

# Síndromes neurológicos paraneoplásicos (Parte I): Abordaje y características generales

Cacho Díaz Bernardo\*

\* Coordinador de Neurología, Instituto Nacional de Cancerología.  
Coordinador de Enfermedades Neuromusculares. Academia Mexicana de Neurología, A.C.

Revista Mexicana de Neurociencias

Marzo-Abril, 2010; 11(2): 150-159

## INTRODUCCIÓN

La segunda causa de muerte en la población mexicana es la asociada a cáncer; en el 2001 se reportaron 102, 657 nuevos casos de tumoraciones malignas.<sup>1</sup> Los síndromes neurológicos paraneoplásicos (SxNP) se presentan en alrededor de 0.1-3% de los pacientes con cáncer,<sup>2-5</sup> basados en estas frecuencias, se puede esperar hasta 3,080 casos nuevos por año de SxNP, es decir, los SxNP no son inconcebibles y deben de incluirse en el diagnóstico diferencial de incontables enfermedades neurológicas. Existen neoplasias que se asocian con mayor frecuencia a los SxPNS, principalmente:

- Cáncer pulmonar de células pequeñas (CCPP).<sup>6</sup>
- Cáncer de mama (CM).<sup>7</sup>
- Cáncer de ovario (CO).
- Cáncer testicular (CT).
- Linfomas y timoma.

En este primer capítulo se tratarán definiciones, sospecha clínica y abordaje del paciente con SxNP clásicos. En el segundo, los SxNP del sistema nervioso periférico (SNP) y autónomo (SNA), en el tercero los SxNP del sistema nervioso central (SNC), retina, médula espinal y en el último, nuevos anticuerpos onconeuronales, tratamiento y pronóstico.

## RESUMEN

Los síndromes neurológicos paraneoplásicos (SxNP) son enfermedades infrecuentes, con manifestaciones neurológicas, que generalmente preceden al diagnóstico de cáncer. Tienen cuadros clínicos heterogéneos, pudiendo afectar al sistema nervioso central (SNC), periférico (SNP) y/o autónomo (SNA). Existen SxNP con presentaciones clásicas y no clásicas, se asocian en ocasiones con ciertos anticuerpos (anti-onconeuronales), y la búsqueda de una neoplasia subyacente debe ser imperativa. El diagnóstico se sospecha clínicamente, se ratifica con ciertos estudios de laboratorio o gabinete y se vuelve irrefutable con la presencia de neoplasia. La relevancia del conocimiento de los SxPN es amplia, siendo la más importante para el neurólogo, el diagnóstico oportuno del SxPN en cuestión y la búsqueda de neoplasia para mejorar el pronóstico del paciente al dar tratamiento adecuado.

**Palabras clave:** Síndromes neurológicos paraneoplásicos, cáncer, sistema nervioso central.

## *Paraneoplastic neurologic syndrome (Part I): Approach and main features*

### **ABSTRACT**

*Paraneoplastic neurological syndromes (PNSx) are uncommon diseases with neurological clinical features, which usually precede the diagnosis of cancer. They have heterogeneous clinical presentations involving the central nervous system (CNS) and peripheral (PNS) and/or autonomic nervous system (ANS). PNSx are categorized as classical and non classic presentations, they are sometimes associated with certain antibodies (anti-onconeurons), and the search for an underlying malignancy should be mandatory. Diagnosis is suspected clinically and is confirmed by through certain paraclinical studies and the presence of a PNSx becomes irrefutable when the malignancy is detected. The knowledge of PNSx has a great relevance for the physician, being the most important concern the early diagnosis of the PNSx in order to identify the underlying malignancy to improve the patient prognosis by prescribing the appropriate management.*

**Key words:** Paraneoplastic neurological syndromes, cancer, central nervous system.

La fisiopatología de los SxNP ha sido revisada en otros textos,<sup>8-16</sup> no se comprende en su totalidad aún, por lo que no será tratada en esta revisión.

## DEFINICIONES Y CUADRO CLÍNICO

### Síndrome neurológico paraneoplásico (SxNP)<sup>3,17-20</sup>

Conjunto de síntomas y signos neurológicos que pueden afectar cualquier nivel del sistema nervioso (SN), derivado de mecanismos probablemente inmunes, como complicación de una neoplasia, y no se debe a extensión directa o por metástasis de la misma.

Es un diagnóstico de exclusión, por lo que se deben descartar otras etiologías, antes de confirmar el diagnóstico, p.ej. infecciosas, vasculares, nutricionales, metabólicas y/o asociadas al tratamiento de la neoplasia.<sup>21</sup> En la [tabla 1](#) se describen los SxNP más frecuentes.<sup>22-26</sup>

- Los síndromes neurológicos paraneoplásicos clásicos (SxNPc) se caracterizan por estar asociados consistentemente a cáncer y se describen a continuación.

### Encefalomielitis<sup>3,17,27-30</sup>

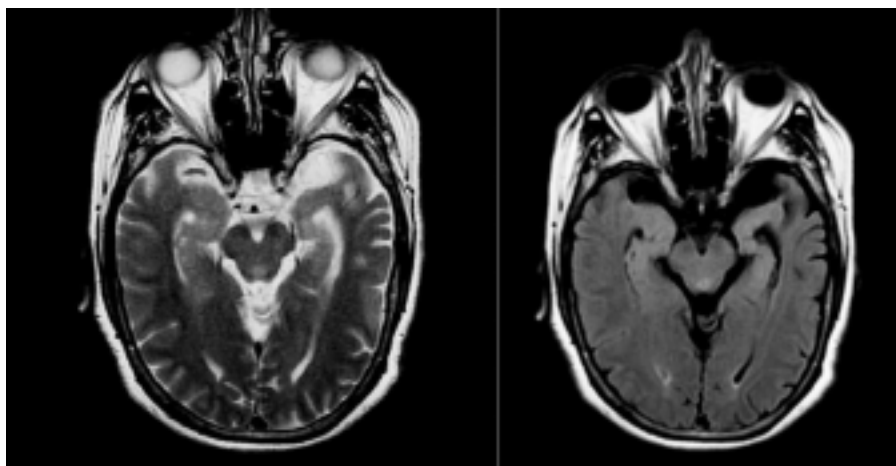
La encefalomielitis paraneoplásica (EMP) es un síndrome caracterizado por disfunción clínica en diversos niveles del SN; también denominado encefalomieloneuritis, encefalomieloneuropatía, ya que puede afectar cualquier porción del SN incluyendo al hipocampo, hipotálamo, tallo cerebral, cerebelo, médula espinal, ganglios de la raíz dorsal, ganglios autonómicos, plexos mientéricos, nervios periféricos y músculos; de manera aislada o con cualquier combinación. Dependiendo el nivel de afección neurológica principal, se debe dar el nombre adecuado, p. ej. si predomina el daño en hipocampo/amígdala se debe describir como encefalitis límbica. Los principales síndromes en pacientes con encefalomielitis son:

- Encefalitis límbica.
- Encefalitis del tallo.
- Degeneración cerebelosa.
- Mielopatía.
- Neuronopatía sensitiva.
- Pseudoobstrucción intestinal.

**Tabla 1**

Síndromes neurológicos paraneoplásicos clásicos y no clásicos<sup>17,22-26</sup>

	Clásicos (Típicos)	No clásicos (No típicos)
Síndromes del Sistema Nervioso Central	Encefalomielitis Encefalitis límbica Degeneración cerebelosa subaguda Opsoclonio-Mioclonio (opsoclonus-mioclonus)	Encefalitis del tallo cerebral. Neuritis óptica. Retinopatía asociada a cáncer. Retinopatía asociada a melanoma. Síndrome de la persona rígida. Corea. Parkinsonismo.
Médula espinal		Mielitis necrotizante. Enfermedad de Motoneurona. Mielitis inflamatoria.
Síndromes del Sistema Nervioso Periférico	Neuronopatía Sensitiva Subaguda Pseudo-obstrucción Gastrointestinal Crónica	Neuropatía aguda sensitivo-motora. (Síndrome de Guillain-Barre, Neuropatía Braquial). Neuropatías subagudas/crónicas sensitivo-motoras. Neuropatía y paraproteinemia. Neuropatía con vasculitis.
Sistema Nervioso Autónomo		Pandisautonomía aguda. Pseudos-obstrucción gastrointestinal.
Síndromes de la Unión Neuromuscular y músculo	Síndrome miasteniforme de Lambert-Eaton Dermatomiositis	<i>Miastenia gravis</i> . Polimiositis. Neuromiotonía adquirida. Miopatía aguda necrotizante.



**Figura 1.** Encefalitis límbica. Mujer de 59 años desde hace tres semanas con cambios en la personalidad, agresividad, pérdida de memoria a corto plazo. La imagen de resonancia magnética demuestra hiperintensidades mesiales temporales en T2 (A) y FLAIR (B); los anticuerpos anti-Hu fueron positivos. Fue diagnosticada con cáncer de mama tras estudios adecuados. Se encuentra recibiendo IgIV.

### Encefalitis límbica <sup>3, 17, 30-38</sup>

La encefalitis límbica (EL) se presenta de forma rápida, con cambios en el estado de ánimo y personalidad, que empeora en días a semanas. Como síntoma acompañante, es frecuente encontrar pérdida de la memoria reciente, con conservación relativa de la tardía. Los pacientes están agitados y confundidos, muestran alucinaciones y crisis generalizadas o parciales complejas. Se halla de manera aislada o como parte de EMP. El LCR al inicio es inflamatorio y la imagen por Resonancia Magnética, concretamente FLAIR y T2, demuestra hiperintensidades en hipocampos (Figura 1).

El diagnóstico diferencial incluye:<sup>20,28</sup>

- Encefalitis virales, principalmente por herpes simple.
- Encefalopatía límbica no paraneoplásica.<sup>39,40</sup> (Asociada a anticuerpos contra canales de potasio voltaje dependientes, anti-VGKC).
- Demencia.
- Encefalopatía de Hashimoto.
- Síndrome de Sjögren.
- Lupus eritematoso generalizado.
- Encefalopatía tóxica-metabólica.
- Sifilis.
- Vasculopatía autoinmune del SNC.
- EL asociada a anticuerpos anti-receptor de NMDA.<sup>41</sup>

Se requieren los siguientes criterios para su diagnóstico:<sup>17,28</sup>

- Inicio agudo-subagudo (días hasta 12 semanas), con crisis convulsivas.

- Pérdida de memoria reciente.
- Confusión y síntomas psiquiátricos sugestivos de afección del sistema límbico confirmado por histología o neurorradiología (RM, SPECT, PET).

### Degeneración cerebelosa subaguda<sup>3,17,30,42-44</sup>

Es el SxNP más fácil de reconocer, su primera descripción fue en 1919 (Croft 1965). Habitualmente se ha asociado a CCPP, tumores ginecológicos y linfomas; precede al diagnóstico de neoplasia ordinariamente. Los síntomas tienen inicio brusco, con mareo, náusea, vómito y usualmente diplopía; seguidas de ataxia en la marcha o apendicular, disartria y disfagia. La presencia de nistagmus –predominio ritmo vertical– con oscilopsia es común. Los pacientes afectados presentan deterioro continuo hasta llegar a una meseta, al llegar a ésta, usualmente se encuentran severamente discapacitados. Al inicio de la enfermedad el estudio de LCR puede demostrar pleocitosis y discreta hiperproteorraquia con IgG elevadas; en fases tardías el LCR se vuelve acelular. Los anticuerpos y neoplasias asociadas se resumen en la tabla 2.

El diagnóstico diferencial incluye:<sup>20,28</sup>

- Efectos por alcohol, deficiencia vitamínica (tiamina, vitamina E).
- Tóxicos (p.ej. anticonvulsivos).
- Cerebelitis infecciosa o postinfecciosa.
- Síndrome de Miller-Fisher.
- Ataxia asociada a anticuerpos contra GAD (ácido glutámico descarboxilasa).
- Enfermedad por priones.

**Tabla 2**  
**Anticuerpos encontrados y neoplasias asociadas en pacientes de acorde al**  
**Síndrome Neurológico Paraneoplásico (SxNP)<sup>2,14,20,22,30,31,42,45-58</sup>**

Anticuerpo	Neoplasia	Comentarios
<b>Degeneración Cerebelosa Paraneoplásica (DCP)</b>		
Anti-Yo	Ovario, mama	DCP severa subaguda
Anti-Hu	CCPP	Parte de EMP/NSP
Anti-Tr	Enfermedad de Hodgkin	Menos severa, puede remitir
Anti-P/Q VGCC	CCPP	Ausencia de REM
Anti-Ri	Mama	Opsoclonus, ataxia troncal
Anti-Ma1	Mama, colon	Afección de tallo
Anti-CRMP5 (CV2)	CCPP, timoma	Neuritis óptica, EMP
Anti-mGluR1	Enfermedad de Hodgkin	DCP
Anti-Zic4	CCPP	EMP/SMLE
Anti-PCA2	CCPP	EMP
Anti-ANNA-3	CCPP	EMP, neuropatía
Anti-CARP VIII	Melanoma	DCP
Anti-proteosoma	Ovario, mama	DCP
<b>Encefalitis Límbica (EL)</b>		
Anti-Hu	CCPP	Múltiples asociaciones
Anti-Ma-1	Varios	Asociados a encefalitis de tallo
Anti-Ma-2	Testículo	EL, puede responder a tratamiento
Anti-CRMP5 (CV2)	CCPP, timoma	EMP, DCP, corea, neuropatía, POIC, neuropatía
Anti-anfifisina	CCPP, mama	SPR, NSP
Anti-NMDA R	Teratomas ováricos	Mujeres jóvenes, puede responder a tratamiento
Anti-VGKC	Ninguno	Habitualmente no se encuentra neoplasia
<b>Neuronopatía Sensitiva (NS)</b>		
Anti-Hu	CCPP	Puede ser aislada o como parte de EMP
Anti-CV2 (CRMP-5)	CCPP, otros	Puede ser aislada o como parte de EMP
Anti-anfifisina	CCPP, mama	Puede ser aislada o como parte de EMP
<b>Opsoclonus-mioclonus</b>		
Anti-Ri	Mama, ginecológicos,	Es paraneoplásico en 40% de niños y 20% adultos
Neuroblastoma en niños		
Anti-Ma2 (Ta)	Testicular	Adultos
<b>Síndrome miasteniforme de Lambert-Eaton (SMLE)</b>		
Anti-VGCC	CCPP	Paraneoplásico en la mitad de los pacientes
<b>Síndrome de Persona Rígida (SPR)</b>		
Anti-GAD	Mama (raro)	Ataxia, mioclonías palatinas
Anti-anfifisina	CCPP, Ca mama	EMP, LE, NSP

**CCPP:** Cáncer de células pequeñas de pulmón. **EMP:** Encefalomielitis paraneoplásica. **NSP:** Neuronopatía sensitiva paraneoplásica. **POIC:** pseudos-obstrucción intestinal. **REM:** Reflejos de estiramiento muscular. **SMLE:** Síndrome miasteniforme de Lambert-Eaton.

- VIH.
- Enfermedad celíaca.

En pacientes con neoplasia conocida debe descartarse además: metástasis cerebelosas y toxicidad por quimioterapia (p.ej. antimetabolitos).

Los criterios para el diagnóstico de esta enfermedad son:<sup>17,28</sup> Inicio subagudo ( $\leq 12$  semanas) de síndrome pancerebeloso severo, sin evidencia por RM de atrofia cerebelosa. La discapacidad tiene que llevar a un Rankin  $\geq 3$  (los síntomas significativamente interfieren con el estilo de vida).

Cerca de 40% de los pacientes con DCP presentan síndrome Miasteniforme de Lambert-Eaton (SMLE)<sup>4,59-61</sup> con anticuerpos anti-VGCC P/Q positivos.

### Neuronopatía sensitiva<sup>3,17,27,30,62-66</sup>

La neuronopatía sensitiva (NS) es producida por daño a las neuronas ubicadas en el ganglio de la raíz dorsal, es también denominada ganglionopatía sensitiva. Típicamente afecta a pacientes con CCPP y anticuerpos anti-Hu; aproximadamente 60-80% de los

pacientes con SxNP asociado a anti-Hu presentan NS. Las neoplasias reportadas asociadas a NS son:

- CCPP.
- Tumores neuroendocrinos.
- Mama.
- Ovario.
- Sarcomas.
- Enfermedad de Hodgkin.

El inicio usualmente es agudo, los pacientes manifiestan pérdida sensitiva y parestesias, con inicio usualmente distal en las extremidades, pero puede iniciar en cualquier otra parte p.ej. tronco, abdomen. A la exploración física (EF) de los pacientes con NS, existe pérdida de todas las modalidades sensitivas, los reflejos de estiramiento muscular (REM) están abolidos y usualmente conservan capacidad motora, aunque en algunos casos puede verse afectada. En pocas semanas puede ocasionar ataxia e incapacidad tal, que limitan al paciente en su funcionalidad. El LCR puede ser negativo y carente de anticuerpos si la NS es aislada o pueden existir datos de inflamación y títulos elevados de anticuerpos en caso de que esté asociada con EMP.

- **Diagnóstico diferencial:**<sup>20,28,65,67,68</sup> Neuropatía tóxica por piridoxina o agentes de quimioterapia, la neuropatía por cisplatino puede producir pérdida de propiocepción conservando sensibilidad de fibras delgadas (temperatura, dolor), ataxia de Friederich, síndrome de Sjögren y otras enfermedades autoinmunes.
- **Criterios diagnósticos propuestos:**<sup>17,28</sup> Inicio subagudo con escala de Rankin  $\geq 3$  antes de las 12 primeras semanas de evolución, parestesias, dolor, asimetría marcada de los síntomas al inicio, afección de brazos, pérdida de propiocepción en áreas afectadas y estudios electrofisiológicos que demuestren afección marcada, aunque no exclusiva, de fibras sensitivas con ausencia de potenciales de acción nerviosa sensitivas (PANS) en al menos uno de los nervios estudiados. En caso de encontrar alteraciones motoras, se recomienda el término: neuronopatía sensitiva con afección motora.

### Síndrome miasteniforme de Lambert-Eaton<sup>3,20,30,69,70</sup>

El síndrome miasteniforme de Lambert-Eaton (SMLE), es el SxNP más común, de todos los pacien-

tes con SMLE 40-60% tienen cáncer, siendo CCPP el principal y 0-6% de los pacientes con CCPP tienen SMLE. Al inicio, los pacientes generalmente refieren fatiga y dolor muscular. La debilidad característicamente empieza, y es más prominente, en la musculatura proximal de las piernas; fluctúa, mejorando al inicio, pero deteriorándose a medida que continúa la actividad muscular. Puede existir compromiso del funcionamiento autonómico o de nervios craneales, especialmente manifestados por diplopía, disfagia y/o disartria. A la EF, la debilidad manifestada por el paciente suele ser mayor, que aquella encontrada por el explorador; pero tras una EF cautelosa, se notará debilidad en cinturas pélvica y escapular, REM disminuidos o ausentes y ocasionalmente reflejos pupilares lentos. Los estudios que deben solicitarse incluyen: velocidades de conducción nerviosa, estimulación repetitiva supramáxima con frecuencias altas<sup>71</sup> y anticuerpos. Todos los pacientes con SMLE reportados, tienen anticuerpos contra canales de calcio voltaje dependientes tipo P/Q (P/Q VGCC).

En breve, la fisiopatología del SMLE se debe a un defecto presináptico causado por anticuerpos contra P/Q VGCC; los P/Q VGCC sirven para facilitar la entrada de calcio y se libere acetilcolina (ACh) de su vesícula sináptica. Al ser estos canales bloqueados por los anticuerpos, existe una disminución en la entrada de este ión y en la liberación de ACh a la terminal sináptica.

- **Diagnóstico diferencial:**<sup>20,28,72</sup> *Miastenia gravis*, miopatía inducida por esteroides, miopatía inflamatoria, neuropatía periférica.

El tratamiento de la neoplasia asociada a SMLE generalmente mejora las manifestaciones clínicas. El manejo sintomático, se lleva a cabo con la administración de 3-4-diaminopiridina (facilitador presináptico de liberación de ACh), a una dosis de 10-20 mg cuatro veces al día.<sup>73</sup>

### ANTICUERPOS ONCONEURONALES

Los pacientes con SxNP pueden tener positivos estos anticuerpos de forma variable;<sup>3,74,75-77</sup> como pauta universal, su presencia no es patognomónica de los SxNP y su ausencia tampoco excluye el diagnóstico. Ante la ausencia de tumor detectable, sólo los anticuerpos onconeuronales (AcON) bien caracteri-

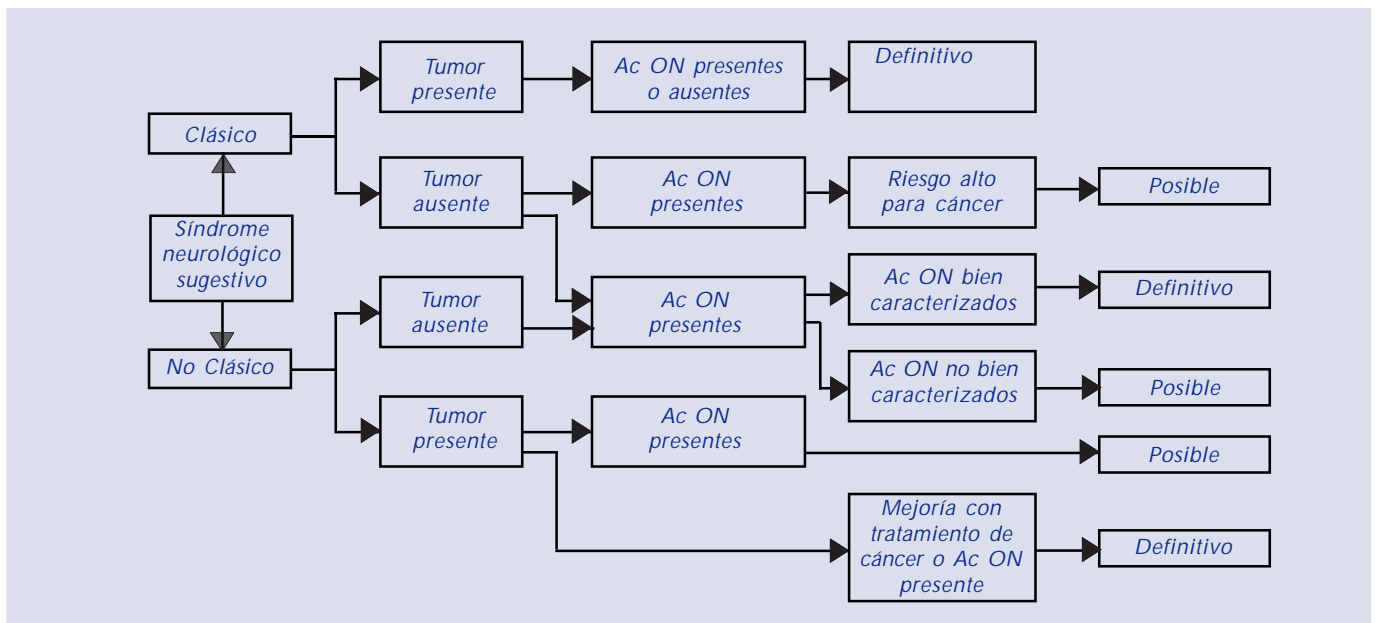
**Tabla 3**  
**Criterios diagnósticos para los síndromes neurológicos paraneoplásicos (SxNP)<sup>17,28,81</sup>**

**Síndrome Neurológico Paraneoplásico definitivo**

1. Un síndrome clásico y desarrollo de cáncer dentro de los 5 años de la enfermedad neurológica.
2. Un síndrome no clásico que resuelve o mejora significativamente después del tratamiento del cáncer sin incluir inmunoterapia que produzca remisión
3. Un síndrome no clásico con anticuerpos antionconeuronales (bien caracterizados o no) y cáncer que se desarrolla en los 5 años del diagnóstico de la enfermedad neurológica.
4. Un síndrome neurológico (clásico o no) con anticuerpos onconeuronales bien caracterizados (anti-Hu, Yo, CV2, Ri, Ma-2 o anfifisina) sin cáncer.

**Síndrome Neurológico Paraneoplásico posible**

1. Un síndrome clásico sin anticuerpos onconeuronales, sin cáncer, con alto riesgo de padecer neoplasia.
2. Un síndrome neurológico (clásico o no) con anticuerpos onconeuronales parcialmente caracterizados sin cáncer.
3. Un síndrome no clásico, sin anticuerpos onconeuronales, presencia de cáncer en los 2 años del diagnóstico.



**Figura 2.** Flujograma para el diagnóstico definitivo o posible de un síndrome neurológico paraneoplásico (SxNP).<sup>17</sup>

zados<sup>17,28,78</sup> (Anti-Hu, Yo, CV2, Ri, Ma2, anfifisina) deben emplearse para clasificar la enfermedad como SxNP definitiva. Los criterios diagnósticos de SxNP y el flujograma para llegar a ellos se describen en la tabla 3 y la figura 2, respectivamente.

Las pruebas para detección de AcON son difíciles de acceder,<sup>79</sup> ya que escasos laboratorios los efectúan y tardan entre 2-5 semanas en reportar resultados. Si se detecta como positivo alguno de estos anticuerpos por inmunohistoquímica, debe ser siempre confirmado por Western blot.<sup>50,80</sup>

Cada día aparecen nuevos AcON en la literatura,<sup>19,76,81-83</sup> en la tabla 4 se describen los más importantes, bien caracterizados, asociados con mayor frecuencia a SxNP y neoplasia.<sup>84-97</sup>

Los anticuerpos onconeuronales, que no necesariamente están ligados a neoplasia (pueden presentarse en pacientes sin cáncer) incluyen:

- **Anti-VGCC:**<sup>98</sup> Dirigidos contra canales de calcio voltaje dependientes; asociados a SMLE y DCP.
- **Anti-GAD:** Dirigidos contra el ácido glutámico descarboxilasa, asociados a síndrome de persona rígida, DCP, EL.
- **Anti-VGKC:**<sup>15,99-104</sup> Dirigidos contra canales de potasio voltaje dependientes, asociados a neuromiotonía (síndrome de Isaacs), EL, síndrome de Morvan.
- **Anti-ACh R:** Dirigidos contra subunidades de los receptores nicotínicos de Acetilcolina (ACh); aso-



**Tabla 4**  
**Anticuerpos onconeuronales principales: Nombres, reactividad neuronal, síndrome neurológico paraneoplásico (SxNP) y neoplasia asociadas.**<sup>2,3,17,20,22,27,30,31,42,45-47,51,81,84-97</sup>

Anticuerpo	Reactividad neuronal	SxNP	Neoplasias asociadas
<b>Anticuerpos bien caracterizados</b>			
Anti-Hu (ANNA-1)	Núcleo > citoplasma.	EMP, NSP, DCP, POIC, Disfunción autonómica, EL.	CCPP, neuroblastoma, próstata.
Anti-Yo (PCA-1)	Citoplasma, células de Purkinje.	DCP	Ovario, mama, pulmón.
Anti-Ri (ANNA-2)	Núcleo > citoplasma.	Encefalitis del tallo, Ataxia/opsoclonus.	Mama, ginecológicos, pulmón, vejiga.
Anti-CRMP5 (anti-CV2)	Citoplasma oligodendrocitos, neuronas.	EMP, DCP, corea, Neuropatía sensitiva, POIC, neuropatía mixta, EL, uveítis.	CCPP, timoma.
Anti-anfifisina	Terminales presinápticas.	SPR, NSP, EMP.	Mama, CCPP.
Anti-Ma2 (Ta)	Neuronas	EL, DCP, encefalitis del tallo	Testicular, pulmón.
Anti-recoverina	Fotorreceptor, células ganglionares.	RAC	CCPP, mama.
<b>Anticuerpos parcialmente caracterizados</b>			
Anti-Tr (PCA-Tr)	Citoplasma, Células de Purkinje.	DCP	Enfermedad de Hodgkin.
ANNA-3	Núcleo, células de Purkinje.	NSP, EMP	Pulmón
PCA-2	Citoplasma Purkinje, otras neuronas.	EMP, DCP, SMLE	CCPP
Anti-Zic4	Núcleo células cerebelosas.	DCP	CCPP
Anti-mGluR1	Células de Purkinje, neuronas olfatorias, hipocampo.	DCP	Enfermedad de Hodgkin.

**CCPP:** Carcinoma células pequeñas de pulmón. **DCP:** Degeneración cerebelosa paraneoplásica. **EL:** Encefalitis límbica. **EMP:** Encefalomiелitis paraneoplásica. **NSP:** Neuronopatía paraneoplásica sensitiva. **POIC:** Pseudos-obstrucción intestinal crónica. **RAC:** Retinopatía asociada a cáncer. **SMLE:** Síndrome miasteniforme de Lambert-Eaton. **SPR:** Síndrome de persona rígida.

ciados a *Miastenia gravis* (MG) y algunas neuropatías. En una serie mexicana de 253 pacientes con MG, 30 presentaron timoma (MGT), 93% de los pacientes con MGT tenían anticuerpos anti-ACh R positivos; 16% de los pacientes con MG y anticuerpos positivos presentaron timoma (información del autor).

- **Anti-Ma1:**<sup>105</sup> Dirigidos contra proteínas neuronales. Asociado a encefalitis del tallo, DCP.

## ABORDAJE

En aquellos pacientes con sospecha de SxNP se recomienda realizar:<sup>2,5,28</sup>

### 1. Pacientes con neoplasia conocida:

- Buscar metástasis (RM, citología de LCR).

- Descartar causa no metastásica (infecciones, vascular, nutricionales, metabólica, por tratamiento de neoplasia).
- Estudio de LCR especialmente citológico e inmunoglobulinas.
- Buscar anticuerpos séricos y en LCR.

### 2. Pacientes sin neoplasia conocida:

- Buscar neoplasia de acorde a edad, género, factores de riesgo y manifestaciones clínicas (TAC, PET-CT,<sup>106-112</sup> mastografía, marcadores tumorales p.ej. antígeno carcinoembrionario, CA 125, CA 19-9, etc).
- Estudio de LCR con citología, inmunoglobulinas, bandas oligoclonales.
- Determinar anticuerpos séricos y en LCR.
- Seguimiento y mantener alta sospecha si b y c son positivos.

## REFERENCIAS

1. Secretaría de Salud. Dirección General de Epidemiología. Compendio de Cáncer 2000. Mortalidad/Morbilidad. Registro Histopatológico de Neoplasias Malignas 2000.
2. Dalmau J, Rosenfeld M. Paraneoplastic neurologic syndromes in Abelloff: Abelloff's Clinical Oncology. 4<sup>th</sup> Ed. Chap. 51. 2008, p. 993-1006.
3. Darnell RB, Posner JB. Paraneoplastic Syndromes Involving The Nervous System. *N Engl J Med* 2003; 16: 1543-54.
4. Damek DM. Cerebral Edema Altered Mental Status, Seizures, Acute Stroke, Leptomeningeal Metastases and Paraneoplastic Syndrome *Emerg Med Clin N Am* 2009; 27: 209-29.
5. Rees JH. Paraneoplastic Syndromes: When to suspect, how to confirm, and how to manage. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004; 75(Suppl. II): ii43-ii50.
6. Elrington GM, Murray NMF, 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: 764-7.
7. Minisini AM, Pauletto G, Bergonzi P, Fasola G. Paraneoplastic neurological syndromes and breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2007; 105: 133-8.
8. Albert ML, Darnell R. Paraneoplastic Neurological Degenerations: Keys to Tumor Immunity. *Nat Rev Cancer* 2004; 4: 36-44.
9. 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: 9-17.
10. Dalmau J, Gultekin HS, Posner JB. Paraneoplastic neurologic syndromes: pathogenesis and physiopathology. *Brain Pathol* 1999; 9: 275-84.
11. Darnell RB. Paraneoplastic Neurologic Disorders. *Arch Neurol* 2004; 61: 30-2.
12. Darnell RB. Onconeural antigens and the paraneoplastic neurologic disorders: At the intersection of cancer, immunity, and the brain. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996; 93: 4529-36.
13. Kaufman HL, Wolchok JD. Is Tumor Immunity the Same Thing As Autoimmunity? Implications for Cancer Immunotherapy. *J Clin Oncol* 2006; 24(15): 2230-2.
14. Pranzatelli MR. Paraneoplastic Syndromes: An Unsolved Murder. *Semin Pediatr Neurol* 2000; 7(2): 118-30.
15. Tan KM, Lennon VA, Klein CJ, et al. Clinical spectrum of voltage-gated potassium channel autoimmunity. *Neurology* 2008; 70:1883-90.
16. Sutton I, Winer JB. The immunopathogenesis of paraneoplastic neurological syndromes. *Clin Sci* 2002; 102: 475-86.
17. Graus F, Delaterre JY, Antoine JC, et al. Recommended diagnostic criteria for paraneoplastic neurological syndromes *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004; 75: 1135-40.
18. Nath U, Grant R. Neurological Paraneoplastic Syndromes. *J Clin Pathol* 1997; 50: 975-80.
19. Sutton I. Paraneoplastic Neurological syndromes. *Curr Opin Neurol* 2002; 15: 685-90.
20. Voltz R. Paraneoplastic Neurological syndromes: an update on diagnosis, pathogenesis, and therapy. *Lancet Neurol* 2002; 1: 294-305.
21. Plotkin SR, Wen PY. Neurologic Complications of cancer therapy. *Neurol Clin N Am* 2003; 21: 279-318.
22. Dalmau J, Rosenfeld M. Paraneoplastic syndromes of The CNS. *Lancet Neurol* 2008; 7: 327-40.
23. Rudnicki SA, Dalmau J. Paraneoplastic syndromes of the spinal cord, nerve and muscle. *Muscle Nerve* 2000; 23: 1800-18.
24. Stübgen P. Neuromuscular disorders in systemic malignancy and it's treatment. *Muscle Nerve* 1995; 18: 636-48.
25. Tormoehlen LM, Pascuzzi RM. Thymoma, myasthenia gravis, and other paraneoplastic syndromes. *Hematol Oncol Clin N Am* 2008; 22: 509-26.
26. Vernino S. Paraneoplastic disorders affecting the neuromuscular junction or anterior horn cell. *Continuum Lifelong Learning Neurol* 2009; 15(1): 132-46.
27. Dalmau J, Graus F, Rosenblum MK, Posner JB. Anti-Hu associated paraneoplastic encephalomyelitis/sensory neuronopathy. *Medicine* 1992; 71(2): 59-72.
28. Bataller L, Dalmau J. Paraneoplastic disorders of the central nervous system: update on diagnostic criteria and treatment. *Semin Neurol* 2004; 24(4): 461-71.
29. Graus F, Keime-Guilbert F, Reñe R, et al. Anti-Hu- associated paraneoplastic encephalomyelitis: analysis of 200 patients. *Brain* 2001; 124: 1138-48.
30. Honnorat J, Cartalat-Carel S. Advances in paraneoplastic neurological syndromes. *Curr Opin Oncol* 2004; 16: 614-20.
31. Alamowitch, Graus F, Uchuya M., Reñe R, et al. Limbic Encephalitis and Small Cell Lung Cancer. *Brain* 1997; 120: 923-8.
32. Dalmau J, Bataller L. Clinical and Immunological Diversity of Limbic Encephalitis: A Model for Paraneoplastic Neurologic Disorders. *Hematol Oncol Clin N Am* 2006; 20: 1319-35.
33. Farrugia ME, Conway R, Simpson DJ, Kurian KM. Paraneoplastic Limbic Encephalitis. *Clin Neurol Neurosurg* 2005; 107: 128-31.
34. Honnorat J. Autoimmune limbic encephalitis. *Lancet Neurol* 2010; 9: 24-5.
35. Gultekin SH, Rosenfeld MR, Voltz R, et al. Paraneoplastic limbic encephalitis: neurological symptoms, immunological findings and tumour association in 50 patients. *Brain* 2000; 123: 1481-94.
36. Lawn ND, Westmoreland BF, Kiely MJ, et al. Clinical, Magnetic Resonance Imaging, and Electroencephalographic Findings in Paraneoplastic Limbic Encephalitis. *Mayo Clin Proc* 2003; 78: 1363-8.
37. Rosenfeld MR, Dalmau J. Paraneoplastic limbic encephalitis associated with small-cell lung cancer. *Community Oncology* 2007; 4(8): 491-4.
38. Samarasekera SR, Vincent A, Welch JL, et al. Course and outcome of acute limbic encephalitis with negative voltage-gated potassium channel antibodies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007; 78: 391-4.
39. Buckley C, Oger J, Clover L, et al. Potassium Channel Antibodies in Two Patients with Reversible Limbic Encephalitis. *Ann Neurol* 2001; 50: 73-8.
40. Vincent A, Buckley C, Schott JM, et al. Potassium channel antibody-associated encephalopathy: a potentially immunotherapy-responsive form of limbic encephalitis. *Brain* 2004; 127(3): 701-12.
41. Dalmau J, Gleichman AJ, Hughes EG, et al. Anti-NMDA-receptor encephalitis: case series and analysis of the effects of antibodies. *Lancet Neurol* 2008; 7: 1091-8.
42. Furneaux HM, Rosenblum MK, Dalmau J, et al. Selective Expression of Purkinje-Cell antigens in tumor tissue from patients with paraneoplastic cerebellar degeneration. *N Engl J Med* 1990; 322: 1844-51.
43. Rojas I, Graus F, Keime-Guilbert F, et al. Long-term Clinical outcome of paraneoplastic cerebellar degeneration and anti-Yo antibodies. *Neurology* 2000; 55: 713-15.
44. Shams-Elili S, Grefkens J, Leeuw B, et al. Paraneoplastic cerebellar degeneration associated with antineuronal antibodies: analysis of 50 patients. *Brain* 2003; 126:1409-18.
45. Anderson NE, Rosenblum MK, Graus F, et al. Autoantibodies in paraneoplastic syndromes associated with small-cell lung cancer. *Neurology* 1988; 38:1391-8.
46. Antoine JC, Absi L. PhD, Honnorat J.MD, et al. Antiampiphysin Antibodies Are Associated With Various Paraneoplastic Neurological Syndromes and Tumors. *Arch Neurol* 1999; 56: 172-7.
47. Antoine JC, Honnorat J, Camdessanché JP, et al. Paraneoplastic Anti-CV2 Antibodies react with peripheral nerve and are associated with a mixed axonal and demyelinating peripheral neuropathy. *Ann Neurol* 2001; 49(2): 214-21.
48. Bataller L, Graus F, Saiz A, et al. Clinical outcome in adult onset idiopathic or paraneoplastic opsoclonus-myoclonus. *Brain* 2001; 124: 437-43.
49. Dalmau J, Graus F, Villarejo A, et al. Clinical analysis of anti-Ma2-associated encephalitis. *Brain* 2004; 127:1831-44.
50. Dalmau J, Furneaux HM, Gralla RJ, et al. 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: 544-52.
51. De Camilli P, Thomas A, Cofield R, Folli F, 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: 2219-23.



52. Dropcho EJ. Remote neurologic manifestations of cancer. *Neurologic Clinics* 2002; 20(1): 85-122.
53. Espay AJ, Chen R. Rigidity and spasms from autoimmune encephalomyelopathies: Stiff-person syndrome. *Muscle Nerve* 2006; 34: 677-90
54. Heinemann S, Zabel P, Hauber HP. Paraneoplastic syndromes in lung cancer. *Cancer Therapy* 2008; 6: 687-98.
55. Kleopa KA, Teener JW, Cherer SS, et al. Chronic multiple paraneoplastic syndromes. *Muscle Nerve* 2000; 23: 1767-72.
56. Kim H, Lim Y, Kim K. Anti-Ri-Associated paraneoplastic syndrome in a man with breast cancer showing a reversible pontine lesion on MRI. *J Clin Neurol* 2009; 5: 151-2.
57. Mitchell WG, Davalos-González Y, Brumm VL, et al. Opsoclonus-Ataxia caused by childhood neuroblastoma. *Pediatrics* 2002; 109: 86-98
58. Wildhaber B, Niggli F, Bergsträsser, et al. Paraneoplastic syndromes in ganglioneuroblastoma. *Eur J Pediatr* 2003; 162: 511-13.
59. Graus F, Lang B, Pozo-Rosich P, et al. P/Q Type calcium-channel antibodies in paraneoplastic cerebellar degeneration with lung cancer. *Neurology* 2002; 59: 764-6.
60. Leonovitz BM, Gordon EA, Wass T. Paraneoplastic syndromes associated with lung cancer. *Anesth Analg* 2001; 93: 1557-9.
61. Mason WP, Graus F, Lang B, et al. Small Cell lung cancer, paraneoplastic cerebellar degeneration and the Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *Brain* 1997; 120: 1279-300.
62. Antoine JC, Mosnier JF, Absi L, et al. Carcinoma associated paraneoplastic peripheral neuropathies in patients with and without anti-onconeural antibodies *J Neurol Neurosurg Psych* 1999; 67: 7-14.
63. Antoine JC, Camdessanché JP. Peripheral nervous system involvement in patients with cancer. *Lancet Neurol* 2007; 6: 75-86.
64. Graus F, Bonaventura I, Uchuya M, et al. Indolent anti-HU- associated paraneoplastic sensory neuropathy. *Neurology* 1994; 44: 2258-61.
65. Kuntzer T, Antoine JC, Steck AJ. Clinical features and pathophysiological basis of sensory neuronopathies. *Muscle Nerve* 2004; 30: 255-68.
66. Graus F, Cordon-Cardo C, Posner JB. Neuronal antinuclear antibody in sensory neuronopathy from lung cancer. *Neurology* 1985; 35: 538-43.
67. Oh SJ, Gürtekin Y, Dropcho EJ, et al. Anti-Hu antibody neuropathy: a clinical, electrophysiological and pathological study. *Clin Neurophys* 2005; 116: 28-34.
68. Oh SJ, Slaughter R, Harrell L. Paraneoplastic vasculitic neuropathy: a treatable neuropathy. *Muscle Nerve* 1991; 14: 152-6.
69. O'Neil, Murray NMF, Newsom-Davis J. The Lambert-Eaton myasthenic syndrome: A Review of 50 cases. *Brain* 1988; 111: 577-96.
70. Wirtz PW, Smallegange TM, Wintzen AR, Verschuuren JJ. Differences in clinical features between the Lambert-Eaton myasthenic syndrome with and without cancer: an analysis of 227 published cases *Clin Neurol Neurosurg* 2002; 104: 359-63.
71. Chaudhry V, Watson DF, Bird SJ, Cornblath DR. Stimulated single-fiber electromyography in Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *Muscle Nerve* 1991; 14: 1227-30.
72. Wirtz PW, Sotodeh M, Nijhuis M, et al. Difference in distribution of muscle weakness between myasthenia gravis and the Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002; 73: 766-8.
73. Newsom-Davis J. Therapy in myasthenia gravis and Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *Semin Neurol* 2003; 23(2): 191-8.
74. Karim AR, Hughes RG, Winer JB, et al. Paraneoplastic neurological antibodies a laboratory experience. *Ann NY Acad Sci* 2005; 1050: 274-85.
75. Lennon VA. Paraneoplastic autoantibodies: the case of a descriptive generic nomenclature. *Neurology* 1994; 44: 2236-40.
76. Vincent A. Antibodies associated with paraneoplastic neurological disorders. *Neurol Sci* 2005; 26: S3-S4.
77. Voltz R. Can Antibodies in Serum Predict the Presence of Microscopic Tumors? *Neurology* 2007; 68: 887-8.
78. Pittock SJ, Kryzer TJ, Lennon VA. Paraneoplastic antibodies coexist and predict cancer, not neurological syndrome. *Annals of Neurology* 2004; 56(5): 715-19.
79. Willison HJ, Ang W, Gilhus NE, et al. EFNS Task Force Report: a questionnaire-based survey on the service provision and quality assurance for determination of diagnostic autoantibody tests in European neuroimmunology centers. *Eur J Neurology* 2000; 7: 625-8.
80. Moll JWB, Antoine JC, Brashear HR, et al. Guidelines on the detection of paraneoplastic anti-neural-specific antibodies. *Neurology* 1995; 45:1937-41.
81. Bataller L, Dalmau J. Paraneoplastic neurologic syndromes: approaches to diagnosis and treatment. *Semin Neurol* 2003; 23(2): 215-24.
82. Lang B, Dale RC, Vincent A. New autoantibody mediated disorders of the central nervous system. *Curr Opin Neurol* 2003; 16: 351-7.
83. Sabater L, Titulaer M, Saiz A, et al. SOX1 antibodies are markers of paraneoplastic Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *Neurology* 2008; 70: 924-8.
84. Bataller L, Dalmau J. Paraneoplastic Neurologic Syndromes. *Neurol Clin N Am* 2003; 21: 221-47.
85. Camdessanché JP, Antoine JC, Honnorat J, et al. Paraneoplastic peripheral neuropathy associated with anti-Hu antibodies. *Brain* 2002; 125: 166-75.
86. Dalmau J, Posner JB. Neurologic paraneoplastic antibodies (anti-Yo; anti-HU; anti-Ri) *Neurology* 1994; 44: 2241-46.
87. Floyd S, Butler MH, Cremona O, et al. Expression of amphiphysin I, an autoantigen of paraneoplastic neurological syndromes in breast cancer. *Molecular Medicine* 1998; 4:29-39
88. Luque FA, Furneaux HM, Ferziger R, et al. Anti-Ri: an antibody associated with paraneoplastic opsoclonus and breast cancer. *Ann Neurol* 1991; 29: 241-51.
89. Lucchinetti CF, Kimmel DW, Lennon VA. Paraneoplastic and oncologic profiles of patients seropositive for type 1 antineuronal nuclear autoantibodies. *Neurology* 1998; 50: 652-7.
90. Pittock SJ, Lucchinetti CF, Parrisi JE, et al. Amphiphysin Autoimmunity: Paraneoplastic Accompaniments. *Ann Neurol* 2005; 58: 96-107.
91. Senties-Madrid H, Vega-Boada F. Paraneoplastic syndromes associated with Anti-HU antibodies. *IMAJ* 2001; 3: 94-103.
92. Samonelli M, Banna GL, Santoro A. Thymoma associated with myasthenia and autonomic anti-Hu paraneoplastic neuropathy. *Tumori* 2009; 95: 243-7.
93. Thirkill CE, Tait RC, Tyler NK, et al. The cancer-associated retinopathy antigen is a recoverin-like protein. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1992; 33: 2768-72.
94. Vickers SM, Niederhuber E. Hodgkin's disease associated with neurologic paraneoplastic syndrome. *Southern Med J* 1997; 90(8): 839-44.
95. Virani S, Tan M, Abraham J. Transverse myelitis: amphiphysin autoimmunity paraneoplastic syndrome in a woman with breast cancer. *Clin Advan Hematol Oncol* 2009; 7(3): 180-82.
96. Waragai M, Chiba A, Uchibori A, et al. Anti-Ma2 associated paraneoplastic neurological syndrome presenting as encephalitis and progressive muscular atrophy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006; 77: 111-13.
97. Yu Z, Kryzer TJ, Griesmann GE, et al. CRMP-5 neuronal autoantibody: marker of lung cancer and thymoma-related autoimmunity. *Ann Neurol* 2001; 49:146-54.
98. Voltz R, Carpentier AF, Rosenfeld MR, et al. P/Q-type voltage-gated calcium channel antibodies in paraneoplastic disorders of the central nervous system. *Muscle & Nerve* 1999; 22: 119-22.
99. Hart IK, Madison P, Newsom-Davis J, et al. Phenotypic variants of autoimmune peripheral nerve hyperexcitability. *Brain* 2002; 125: 1887-95.
100. Hayat GR, Kulkantrakorn K, Campbell WW, Guilliani MJ. Neuromyotonia: autoimmune pathogenesis and response to immune modulating therapy. *J Neurol Sci* 2000; 181: 38-43.
101. Liguori R, Vincent A, Clover L, et al. Morvan's syndrome: peripheral and central nervous system and cardiac involvement with antibodies to voltage-gated potassium channels. *Brain* 2001; 124: 2417-26.
102. Newsom-Davis J, Mills KR. Immunological associations of acquired neuromyotonia (Isaac's syndrome): report of five cases and literature review. *Brain* 1993; 116: 453-69.

103. Shillito P, Molenaar PC, Vincent A, et al. Acquired neuromyotonia: evidence for autoantibodies directed against K<sup>+</sup> channels of peripheral nerves. *Ann Neurol* 1995; 38: 714-22.
104. Spinazzi M, Argentiero V, Zuliani L, et al. Immunotherapy-reversed compulsive monoaminergic, circadian rhythm disorder in Morvan syndrome. *Neurology* 2008; 71: 2008-10.
105. Rosenfeld MR, Eichen JG, Wade DF, et al. Molecular and clinical diversity in paraneoplastic immunity to Ma proteins. *Ann Neurol* 2001; 50: 339-48.
106. Antoine JC, Cinotti L, Tilikete C, et al. [<sup>18</sup>F] Fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the diagnosis of cancer in patients with paraneoplastic neurological syndrome and Anti-HU Antibodies. *Ann Neurol* 2000; 48: 105-8.
107. Hadjivassiliou M, Alder SJ, Van Beek EJR, et al. PET scan in clinically suspected paraneoplastic neurological syndromes: a 6 year prospective study in a regional neuroscience unit. *Acta Neurol Scand* 2009; 119: 186-93.
108. Linke R, Schroeder M, Helmberg T, et al. Antibody-positive paraneoplastic neurologic syndromes. *Neurology* 2004; 63: 282-6.
109. McKeon A, Apiwattanakul M, Lanchance DH, et al. Positron emission tomography-computed tomography in paraneoplastic neurologic disorders. *Arch Neurol* 2010; 67(3): 322-9.
110. Patel RR, Subramaniam RM, Mandrekar JN, et al. Occult malignancy in patients with suspected paraneoplastic neurologic syndromes: value of positron emission tomography in diagnosis. *Mayo Clin Proc* 2008; 83(8): 917-22.
111. Rees JH, Hain SF, Johnson MR, et al. The role of [<sup>18</sup>F] fluoro-2 deoxyglucose-PET scanning in the diagnosis of paraneoplastic neurological disorders.
112. Younes-Mhenni S, Janier MF, Cinotti L, et al. FDG-PET improves tumor detection in patients with paraneoplastic neurological syndromes. *Brain* 2004; 127: 2331-8.



**Correspondencia:** Dr. Bernardo Cacho Díaz

Instituto Nacional de Cancerología.

Av. San Fernando No. 22

Col. Sección XVI.

C.P. 14080. México, DF.

Correo electrónico: [ernardocacho@doctor.com](mailto:ernardocacho@doctor.com)