature ovarian teratoma presenting with paraneoplastic encephalitis. *Gynecol Oncol* 2008; 108(2): 445-8.
  76. Foster AR, Caplan JP. Paraneoplastic limbic encephalitis. *Psychosomatics* 2009; 50(2): 108-13.
  77. Rajappa S, Digumarti R, Immaneni SR, Parage M. Primary renal lymphoma presenting with paraneoplastic limbic encephalitis. *J Clin Oncol* 2007; 25(24): 3783-5.

78. Vernino S, Eggenberger ER, Rogers LR, Lennon VA. Paraneoplastic neurological autoimmunity associated with ANNA-1 autoantibody and thymoma. *Neurology* 2002; 59(6): 929-32.
79. Vitaliani R, Mason W, Ances B, Zwerdling T, Jiang Z, Dalmau J. Paraneoplastic encephalitis, psychiatric symptoms, and hypoventilation in ovarian teratoma. *Ann Neurol* 2005; 58(4): 594-604.
80. Kararizou E, Markou I, Zalonis I, Gkiatas K, Triantafyllou N, Kararizos G, et al. Paraneoplastic limbic encephalitis presenting as acute viral encephalitis. *J Neurooncol* 2005; 75(2): 229-32.
81. Tonomura Y, Kataoka H, Hara Y, Takamura M, Naba I, Kitauti T, et al. Clinical analysis of paraneoplastic encephalitis associated with ovarian teratoma. *J Neurooncol* 2007; 84(3): 287-92.
82. Tormoehlen LM, Pascuzzi RM. Thymoma, myasthenia gravis, and other paraneoplastic syndromes. *Hematol Oncol Clin North Am* 2008; 22(3): 509-26.
83. Farrugia ME, Conway R, Simpson DJ, Kurian KM. Paraneoplastic limbic encephalitis. *Clin Neurol Neurosurg* 2005; 107(2): 128-31.
84. Scheid R, Honnorat J, Delmont E, Urbach H, Biniek R. A new anti-neuronal antibody in a case of paraneoplastic limbic encephalitis associated with breast cancer. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004; 75(2): 338-40.
85. Munshi SK, Thanvi B, Chin SK, Hubbard I, Fletcher A, Vallance TR. Paraneoplastic limbic encephalitis-case report and review of literature. *Age Ageing* 2005; 34(2): 190-3.
86. Honnorat J. Autoimmune limbic encephalitis: an expanding concept. *Lancet Neurol* 2010; 9(1): 24-5.
87. Ances BM, Vitaliani R, Taylor RA, Liebeskind DS, Voloschin A, Houghton DJ, et al. Treatment-responsive limbic encephalitis identified by neuropil antibodies: MRI and PET correlates. *Brain* 2005; 128(Pt 8): 1764-77.
88. Vincent A, Buckley C, Schott JM, Baker I, Dewar BK, Detert N, et al. Potassium channel antibody-associated encephalopathy: a potentially immunotherapy-responsive form of limbic encephalitis. *Brain* 2004; 127(Pt 3): 701-12.
89. Honnorat J. Is autoimmune limbic encephalitis a channelopathy? *Lancet Neurol* 2010; 9(8): 753-5.
90. Buckley C, Oger J, Clover L, Tuzun E, Carpenter K, Jackson M, et al. Potassium channel antibodies in two patients with reversible limbic encephalitis. *Ann Neurol* 2001; 50(1): 73-8.
91. Samarasekera SR, Vincent A, Welch JL, Jackson M, Nichols P, Griffiths TD. Course and outcome of acute limbic encephalitis with negative voltage-gated potassium channel antibodies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007; 78(4): 391-4.
92. Tan KM, Lennon VA, Klein CJ, Boeve BF, Pittock SJ. Clinical spectrum of voltage-gated potassium channel autoimmunity. *Neurology* 2008; 70(20): 1883-90.
93. Kleopa KA, Elman LB, Lang B, Vincent A, Scherer SS. Neuroomytona and limbic encephalitis sera target mature Shaker-type K<sup>+</sup> channels: subunit specificity correlates with clinical manifestations. *Brain* 2006; 129(Pt 6): 1570-84.
94. Liguori R, Vincent A, Clover L, Avoni P, Plazzi G, Cortelli P, et al. Morvan's syndrome: peripheral and central nervous system and cardiac involvement with antibodies to voltage-gated potassium channels. *Brain* 2001; 124(Pt 12): 2417-26.
95. Lancaster E, Lai M, Peng X, Hughes E, Constantinescu R, Raizer J, et al. Antibodies to the GABA(B) receptor in limbic encephalitis with seizures: case series and characterization of the antigen. *Lancet Neurol* 2010; 9(1): 67-76.
96. Dalmau J, Gleichman AJ, Hughes EG, Rossi JE, Peng X, Lai M, et al. Anti-NMDA-receptor encephalitis: case series and analysis of the effects of antibodies. *Lancet Neurol* 2008; 7(12): 1091-8.
97. Dalmau J, Tuzun E, Wu HY, Masjuan J, Rossi JE, Voloschin A, et al. Paraneoplastic anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis associated with ovarian teratoma. *Ann Neurol* 2007; 61(1): 25-36.
98. Cacho-Díaz B, Estañol-Vidal B. Síndromes Neurológicas Paraneoplásicas (Parte II): Sistema nervioso periférico y autonómico. *Rev Mex Neuroci* 2010; 11: 226-33.
99. Graus F, Keime-Guibert F, Rene R, Benyahia B, Ribalta T, Ascaso C, et al. Anti-Hu-associated paraneoplastic encephalomyelitis: analysis of 200 patients. *Brain* 2001; 124(Pt 6): 1138-48.
100. Dalmau J, Graus F, Rosenblum MK, Posner JB. Anti-Hu—associated paraneoplastic encephalomyelitis/sensory neuronopathy. A clinical study of 71 patients. *Medicine* 1992; 71(2): 59-72.
101. Kleopa KA, Teener JW, Scherer SS, Galetta SL, Bird SJ. Chronic multiple paraneoplastic syndromes. *Muscle Nerve* 2000; 23(11): 1767-72.
102. Jardine DL, Krediet CP, Robinson BA. Baroreflex failure secondary to paraneoplastic encephalomyelitis in a 17 year old woman with neuroblastoma. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004; 75(11): 1650-1.
103. Simonelli M, Banna GL, Santoro A. Thymoma associated with myasthenia and autonomic anti-Hu paraneoplastic neuropathy. *Tumori* 2009; 95(2): 243-7.
104. Duff M, Dusenbery KE, Rodriguez FJ. Paraneoplastic encephalomyelitis: a case report and review of the literature. *Gynecol Oncol* 2006; 102(3): 593-5.
105. Tesseki K, Kataoka H, Terashima M, Kawahara M, Taoka T, Tanaka K, et al. Biphasic paraneoplastic brainstem encephalitis associated with anti-Ri antibody. *J Neurooncol* 2010.
106. Dalmau J, Furneaux HM, Cordon-Cardo C, Posner JB. The expression of the Hu (paraneoplastic encephalomyelitis/sensory neuronopathy) antigen in human normal and tumor tissues. *Am J Pathol* 1992; 141(4): 881-6.
107. Greenlee JE, Steffens JD, Clawson SA, Hill K, Dalmau J. Anti-Hu antibodies in Merkel cell carcinoma. *Ann Neurol* 2002; 52(1): 111-5.
108. Baloh RW, De Rossett SE, Cloughesy TF, Kuncel RW, Miller NR, Merrill J, et al. Novel brainstem syndrome associated with prostate carcinoma. *Neurology* 1993; 43(12): 2591-6.
109. Rizzardi G, Campione A, Scanagatta P, Terzi A. Paraneoplastic extra limbic encephalitis associated with thymoma. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2009; 9(4): 755-6.
110. Vickers SM, Niederhuber JE. Hodgkin's disease associated with neurologic paraneoplastic syndrome. *South Med J* 1997; 90(8): 839-44.
111. Pleasure D. Keeping "Trk" of paraneoplastic syndromes. *Arch Neurol* 2005; 62(10): 1508-9.
112. Shimamura M, Uchida Y, Terasaki T, Hashimoto Y, Yamasaki H, Tsuda H, et al. Hodgkin's disease preceded by unique neurological symptoms. *Intern Med* 2001; 40(8): 819-21.
113. Voltz RD, Posner JB, Dalmau J, Graus F. Paraneoplastic encephalomyelitis: an update of the effects of the anti-Hu immune response on the nervous system and tumour. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1997; 63(2): 133-6.
114. Nath U, Grant R. Neurological paraneoplastic syndromes. *J Clin Pathol* 1997; 50(12): 975-80.
115. Bataller L, Dalmau J. Paraneoplastic neurologic syndromes: approaches to diagnosis and treatment. *Semin Neurol* 2003; 23(2): 215-24.
116. Benyahia B, Liblau R, Merle-Beral H, Tourani JM, Dalmau J, Delattre JY. Cell-mediated autoimmunity in paraneoplastic neurological syndromes with anti-Hu antibodies. *Ann Neurol* 1999; 45(2): 162-7.
117. Manley GT, Smitt PS, Dalmau J, Posner JB. Hu antigens: reactivity with Hu antibodies, tumor expression, and major immunogenic sites. *Ann Neurol* 1995; 38(1): 102-10.
118. Dropcho EJ, King PH. Autoantibodies against the HeI-N1 RNA-binding protein among patients with lung carcinoma: an association with type I anti-neuronal nuclear antibodies. *Ann Neurol* 1994; 36(2): 200-5.
119. Honnorat J, Byk T, Kusters I, Aguera M, Ricard D, Rogemond V, et al. Ulp1/CRMP proteins are recognized by autoantibodies in paraneoplastic neurological syndromes. *Eur J Neurosci* 1999; 11(12): 4226-32.
120. Llado A, Mannucci P, Carpentier AF, Paris S, Blanco Y, Saiz A, et al. Value of Hu antibody determinations in the follow-up of paraneoplastic neurologic syndromes. *Neurology* 2004; 63(10): 1947-9.
121. Dalmau J, Posner JB. Neurologic paraneoplastic antibodies (anti-Yo; anti-Hu; anti-Ri): the case for a nomenclature based on antibody and antigen specificity. *Neurology* 1994; 44(12): 2241-6.
122. Graus F, Dalmau J, Rene R, Tora M, Malats N, Verschuuren JJ, et al. Anti-Hu antibodies in patients with small-cell lung cancer: association with complete response to therapy and improved survival. *J Clin Oncol* 1997; 15(8): 2866-72.



123. Dalmau J, Furneaux HM, Gralla RJ, Kris MG, Posner JB. Detection of the anti-Hu antibody in the serum of patients with small cell lung cancer—a quantitative western blot analysis. *Ann Neurol* 1990; 27(5): 544-52.
124. Allen JC, Rosen G. Transient cerebral dysfunction following chemotherapy for osteogenic sarcoma. *Ann Neurol* 1978; 3(5): 441-4.
125. Shavit YB, Graus F, Probst A, Rene R, Steck AJ. Epilepsia partialis continua: a new manifestation of anti-Hu-associated paraneoplastic encephalomyelitis. *Ann Neurol* 1999; 45(2): 255-8.
126. Bataller L, Rosenfeld MR, Graus F, Vilchez JJ, Cheung NK, Dalmau J. Autoantigen diversity in the opsoclonus-myoclonus syndrome. *Ann Neurol* 2003; 53(3): 347-53.
127. Turkel SB, Brumm VL, Mitchell WG, Taware CJ. Mood and behavioral dysfunction with opsoclonus-myoclonus ataxia. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2006; 18(2): 239-41.
128. Wildhaber B, Niggli F, Bergstrasser E, Stallmach T, Sacher P. Paraneoplastic syndromes in ganglioneuroblastoma: contrasting symptoms of constipation and diarrhea. *Eur J Pediatr* 2003; 162(7-8): 511-3.
129. Mitchell WG, Dávalos-González Y, Brumm VL, Aller SK, Burger E, Turkel SB, et al. Opsoclonus-ataxia caused by childhood neuroblastoma: developmental and neurologic sequel. *Pediatrics* 2002; 109(1): 86-98.
130. Lou E, Hensley ML, Lassman AB, Aghajanian C. Paraneoplastic opsoclonus-myoclonus syndrome secondary to immature ovarian teratoma. *Gynecol Oncol* 2010; 117(2): 382-4.
131. Bataller L, Graus F, Saiz A, Vilchez JJ. Clinical outcome in adult onset idiopathic or paraneoplastic opsoclonus-myoclonus. *Brain* 2001; 124(Pt 2): 437-43.
132. Musunuru K, Kesari S. Paraneoplastic opsoclonus-myoclonus ataxia associated with non-small-cell lung carcinoma. *J Neurooncol* 2008; 90(2): 213-6.
133. Pranzatelli MR, Tate ED, Wheeler A, Bass N, Gold AP, Griebel ML, et al. Screening for autoantibodies in children with opsoclonus-myoclonus-ataxia. *Pediatr Neurol* 2002; 27(5): 384-7.
134. Luque FA, Furneaux HM, Ferziger R, Rosenblum MK, Wray SH, Schold SC, Jr, et al. Anti-Ri: an antibody associated with paraneoplastic opsoclonus and breast cancer. *Ann Neurol* 1991; 29(3): 241-51.
135. Darnell RB. Paraneoplastic neurologic disorders: windows into neuronal function and tumor immunity. *Arch Neurol* 2004; 61(1): 30-2.
136. Kurian M, Lalive PH, Dalmau JO, Horvath J. Opsoclonus-myoclonus syndrome in anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis. *Arch Neurol* 2010; 67(1): 118-21.
137. Kuban KC, Ephros MA, Freeman RL, Laffell LB, Bresnan MJ. Syndrome of opsoclonus-myoclonus caused by Coxsackie B3 infection. *Ann Neurol* 1983; 13(1): 69-71.
138. Grant R, Graus F. Paraneoplastic movement disorders. *Mov Disord* 2009; 24(12): 1715-24.
139. Matsumoto L, Yamamoto T, Higashihara M, Sugimoto I, Kowa H, Shibahara J, et al. Severe hypokinesia caused by paraneoplastic anti-Ma2 encephalitis associated with bilateral intratubular germ-cell neoplasm of the testes. *Mov Disord* 2007; 22(5): 728-31.
140. Tremont-Lukats IW, Fuller GN, Ribalta T, Giglio P, Groves MD. Paraneoplastic chorea: case study with autopsy confirmation. *Neuro Oncol* 2002; 4(3): 192-5.
141. Sansing LH, Tuzun E, Ko MW, Baccon J, Lynch DR, Dalmau J. A patient with encephalitis associated with NMDA receptor antibodies. *Nat Clin Pract Neurol* 2007; 3(5): 291-6.
142. Grimaldi LM, Martino G, Braghi S, Quattrini A, Furlan R, Bosi E, et al. Heterogeneity of autoantibodies in stiff-man syndrome. *Ann Neurol* 1993; 34(1): 57-64.
143. Bacorro EA, Tehrani R. Stiff-person syndrome: persistent elevation of glutamic acid decarboxylase antibodies despite successful treatment with rituximab. *J Clin Rheumatol* 2010; 16(5): 237-9.
144. Butler MH, Hayashi A, Ohkoshi N, Villmann C, Becker CM, Feng G, et al. Autoimmunity to gephyrin in Stiff-Man syndrome. *Neuron* 2000; 26(2): 307-12.
145. Giometto B, Miotto D, Faresin F, Argentiero V, Scaravilli T, Tavalato B. Anti-gabaergic neuron autoantibodies in a patient with stiff-man syndrome and ataxia. *J Neurol Sci* 1996; 143(1-2): 57-9.
146. Mata S, Muscas GC, Cincotta M, Bartolozzi ML, Ambrosini S, Sorbi S. GAD antibodies associated neurological disorders: Incidence and phenotype distribution among neurological inflammatory diseases. *J Neuroimmunol* 2010.
147. Pittock SJ, Yoshikawa H, Ahlskog JE, Tisch SH, Benarroch EE, Kryzer TJ, et al. Glutamic acid decarboxylase autoimmunity with brainstem, extrapyramidal, and spinal cord dysfunction. *Mayo Clin Proc* 2006; 81(9): 1207-14.
148. Sommer C, Weishaupt A, Brinkhoff J, Biko L, Wessig C, Gold R, et al. Paraneoplastic stiff-person syndrome: passive transfer to rats by means of IgG antibodies to amphiphysin. *Lancet* 2005; 365(9468): 1406-11.
149. Geis C, Beck M, Jablonka S, Weishaupt A, Toyka KV, Sendtner M, et al. Stiff person syndrome associated anti-amphiphysin antibodies reduce GABA associated  $[Ca^{2+}]_i$  rise in embryonic motoneurons. *Neurobiol Dis* 2009; 36(1): 191-9.
150. Murinson BB, Guarnaccia JB. Stiff-person syndrome with amphiphysin antibodies: distinctive features of a rare disease. *Neurology* 2008; 71(24): 1955-8.
151. David C, Solimena M, De Camilli P. Autoimmunity in stiff-Man syndrome with breast cancer is targeted to the C-terminal region of human amphiphysin, a protein similar to the yeast proteins, Rvs167 and Rvs161. *FEBS Lett* 1994; 351(1): 73-9.
152. Rosin L, DeCamilli P, Butler M, Solimena M, Schmitt HP, Morgenthaler N, et al. Stiff-man syndrome in a woman with breast cancer: an uncommon central nervous system paraneoplastic syndrome. *Neurology* 1998; 50(1): 94-8.
153. Folli F, Solimena M, Cofield R, Austoni M, Tallini G, Fassetta G, et al. Autoantibodies to a 128-kd synaptic protein in three women with the stiff-man syndrome and breast cancer. *N Engl J Med* 1993; 328(8): 546-51.
154. Floyd S, Butler MH, Cremona O, David C, Freyberg Z, Zhang X, et al. Expression of amphiphysin I, an autoantigen of paraneoplastic neurological syndromes, in breast cancer. *Mol Med* 1998; 4(1): 29-39.
155. De Camilli P, Thomas A, Cofield R, Folli F, Lichte B, Piccolo G, et al. The synaptic vesicle-associated protein amphiphysin is the 128-kD autoantigen of Stiff-Man syndrome with breast cancer. *J Exp Med* 1993; 178(6): 2219-23.
156. Nayak L, Rubin M. Amphiphysin autoimmunity in paraneoplastic neurologic disease. *Clin Adv Hematol Oncol* 2009; 7(3): 183-4.
157. Dropcho EJ. Anti-amphiphysin antibodies with small-cell lung carcinoma and paraneoplastic encephalomyelitis. *Ann Neurol* 1996; 39(5): 659-67.
158. Bouw J, Leenderse K, Tijssen MA, Dzoljic M. Stiff person syndrome and anesthesia: case report. *Anesth Analg* 2003; 97(2): 486-7, table of contents.
159. Dupond JL, Essalmi L, Gil H, Meaux-Ruault N, Hafsaoui C. Rituximab treatment of stiff-person syndrome in a patient with thymoma, diabetes mellitus and autoimmune thyroiditis. *J Clin Neurosci* 2010; 17(3): 389-91.
160. Essalmi L, Meaux-Ruault N, Hafsaoui C, Gil H, Curlier E, Dupond JL. [Stiff person syndrome associated with thymoma. Efficacy of thymectomy]. *Rev Med Interne* 2007; 28(9): 627-30.
161. Gutmann B, Crivellaro C, Mitterer M, Zingerle H, Egarter-Vigl E, Wiedermann CJ. Paraneoplastic stiff-person syndrome, heterotopic soft tissue ossification and gonarthrosis in a HLA B27-positive woman preceding the diagnosis of Hodgkin's lymphoma. *Haematologica* 2006; 91(Suppl.12): ECR59.
162. Lorish TR, Thorsteinsson G, Howard FM, Jr. Stiff-man syndrome updated. *Mayo Clin Proc* 1989; 64(6): 629-36.
163. Graber JJ, Nolan CP. Myelopathies in patients with cancer. *Arch Neurol* 2010; 67(3): 298-304.
164. Behl D, Hendrickson AW, Moynihan TJ. Oncologic emergencies. *Crit Care Clin* 2010; 26(1): 181-205.
165. Blade J, Rosinol L. Complications of multiple myeloma. *Hematol Oncol Clin North Am* 2007; 21(6): 1231-46, xi.

166. Virani S, Tan M, Abraham J. Transverse myelitis: amphiphysin autoimmunity paraneoplastic syndrome in a woman with breast cancer. *Clin Adv Hematol Oncol* 2009; 7(3): 180-2.
167. Vernino S. Paraneoplastic disorders affecting the neuromuscular junction or anterior horn cell. *Continuum lifelong learning in neurology* 2009; 15(1): 132-46.
168. Vincent A, Drachman DB. Amyotrophic lateral sclerosis and antibodies to voltage-gated calcium channels-new doubts. *Ann Neurol* 1996; 40(5): 691-3.
169. Keegan BM, Pittock SJ, Lennon VA. Autoimmune myelopathy associated with collapsin response-mediator protein-5 immunoglobulin G. *Ann Neurol* 2008; 63(4): 531-4.
170. Falah M, Schiff D, Burns TM. Neuromuscular complications of cancer diagnosis and treatment. *J Support Oncol* 2005; 3(4): 271-82.
171. Forsyth PA, Dalmau J, Graus F, Cwik V, Rosenblum MK, Posner JB. Motor neuron syndromes in cancer patients. *Ann Neurol* 1997; 41(6): 722-30.
172. Rudnicki SA, Dalmau J. Paraneoplastic syndromes of the spinal cord, nerve, and muscle. *Muscle Nerve* 2000; 23(12): 1800-18.
173. Younger DS. Motor neuron disease and malignancy. *Muscle Nerve* 2000; 23(5): 658-60.
174. Rowland LP. Paraneoplastic primary lateral sclerosis and amyotrophic lateral sclerosis. *Ann Neurol* 1997; 41(6): 703-5.
175. Ko MW, Dalmau J, Galetta SL. Neuro-ophthalmologic manifestations of paraneoplastic syndromes. *J Neuroophthalmol* 2008; 28(1): 58-68.
176. Bataller L, Dalmau J. Neuro-ophthalmology and paraneoplastic syndromes. *Curr Opin Neurol* 2004; 17(1): 3-8.
177. Kloos L, Sillevius Smitt P, Ang CW, Kruit W, Stoter G. Paraneoplastic ophthalmoplegia and subacute motor axonal neuropathy associated with anti-GQ1b antibodies in a patient with malignant melanoma. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003; 74(4): 507-9.
178. Ohmer R, Golnik KC, Richards AI, Kosmorsky GS. Ophthalmoplegia associated with the anti-Ri antibody. *J Neuroophthalmol* 1999; 19(4): 246-8.
179. Kim H, Lim Y, Kim KK. Anti-ri-antibody-associated paraneoplastic syndrome in a man with breast cancer showing a reversible pontine lesion on MRI. *J Clin Neurol* 2009; 5(3): 151-2.
180. Hammam T, McFadzean RM, Ironside JW. Anti-hu paraneoplastic syndrome presenting as bilateral sixth cranial nerve palsies. *J Neuroophthalmol* 2005; 25(2): 101-4.
181. Damek DM. Paraneoplastic Retinopathy/Optic Neuropathy. *Curr Treat Options Neurol* 2005; 7(1): 57-67.
182. Kondo M, Mokuno K, Uemura A, Kachi S, Nakamura M, Kondo A, et al. Paraneoplastic retinopathy associated with retroperitoneal liposarcoma. *Clin Ophthalmol* 2010; 4: 243-5.
183. Cross SA, Salomao DR, Parisi JE, Kryzer TJ, Bradley EA, Mines JA, et al. Paraneoplastic autoimmune optic neuritis with retinitis defined by CRMP-5-IgG. *Ann Neurol* 2003; 54(1): 38-50.



**Correspondencia:** Dr. Bernardo Cacho-Díaz  
 Av. San Fernando No. 22  
 Col. Sección XVI  
 C.P. 14080 México, D.F.  
 Correo electrónico: [bernardocacho@doctor.com](mailto:bernardocacho@doctor.com)