

# Síndromes paraneoplásicos neurológicos

Mariana Chávez Mac Gregor,\* Francisco J Ochoa Carrillo,\* Adolfo Fuentes Albuero\*

## RESUMEN

Los síndromes paraneoplásicos neurológicos son un grupo de entidades causadas por los efectos a distancia de un tumor, y dado que pueden afectar cualquier porción del sistema nervioso, se presentan como cuadros neurológicos. Estas entidades son condiciones poco frecuentes causadas por respuestas inmunes contra antígenos tumorales que tienen una reacción cruzada con antígenos neuronales. En esta revisión se estudian los mecanismos propuestos para explicar su etiopatogenia, haciendo hincapié en la reacción autoinmune hacia antígenos onconeurales. En esta revisión se analizan las manifestaciones clínicas de los síndromes paraneoplásicos neurológicos, las neoplasias a las que se asocian así como la importancia de establecer un diagnóstico; tratamos de recalcar el valor de estudio de los mismos, pues pueden ser la primera manifestación de malignidad.

**Palabras clave:** Síndrome paraneoplásico neurológico, antígenos onconeurales, cáncer, autoinmunidad, neoplasia oculta.

## INTRODUCCIÓN

El término de *síndrome paraneoplásico* se refiere a la capacidad de ciertos tumores de producir diversos signos y síntomas a distancia del tumor primario o de sus metástasis; es decir, son alteraciones de diversos tipos que tienen su origen directo o indirecto en ciertos productos tumorales y no estrictamente en la invasión tumoral.<sup>1</sup>

El primer reporte de un síndrome paraneoplásico fue hecho por Trousseau en 1825, al describir un aumento en la incidencia de trombosis venosa en pacientes con cáncer,<sup>2</sup> actualmente los síndromes paraneoplásicos son objeto de gran cantidad de estudios, no sólo porque se ha demostrado que en la mayoría de ellos existe una relación entre un tumor específico y un marcador particular, sino porque éstos se encuentran presentes en el 15% de los pacientes con cáncer al hacer el diagnóstico, y porque más del 70% de ellos presentan alguno de estos síndromes durante el desarrollo de la enfermedad. Los criterios para determinar si estos síndromes se asocian a una malignidad están bien establecidos:<sup>3</sup>

## ABSTRACT

*Paraneoplastic syndromes can affect virtually any portion of the nervous system. They are a group of disturbances associated with malignant neoplasms, but not directly related to invasion by the primary tumor or its metastases. Paraneoplastic neurological disorders are rare conditions caused by immune responses against tumor antigens that cross-react with neuronal antigens. For the clinician it is often difficult to arrive at a reliable diagnosis of the neurologic syndrome and to detect the underlying tumor. In this review, the mechanisms proposed to explain the pathogenesis of these disorders and their clinical manifestations are discussed.*

**Key words:** Neurologic paraneoplastic syndromes, onconeural antigens, cancer, autoimmunity, underlying malignancy.

1. Asociación del síndrome con la presencia del tumor
2. Identificación de cantidades circulantes excesivas de cierto factor, que declinan con la remoción del tumor.
3. Identificación de concentraciones excesivas de dicho factor en las células tumorales.
4. Presencia de un gradiente arterio-venoso de las concentraciones del factor en torno al lecho vascular del tumor.
5. Producción del factor por las células tumorales *in vitro*.
6. Identificación de ARNm en las células tumorales específico para la síntesis de dicho factor.

Dada la diversidad de manifestaciones que pueden tener estas entidades, y la gran cantidad de sistemas que pueden estar afectados, es importante realizar un buen diagnóstico diferencial descartando cualquier otra causa que pueda originar el cuadro<sup>4</sup> (*Cuadro I*).

El estudio, la detección y el estrecho seguimiento de los síndromes paraneoplásicos tienen una gran importancia clínica. Su trascendencia radica en que su manifestación tiene una alta frecuencia, y en que pueden ser el primer signo de malignidad -por tanto son de gran valor para establecer el diagnóstico de un cáncer-; así mismo, pueden ser el origen de una

\* Subdirección de Cirugía, Instituto Nacional de Cancerología México, D.F.

**Cuadro I.** Diagnósticos diferenciales de los síndromes paraneoplásicos.

1. Invasión directa del tumor o sus metástasis
2. Infección
3. Alteraciones hidroelectrolíticas
4. Alteraciones metabólicas
5. Alteraciones vasculares
6. Efectos del tratamiento
7. Sobreproducción por el órgano normal

grave sintomatología capaz de comprometer la calidad de vida y la supervivencia de los pacientes. De ahí que pensar en su control sea importante al elegir un tratamiento, además que tienen uso como marcadores de seguimiento de la actividad tumoral.<sup>4</sup>

Muchos de los aspectos fisiopatológicos de los síndromes paraneoplásicos se desconocen, pero en general son resultado de la interacción entre la triada formada por el tumor, el factor mediador y el (o los) órgano blanco y que por tanto son reflejo de la comunicación que existe entre las células tumorales y las del huésped.<sup>5</sup>

*Síndromes paraneoplásicos neurológicos*

Al hablar de síndromes paraneoplásicos neurológicos (SPN) nos referimos a un grupo de entidades causadas por los efectos a distancia de un tumor, cuyas manifestaciones son únicamente a nivel del sistema nervioso (SN), y que por lo tanto se presentan como cuadros neurológicos. Desde finales del siglo pasado se reportaron alteraciones neurológicas en pacientes con cáncer, pero el primer reporte que relacionó una neoplasia específica con un cuadro bien definido a nivel nervioso, y que marcó el inicio de un nuevo campo de investigación en neurología fue hecho por Denny-Brown en 1948<sup>6</sup> al describir la asociación existente entre una neuropatía sensorial y pacientes con cáncer de células pequeñas de pulmón (CCPP).

A partir de ese momento el estudio sobre los SPN ha ido en aumento, y actualmente importantes grupos enfocan sus líneas de investigación en su descripción y comprensión. Se han descrito gran cantidad de SPN, por lo que actualmente está bien establecido que éstos pueden afectar cualquier parte del sistema nervioso: el encéfalo y los nervios craneales en el caso de la degeneración cerebelar subaguda, el opsoclonía/mioclono, la encefalitis límbica y la retinopatía asociada a cáncer; la médula espinal en la mielopatía necrotizante, la enfermedad de la neurona motora superior y el síndrome de Stiff-man; los nervios periféricos en diversos tipos de neuropatías;

y la unión neuromuscular en el caso de la miastenia gravis o el síndrome de Lambert-Eaton.<sup>7</sup>

**EPIDEMIOLOGÍA**

Los SPN son un grupo de entidades raras y poco frecuentes, por ello tratar de establecer cifras resulta difícil, no sólo por la falta de registro, sino también por la gran cantidad de estos síndromes que se cree no son diagnosticados.<sup>4</sup> Pese a este subregistro se estima que el 1% de todos los pacientes con cáncer presentan manifestaciones a distancia a nivel nervioso,<sup>8</sup> siendo más frecuentes en neoplasias ginecológicas<sup>9</sup> y en CCPP.<sup>10</sup>

Diversos grupos han realizado importantes investigaciones en tratar de establecer la incidencia de los síndromes o entidades neurológicas que son de origen paraneoplásico, con el fin de conocer la probabilidad de encontrar un cáncer como causa de cierta alteración neurológica<sup>11</sup> (*Cuadro II*).

**ETIOLOGÍA**

Las causas y la patogenia de los SPN no están bien establecidas y han sido motivo no sólo de importantes investigaciones, sino también de interesantes polémicas.<sup>12</sup> El primero en sugerir una causa a las alteraciones neurológicas de origen desconocido fue Oppenheim en 1888, al proponer que ciertos tumores eran capaces de liberar sustancias neurotóxicas,<sup>13</sup> con el paso del tiempo se sugirieron causas infecciosas y competencia por sustratos esenciales.<sup>6</sup>

Actualmente la hipótesis más aceptada es la que establece que los SPN son causados por una alteración inmunológica que se origina cuando ciertos tumores expresan antígenos similares o idénticos a ciertas proteínas que normalmente son expresadas únicamente por neuronas y que por ello se han denominado antígenos onconeurales.<sup>14</sup> De esta manera, en ciertos casos -determinados de manera genética-<sup>15</sup>

**Cuadro II.** Incidencia de alteraciones neurológicas que son de origen paraneoplásico.<sup>8</sup>

Síndrome	Paraneoplásico (%)
Síndrome de Lambert-Eaton	60
Degeneración cerebelar subaguda	50
Neuropatía sensorial subaguda	20
Opsoclonía-Mioclono (niños)	50
Opsoclonía-Mioclono (adultos)	20
Neuropatía periférica sensorio-motora	10
Encefalomiélitis	10

se inicia una respuesta autoinmune en contra del tumor, en la que también se ataca a las neuronas que expresan ese tipo de antígenos.<sup>16</sup> Se ha establecido que esta teoría debe ser sustentada por ciertas evidencias:<sup>17,18</sup>

1. Los pacientes deben tener anticuerpos específicos o autorreactividad celular.
2. La neuropatología debe ser consistente con un proceso inmune o inflamatorio.
3. Las células tumorales en los pacientes afectados deben expresar los antígenos onconeurales.
4. Debe existir una respuesta inmune antitumoral demostrable.
5. El tratamiento inmunosupresivo debe ser efectivo.
6. Las características clínicas y neuropatológicas deben ser reproducibles en modelos experimentales.

Existen datos importantes que apoyan esta teoría, se han encontrado y caracterizado anticuerpos en el suero y líquido cefalorraquídeo (LCR) de pacientes con SPN dirigidos contra ciertos antígenos neuronales, que se relacionan con síndromes y cuadros neurológicos característicos (*Cuadro III*).<sup>14,15,19-21</sup>

Se ha demostrado que estos antígenos son expresados de novo en el tumor de los individuos afectados, y se ha descrito el depósito de dichos anticuerpos en ciertos grupos neuronales.<sup>22</sup> También se ha sugerido que estos anticuerpos son producidos por

clonas de células B activadas que tras cruzar la barrera hematoencefálica sintetizan dichos anticuerpos dentro del SNC.<sup>23</sup> Otra evidencia a favor de esta teoría es que, en general, los tumores asociados a SPN tienden a ser más pequeños y a crecer más lento que tumores similares no asociados a estos síndromes, debido a que en los últimos la respuesta inmune que el huésped tiene sobre el tumor no es tan agresiva ni tan efectiva.<sup>24</sup>

Sin embargo, el hecho de que los anticuerpos no sean específicos para alteraciones neurológicas -ya que se han encontrado en pacientes con cáncer y sin ningún SPN asociado- y que la reproducción de estos síndromes en modelos animales no se haya podido realizar, obligan a poner en duda, o al menos a cuestionar, la absoluta validez de esta teoría.<sup>19</sup> En estudios recientes se ha comprobado que la inmunización con ciertos antígenos onconeurales específicos limita el crecimiento tumoral,<sup>25</sup> pero no se han podido encontrar manifestaciones neurológicas tras la inmunización de diversos modelos.<sup>26</sup>

Existen importantes datos que han orillado a establecer que una respuesta autoinmune de tipo humoral es la piedra angular en la etiología de los SPN. Sin embargo, las investigaciones de algunos grupos debaten este hecho, ya que considerar que el amplio espectro de los SPN es causado únicamente por la acción de un grupo de anticuerpos es una simplificación de un problema mucho más complejo.<sup>12</sup> Recientes reportes

**Cuadro III.** Anticuerpos vs antígenos onconeurales asociados a SPN<sup>14,15,19-21</sup>

Anticuerpo	Principal CA-asociado	Síndrome	Antígeno	Antígeno onconeural
Anti-Hu (ANNA-1) (Tipo IIa)	CCPP*	Encefalomiелitis, neuropatía sensorial	Núcleos neuronales 35-40 kD	HuD, HuC, Hel-N1, HuR
Anti-Yo (PCA-1) (Tipo I) (APCA-1)	Ginecológicos, mama	Degeneración cerebelar	Citoplasma de células de Purkinje 34, 62 kD	CDR-34, CDR62-1, CDR62-2
Anti-Ri (ANNA-2) (Tipo IIb)	Ginecológicos, mama, CCPP, neuroblastoma	Ataxia cerebelar, Opsoclonía/mioclono	Núcleos neuronales 55, 80 kD	NOVA1, NOVA2
Anti-amifisina	Mama	Sx. Stiff-man, encefalomiелitis	Vesículas sinápticas, 128 kD	amifisina
Anti-VGCC**	CCPP	Sx. Lambert-Eaton	Canales dependientes de voltaje de Ca (presinápticos)	subunidad -1, 1
Anti-MysB	Varios	Disfunción cerebral y cerebelar	Núcleos y citoplasma neuronales 37, 40 kD	Ma1, Ma2
Anti-Ta	Testículo	Encefalitis límbica, disfunción cerebral	Núcleo y citoplasma neuronal, 40 kD	Ma2
Anti-CAR***	CCPP	Degeneración de fotorreceptores	Fotorreceptores (retina), 23 kD	Recoverina

\* CCPP = Cáncer de células pequeñas de pulmón; \*\* VGCC = Voltage-Gated Calcium Channels; \*\*\* CAR = Cancer associated Retinopathy.

**Cuadro IV.** Manejo de pacientes con sospecha de SPN sin diagnóstico de cáncer.<sup>8</sup>

1. Búsqueda de cáncer: tele de tórax, TAC, IRM, examen pélvico, mastografía, búsqueda de ganglios, marcadores tumorales
2. LCR: búsqueda de células, bandas oligoclonales, IgG, examen citológico
3. Detección en suero y LCR de anticuerpos vs antígenos onconeurales
4. Si 2 y 3 son positivos realizar búsqueda de cáncer cada 4-6 meses

**Cuadro V.** Manejo de pacientes con cáncer para diagnóstico de un SPN.

1. Búsqueda de metástasis: IRM, TAC, citología de LCR
2. Búsqueda de alteraciones no metastásicas (nutricionales, metabólicas, medicamentosas, tóxicas, hidroelectrolíticas)
3. Determinación en LCR de IgG y células
4. Determinación de anticuerpos vs antígenos onconeurales en suero y LCR

demuestran la existencia de infiltrados de células T en el tumor y en el SN de pacientes con SPN, además se ha encontrado que la mayoría de los tumores asociados a SPN expresan moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad (CMH) -que son necesarias para la presentación antigénica de las células T-. Lo anterior demuestra que una respuesta oligoclonal de tipo citotóxico mediada por células Th1\* juega un papel importante en la patogenia de estas entidades.<sup>27</sup>

Con base en estos datos y evidencias podemos reactivar una secuencia sobre algunos de los eventos que al parecer determinan la presencia de los SPN:<sup>28</sup>

1. La expresión tumoral de antígenos previamente producidos en células fetales pero secuestradas en el SNC del adulto, es capaz de desencadenar una respuesta autorreactiva de células T CD4+ que escaparon de una delección intratímica y migraron a la periferia. La expresión restringida de moléculas CMH en las células tumorales de pacientes que desarrollan un SPN, nos puede ayudar a explicar por qué solamente un porcentaje de pacientes con anticuerpos contra antígenos onconeurales desarrollan SPN.
2. Las células T CD4+ de tipo Th1 activadas son capaces de inducir un efecto citotóxico directo en células diana tumorales, lo cual explicaría que los pacientes con SPN cursen con tumores indolentes y menos agresivos que los pacientes que no desarrollan SPN.
3. Las células T específicas ya activadas son capaces de cruzar la barrera hematoencefálica, dando como resultado un flujo de células autorreacti-

vas al SN, que a su vez producen sustancias quimiotácticas capaces de activar macrófagos y que en conjunto podrían explicar parte del daño neuronal característico de los pacientes con SPN.

4. Además del paso de células T al SNC, se cree que células B previamente activadas cruzan la barrera hematoencefálica (la cual es más permeable tras la reacción inflamatoria causada por IL-2 e INF- $\gamma$ ) y sintetizan anticuerpos específicos contra antígenos onconeurales dentro del sistema nervioso, dando origen a una respuesta humoral que ataca ciertos grupos neuronales y que nos ayuda a entender el papel de los anticuerpos en los SPN.

Los mecanismos que dan origen a los SPN no son fenómenos aislados, por el contrario, todo parece indicar que se originan por un complicado proceso en el que la interrelación de factores tumorales e inmunológicos desencadenan gran cantidad de efectos celulares, en los que juegan un importante papel los mecanismos reguladores y contrarreguladores del organismo.

**DIAGNÓSTICO Y DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL**

Realizar el diagnóstico de un SPN es muy importante -lo que no significa que resulte fácil-, pues más del 60% de los pacientes con SPN presentan el cuadro neurológico antes de ser diagnosticados como portadores de una malignidad. Antes de afirmar el origen paraneoplásico de cierto cuadro es necesario descartar cualquier otra causa, y sobretodo pensar en la posibilidad de asociación maligna,<sup>4</sup> por ello podemos afirmar que el diagnóstico de un síndrome paraneoplásico se lleva a cabo por exclusión.

\* Hay que recordar que la respuesta Th1 se caracteriza por la secreción de IL-2 e INF- $\gamma$ , y que se asocia a diversos modelos destructivos órgano-específicos de carácter autoinmune.<sup>29</sup>

Tras la sospecha de un SPN se indica comenzar la búsqueda de un cáncer, para esto se deben realizar estudios de imagen altamente sensibles y detección en suero de marcadores tumorales de manera periódica (*Cuadro IV*). El diagnóstico se confirma de dos formas: tras el hallazgo del cáncer asociado (ya sea en vida o en estudios de autopsia) y encontrando niveles séricos o en LCR de anticuerpos contra antígenos onconeurales.<sup>29,30</sup>

En pacientes ya diagnosticados con cáncer y que presentan un cuadro neurológico, es indispensable antes de hacer el diagnóstico de un SPN descartar otras causas mucho más frecuentes como son metástasis, efectos medicamentosos, etc. (*Cuadro V*).

El diagnóstico de un SPN es sumamente difícil por diversas causas: dada su baja frecuencia no suele pensarse en ellos como causa de ciertas alteraciones neurológicas; el cuadro neurológico se presenta en promedio un año antes de encontrar el cáncer asociado; el seguimiento y monitorización de los pacientes durante largos periodos de tiempo para la búsqueda de cáncer, no siempre se realiza; y dado que los análisis inmunológicos para detectar niveles positivos de anticuerpos son costosos sólo se realizan en pocas instituciones.

### TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO

El tratamiento de los SPN no ha sido efectivo, se han utilizado inmunosupresores y plasmaféresis, mas no se ha demostrado que mejoren el cuadro neurológico. La excepción a esta afirmación es el síndrome de Lambert-Eaton, en el cual la plasmaféresis ha mejorado la calidad de vida de los pacientes, el opsoclonus-mioclonus que mejora en dos tercios de los niños afectados al tratarse con ACTH o corticoesteroides y casos aislados de degeneración cerebelar que han mejorado tras el uso de ciclofosfamida.<sup>30</sup>

En cuanto se detecta el cáncer asociado al SPN se indica el tratamiento de la neoplasia, ya sea quirúrgico, con radiación o quimioterapia. Se han reportado casos en los que el cuadro neurológico mejora tras el tratamiento del cáncer, pero en general el pronóstico de los pacientes con SPN no es favorable ya que usualmente al momento del diagnóstico la mayoría de ellos ha sufrido pérdida o daño neuronal irreversible.<sup>19</sup>

### MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los SPN que se han descrito son muy variados y por ello sus manifestaciones clínicas, la (o las) neoplasias a las que se asocian, así como los anticuerpos a los que se han relacionado son diferentes, por ello serán descritos y comentados de manera independiente.

### *Degeneración cerebelar paraneoplásica (DCP)*

Este síndrome se caracteriza por tener una aparición rápida y por presentar un cuadro en el que los principales datos clínicos son ataxia de las extremidades, incoordinación de la marcha, disartria y disfagia, usualmente acompañado de nistagmus, diplopia, vértigo, pérdida auditiva de tipo sensorial y alteraciones en los movimientos oculares. El cuadro generalmente progresa de manera rápida en semanas o meses al punto de causar una invalidez severa y de hacer incomprensible el lenguaje de estos pacientes.<sup>31</sup> Algunos casos de DCP se han asociado con la presencia de un síndrome miastiniforme de Lambert-Eaton en los que además de las manifestaciones ya descritas se presenta debilidad de las extremidades y ausencia de reflejos.<sup>32</sup> El LCR puede presentar pleocitosis e incremento en los niveles de proteínas, aunque también puede ser de características normales.<sup>33</sup>

El diagnóstico de esta entidad generalmente precede de la detección del cáncer de dos meses a tres años y se realiza al excluir otras causas, por tanto es importante distinguir esta entidad de alteraciones hemorrágicas o isquémicas, leucoencefalopatía multifocal progresiva, enfermedades demielinizantes, cerebelitis, enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, degeneración cerebelar alcohólica o hereditaria e infecciones.<sup>8</sup>

La DCP se presenta con mayor frecuencia en mujeres y se ha asociado en un tercio de los casos a CCP, así como a cáncer de mama, ovario, y enfermedad de Hodgkin.<sup>9,10,34,35</sup> El anticuerpo *vs* antígenos onconeurales más asociado es anti-Yo, que es un anticuerpo que se describió por vez primera en 1983<sup>20</sup> -aunque también se ha relacionado en menor medida con anti-Ri y anti-Tr-.<sup>36</sup> Las proteínas Yo son un grupo de péptidos que se expresan normalmente en el citoplasma de las células de Purkinje, por lo tanto el suero positivo a anti-Yo es reactivo a dicha estirpe celular, y reconoce antígenos de 62 y 34 kD (denominados CDR34 y CDR62\*\*). Se ha demostrado que la proteína de 62kD se une al gen *c-myc*, lo cual indicaría que la función de dicha proteína es la de inhibir la función del mismo.<sup>20</sup> Se sabe que el gen que codifica para CDR34 ha sido mapeado en el brazo largo del cromosoma X y se asocia a un dominio N-terminal rico en leucina relacionada a proteínas neuronales traductoras de señal.<sup>14,32</sup>

La característica patológica de este síndrome es una pérdida importante de células de Purkinje en la corteza cerebelar con lesiones frecuentemente asociadas a espacios perivasculares, así como adelgazamien-

\*\* CDR del inglés cerebellar degeneration-related.

to de las capas molecular y granular de la corteza con proliferación de astrocitos de Bergmann.<sup>8,31</sup> El tratamiento de la DCP no es efectivo, y poco se puede hacer para aliviar los síntomas cerebelosos, aunque como se mencionó anteriormente se han reportado casos de mejoría tras la administración de inmunosupresores o tras la escisión del tumor asociado.<sup>30</sup>

*Encefalomiелitis paraneoplásica (EP)/Neuropatía sensorial paraneoplásica (NSP)*

Esta entidad se refiere a un grupo de alteraciones que afectan distintos sitios del SN y que por tanto dan cuadros específicos de acuerdo a su localización, en el caso de la EP/NSP el diagnóstico precede la detección de la neoplasia alrededor de seis meses.<sup>31</sup>

El cuadro de la NSP se caracteriza por ser subagudo y severo, generalmente inicia con disestesias o parestesias ocasionalmente dolorosas en las extremidades distales. Después de varias semanas el cuadro progresa volviéndose bilateral, afectando las regiones proximales de las cuatro extremidades, tronco, y finalmente cara; aunque en algunas ocasiones afecta la mucosa oral y genital dando origen a un cuadro de ganglionitis y radiculitis.<sup>33</sup> La NSP se asocia a una disfunción autonómica caracterizada por constipación, hipotensión ortostática y arreflexia pupilar, los reflejos tendinosos se pierden pero la actividad motora se mantiene intacta, por lo que los potenciales de acción sensitivos no son detectables y los motores son normales. El diagnóstico diferencial se hace con la neuropatía por cis-platino, la idiopática y la asociada al síndrome de Sjögren.<sup>37</sup>

La NSP se ha relacionado con la presencia de anticuerpos anti-Hu, que atacan proteínas presentes en los núcleos neuronales que tienen un peso de 35 a 40kD. Los antígenos Hu son una familia de cuatro proteínas (HuD, HuC, Hel-NI, HuR) descritas por primera vez en 1965<sup>20</sup> y que se encargan de la regulación de la transcripción de otros genes encargados de la diferenciación y el mantenimiento neuronal, además de que por su similitud con la proteína ELAV\*\*\* se cree son marcadores del desarrollo del SN.<sup>14,20,38</sup>

La mayoría de los pacientes con este síndrome tienen un CCPP asociado, y los hallazgos patológicos se limitan a los ganglios del asta dorsal con degeneración secundaria de las columnas posteriores; tras el tratamiento inmunosupresivo no se ha encontrado mejoría

del cuadro neurológico, y los pacientes fallecen varios meses después del inicio de los síntomas.<sup>8,33</sup>

La EP puede dar cuadros muy variados que afectan no sólo al encéfalo, sino también al cerebelo (originando un cuadro similar a la DCP), y a la médula espinal dando un cuadro de miелitis. Uno de los cuadros mejor caracterizados es la encefalitis límbica, cuyos síntomas característicos son la disfunción cognitiva con estados de confusión, depresión, agitación, ansiedad, pérdida de memoria y demencia principalmente, aunque ciertos pacientes pueden presentar convulsiones, vértigo, nistagmus, náusea y alucinaciones olfatorias, auditivas y visuales.<sup>39</sup> El diagnóstico diferencial debe hacerse con cuadros psiquiátricos, estados demenciales y epilepsia.

El electroencefalograma revela afección de uno o de ambos lóbulos temporales, con imágenes atróficas en la resonancia magnética; los hallazgos patológicos muestran una pérdida neuronal que se acompaña de proliferación de las células de la microglia, áreas de necrosis, infiltrados inflamatorios perivasculares y alteraciones en estructuras límbicas como el asta de Ammon y la amígdala.<sup>40,41</sup> Aunque la encefalitis límbica se ha asociado a CCPP y a la presencia de anticuerpos anti-Hu, recientes estudios han descrito una fuerte relación con cáncer testicular y anticuerpos anti-Ta y anti-Ma que atacan proteínas neuronales de 40kD expresadas tanto en el citoplasma como en el núcleo de las neuronas.<sup>42-45</sup>

Pese a que algunos reportes mencionan casos en los que este cuadro mejora tras la plasmaféresis o la terapia con gammaglobulina, los resultados del tratamiento no son alentadores y el curso de la enfermedad tiene mal pronóstico.

*Opsoclonía/mioclono (O/M)*

Este síndrome afecta principalmente a niños con neuroblastoma, su pico de incidencia es a los 18 meses, y en 50% de los casos tiene un origen paraneoplásico.<sup>8</sup> El cuadro inicia de manera súbita generalmente antes de que se detecte el tumor asociado y consiste en opsoclonía, que se caracteriza por movimientos oculares involuntarios, sacádicos y arrítmicos; mioclono de las extremidades y el tronco; ataxia, disartria e irritabilidad. Es importante mencionar que el curso del neuroblastoma tiene un pronóstico mucho mejor en pacientes con O/M, y que existe una parcial mejoría del síndrome paraneoplásico tras el tratamiento con corticoesteroides y ACTH.

El O/M se ha asociado al anticuerpo anti-Ri, que identifica antígenos de 55 y 80 kD presentes en los núcleos neuronales y que se han denominado NOVA1 y NOVA2, se cree que la función de estos antígenos

\*\*\* La proteína ELAV es un péptido neuronal específico de la *Drosophila melanogaster* que actúa regulando el metabolismo del ARN de ciertos genes que intervienen en la maduración y desarrollo neuronal (ELAV de embryonic lethal abnormal visual).<sup>30</sup>

onconeurales es actuar como una proteína de unión-ARN.<sup>14</sup> Esta entidad rara vez afecta a adultos y cuando se presenta se asocia a cáncer de mama, tiroides, vesícula y CCPP y se ha relacionado también con anticuerpos anti-Hu.<sup>31,46</sup> Los hallazgos histopatológicos no son distintivos, pero se encuentra pérdida de células de Purkinje y de neuronas de las olivas inferiores con cambios inflamatorios moderados.

#### Retinopatía

La retinopatía asociada a cáncer se ha relacionado principalmente a CCPP, melanoma y neoplasias ginecológicas. Este síndrome se caracteriza por pérdida visual episódica, fotofobia, ceguera nocturna y alteraciones en la visión de color; el cuadro progresa hasta la pérdida de visión unilateral y sigue avanzando hasta afectar ambos ojos.<sup>7</sup> Jacobson y colaboradores describieron una tríada diagnóstica que consta de fotosensibilidad, escotomas en anillo y borramiento de la arteriola de la retina en la exploración de fondo de ojo.<sup>47</sup> Los anticuerpos asociados atacan a una proteína presente en los fotorreceptores llamada, recoverina, que se encarga de regular la resíntesis de ac. guanílico.<sup>4,8</sup>

#### Síndrome de Stiff-man

El síndrome de Stiff-man se caracteriza por un cuadro de rigidez fluctuante y progresivo que afecta principalmente los músculos del tronco, con espasmos espontáneos que aumentan al movimiento, y se ha asociado a cáncer de mama, colon, timoma y enfermedad de Hodgkin.<sup>48</sup>

Este síndrome paraneoplásico se relaciona con la presencia de anticuerpos contra la ácido-glutámico descarboxilasa, que es la enzima responsable de la síntesis del ac.  $\gamma$ -aminobutírico,<sup>49</sup> sin embargo, también se ha reportado la asociación con anticuerpos anti-amfifisina -sobre todo en pacientes con cáncer de mama- que atacan una proteína neuronal que se suele acumular a nivel sináptico y que tiene un peso de 128kD.<sup>48</sup> Pese a que se desconoce el mecanismo de daño, se ha propuesto que quizá la pérdida de interneuronas en la médula espinal pueda ser la causante.<sup>49,50</sup>

#### Síndrome de Lambert-Eaton (SLE)

El síndrome de Lambert-Eaton se describió como una alteración miasteniforme de la unión neuromuscular asociada a cáncer bronquial en 1953,<sup>51</sup> pero fue hasta 1957 cuando Lambert y Eaton lo establecieron como síndrome, diferenciándolo clínica y electrofisiológicamente de la miastenia gravis.<sup>52</sup> Esta enfermedad se

caracteriza por un cuadro de debilidad progresiva con afección predominante de la musculatura proximal, los reflejos están disminuidos o ausentes, y es común la presencia de disfunción autonómica, boca seca, hipotensión postural, impotencia y debilidad de los músculos de la respiración, y en estadios avanzados se presenta involucre craneobulbar con datos de ptosis, diplopía y disfagia.<sup>53</sup> El 60% de los casos de SLE se asocian a una neoplasia, principalmente CCPP (el 6% de estos pacientes tienen SLE), aunque también se ha relacionado a cáncer renal y a linfoma.

Esta entidad es quizá en la que se ha demostrado de manera más clara una causa autoinmune, no sólo porque suele presentarse asociada a alteraciones tiroideas, anemia perniciosa, vitiligo, psoriasis, y diabetes tipo 1, sino porque además la relación entre anticuerpos anti-VGCC y CCPP parece ser muy específica.<sup>54</sup> Estos anticuerpos atacan los canales de calcio, impidiendo la entrada del mismo en respuesta a los potenciales de acción, lo cual disminuye la liberación de acetilcolina en la unión neuromuscular y provoca una alteración en la conducción del estímulo nervioso. Por electrodiagnóstico se observa un incremento en la amplitud del potencial de acción -lo que ayuda a establecer el diagnóstico diferencial con la miastenia gravis-. El tratamiento antineoplásico es efectivo, así como el uso de piridostigmina y en casos graves la prednisona o la plasmaféresis han demostrado revertir o al menos controlar la sintomatología.

Hablar de todos los cuadros de los SPN que han sido descritos rebasa la revisión que se pretende hacer en este trabajo, para más información se hace referencia a lo largo del texto a bibliografía general y específica en la que se podrán encontrar las descripciones de otros cuadros menos frecuentes -y no por ello menos importantes-. Entre otros SPN podemos mencionar a la miastenia gravis que se presenta en el 30% de los pacientes con timoma, y se ha estimado que en un 15% tiene un origen paraneoplásico, en esta enfermedad se han identificado anticuerpos contra ciertos elementos contráctiles del músculo estriado. Otras enfermedades que pueden asociarse a cáncer son la enfermedad de la neurona motora superior e inferior, la miopatía necrotizante aguda y el síndrome de Guillain-Barré entre otros.

El campo de estudio de los SPN es amplio, a lo largo de este texto fuimos describiendo varios de estos síndromes, sin embargo, constantemente aparecen reportes que establecen nuevas asociaciones entre cáncer y distintos cuadros neurológicos. Esto es importante ya que es el reflejo y la prueba de que aún falta mucho por conocer sobre estas entidades en las que se mezcla el estudio de la invasión tumoral con las alteraciones neurológicas.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Marchioli CC, Graziano LS. Paraneoplastic syndromes associated with small cell lung cancer. *Chest Surg Clin North Am* 1997; 7: 65-80.
2. Trosseau A. Phelegmasia alba dolens. Clinique Medicale de l'Hotel-Dieu de Paris. Volumen 3. Londres: *New Sydenham Society* 1865: 695-727.
3. Nathanson L, Hall CT. Paraneoplastic syndromes. *Semin Oncol* 1997; 24: 265-268.
4. De Vita VT. *Cancer, principles and practice of oncology*. 5ª ed. IB Lippincott Co, 1997.
5. Kavanaugb YD, Carbone PD. Immunologic dysfunction in cancer. *Hematol Oncol Clin North Am* 1996; 10: 927-951.
6. Denny-Brown D. Primary sensory neuropathy with muscular changes associated with carcinoma. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1948; 11: 73-87.
7. Dalmau JO, Posner JB. Paraneoplastic syndromes affecting the nervous system. *Semin Oncol* 1997; 24: 318-328.
8. Posner JB. Paraneoplastic syndromes In: Posner JB. *Neurological Complications of cancer*. Philadelphia Davis, 1995: 353-385.
9. Ashour AA, Verschaegen CF, Kudela AP, Kavanagh JJ. Paraneoplastic syndromes of gynecologic neoplasms. *J Clin Oncol* 1997; 15: 1272-1282.
10. Bondy PK, Gilby ED. Endocrine function in small cell undifferentiated carcinoma of the lung. *Cancer* 1982; 50: 2147-2153.
11. Posner JB. Paraneoplastic neurological syndromes. *Neurol Clin* 1991; 9: 917-929.
12. Lennon VA, Dalmau JO, Posner JB. Letters to the editors. *Neurol* 1995; 45: 2120-2122.
13. Oppenheim H. Uber himsypptome bei carcinomatose ahne nachnusbare. *Veranderungen Im Gehirn. Chatrie-Annalen* (Berlin) 1888; 13: 335-337.
14. Darnell RB. Onconeural antigens and the paraneoplastic neurologic disorders: At the intersection of cancer, immunity and the brain. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996; 39: 4529-4536.
15. Lennon VA. Paraneoplastic autoantibodies: The case for a descriptive generic nomenclature. *Neurol* 1994; 44: 2236-2240.
16. Dropcho EJ. Neurological paraneoplastic syndromes. *J Neurol Sci* 1998; 153: 264-278.
17. Dropcho EJ. Principles of paraneoplastic syndromes. *Ann NY Acad Sci* 1998; 841: 246-261.
18. Moll JW, Antoine JC, Braser HR. Guidelines on the detection of paraneoplastic anti-neuronal-specific antibodies. *Neurol* 1995; 45: 1937-1941.
19. Lang B, Vincent A. Autoimmunity to ion-channels and other proteins in paraneoplastic disorders. *Curr Opin Immunol* 1996; 8: 865-871.
20. Dalmau JO, Posner JB. Paraneoplastic syndromes. *Arch Neurol* 1999; 56: 405-408.
21. Moll JW, Antoine JC. Brasdhehar HR1: Guidelines on the detection of paraneoplastic anti-neuronal-specific antibodies. *Neurol* 1995; 45: 1937-1941.
22. Jaeckle DE. Autoimmunity in paraneoplastic neurological syndromes: Closer to the truth? *Ann Neurol* 1999; 45: 143-145.
23. Fueneaux HIF, Reich L, Posner JB. Autoantibody synthesis in the central nervous system of patients with paraneoplastic syndromes. *Neurol* 1990; 40: 1085-1091.
24. Editorial. Paraneoplastic syndromes: paraneoplastic or neurological? *Arch Neurol* 1999; 56: 151-152.
25. Carpentier AF, Rosenfeld MR. DNA vaccination with HuD inhibits neuroblastoma growth in mice and does not produce neurological disease. *Neurol* 1998; 50: A354.
26. Sillevs S, Manley GT, Posner JB. Immunization with the paraneoplastic encephalomyelitis antigen HuD does not cause neurologic disease in mice. *Neurol* 1995; 45: 1873-1878.
27. Voltz R, Dalmau JO, Posner JB, Rosenfeld MR. T-cell receptor analysis in anti-Hu associated paraneoplastic encephalomyelitis. *Neurol* 1998; 51: 1146-1150.
28. Benyahia B, Liblau R, Merle-Béral H, Tourani JM, Dalmau JO, Delattre JY. Cell-mediated autoimmunity in paraneoplastic neurological syndromes with anti-Hu antibodies. *Ann Neurol* 1999; 45: 162-167.
29. Janeway, Travers. *Immunobiology. The immune system in health and Disease*. 3ed Garland Pub. 1997.
30. Dropcho EJ. Autoimmune central nervous system paraneoplastic disorders: mechanisms, diagnosis and therapeutic options. *Ann Neurol* 1995; 37(S1): S102-S113.
31. Hinton RC. Paraneoplastic neurological syndromes. *Hematol Oncol Clin North Am* 1996; 10: 906-925.
32. Mason WP, Graus F, Lang B, Honnorat J, Delattre JY, Valldeoriola F, Antoine JC, Rosenblum MK, Rosenfeld MR, Newsum-Davis J, Posner JB, Dalmau JO. Small-cell lung cancer, paraneoplastic cerebellar degeneration and the Lambert-Eaton myastenic syndrome. *Brain* 1997; 120: 1279-1300.
33. Adams DR, Ropper HA. *Principles of Neurology*. 6ª ed, McGraw-Hill, USA 1997.
34. Fuerneaux HM, Semblum MK, Dalmau JO. Selective expression of purkinje-cell antigens in tumor tissue from patients with paraneoplastic cerebellar degeneration. *N Engl J Med* 1990; 322: 1844-1851.
35. Lui S, Mezrich J, Breck J. Expressions of Purkinje cell antigens in ovarian tumor and presence of anti-Purkinje cell antibodies in the serum of patients with paraneoplastic cerebellar degeneration. *Neurol* 1995; 45 (S4): A228.
36. Deghardt A, Duvoisin RM, Frennier J, Gultekin SH, Rosenfeld MR, Posner JB, Dalmau JO. Absence of antibodies to no-NMDA glutamate-receptor subunits in paraneoplastic cerebellar degeneration. *Neurol* 1998; 50: 1392-1397.
37. Graus F, Bonaventura Y, Uchuya M. Valls-Solé J, René R, Leger JM, Tolosa E, Delattre JY. Indolent anti-Hu associated paraneoplastic sensory neuropathy. *Neurol* 1994; 44: 2258-2261.
38. Liu J, Dalmau JO, Szabo A, Rosenfeld M, Huber J, Furneaux H. Paraneoplastic encephalomyelitis antigens bind to AU-rich elements of mRNA. *Neurol* 1995; 45: 544-550.
39. Ahern GL, O'connor M, Dalmau JO, Coleman A, Posner JB, Schomer DL, Herzog AG, Kolb DA, Mesulam MM. Paraneoplastic temporal lobe epilepsy with testicular neoplasm and atypical amnesia. *Neurol* 1994; 44: 1270-1274.
40. Alamowitch S, Graus F, Uchuya M. Limbic encephalitis and small cell lung cancer, clinical and immunological features. *Brain* 1997; 120: 923-928.
41. Voltz R, Gultekin HS, Rosenfeld R, Gerstner EBS, Eichen MS, Posner JB, Dalmau J. A serologic marker of paraneoplastic limbic and brain-stem encephalitis in patients with testicular cancer. *N Engl J Med* 1999; 340: 1788-1795.
42. Humayun GS, Eichen JG, Rosenfeld RM, Voltz R, Posner JB, Dalmau J. Paraneoplastic limbic encephalitis: tumor association and immunological findings in 39 patients. *Neurol* 1999; 52(S2): A281.
43. Benett JL, Galetta SL, Frohman LP, Mourelatos Z, Gultekin SH, Dalmau JO, Posner JBI. Neuro-ophthalmologic manifestations of a paraneoplastic syndrome and testicular carcinoma. *Neurol* 1999; 52: 864-867.
44. Gultekin SH, Voltz RD, Gerstner ER. Characterization of a novel antineuronal antibody (anti-Ta) in the serum of 6 patients with testicular cancer and paraneoplastic limbic encephalopathy. *Neurol* 1998; 50(S4): A383.

45. Darnell BR. The importance of defining the paraneoplastic neurologic disorders. *N Engl J Med* 1999; 340(23): 1831-1833.
46. Hersh B, Dalmau JO, Dangond F, Gultekin S, Geller E, Wen PY. Paraneoplastic *opsoclonus-myoclonus* associated with anti-Hu antibody. *Neurol* 1994; 44: 1754-1755.
47. Jacobson DM, Thirkill CE, Tipping SJ. A clinical triad to diagnose paraneoplastic retinopathy. *Ann Neurol* 1990; 28: 162.
48. Folli F, Solimena M, Cofiel R, Austoni M, Tallini G, Fasstea G, Bates D, Cartledge N, Botazzo GF, Piccolo G, De Camilli P. Autoantibodies to a 128-kd synaptic protein in three women with stiff-man syndrome and breast cancer. *N Engl J Med* 1993; 328(8).
49. Rosin L, Decamilli P, Butier M, Solimena M, Schmidt HP, Morgenthaler N, Meink HM. Stiff-man syndrome in a woman with breast cancer. *Neurol* 1998; 50: 94-98.
50. Antoine JC, Absi L, Honnorat J. Anti-amphiphysin antibodies are associated with various paraneoplastic neurological syndromes and tumors. *Arch Neurol* 1999; 56: 172-177.
51. Anderson HJ, Churchil-Davidson HC, Richardson AT. Bronchial neoplasm with myasthenia. *Lancet* 1953; 2: 1291-1293.
52. Eaton LM, Lambert EH. Electromyography and electric stimulation of nerves in diseases of motor unit: Observations on myasthenic syndrome associated with malignant tumors. *JAMA* 1957; 163: 1117-1121.
53. Saunders DB. Lambert-Eaton myasthenic syndrome: clinical diagnosis, immune mediated mechanisms, and update to therapies. *Ann Neurol* 1995; 37(S1): S63-S73.
54. Levin KH. Paraneoplastic neuromuscular syndromes. *Neurol Clin* 1997; 15(3): 597-614.

*Dirección para correspondencia:*

**Dr. Francisco J Ochoa Carrillo**  
Av. San Fernando N° 22  
Del. Tlalpan  
C.P. 14000 México, D.F.  
Tel: 55-68-50-13 / 56-52-93-95 (fax)

*Fecha de recepción: 29/03/00.*  
*Fecha de aceptación: 19/06/00.*