

## Síndromes neurológicos paraneoplásicos. Revisión bibliográfica

Marco Antonio López Hernández

### RESUMEN

Los síndromes neurológicos paraneoplásicos constituyen un grupo de trastornos producto del efecto remoto de un tumor, producto de anticuerpos contra moléculas del tumor que son idénticos a antígenos neurales, denominados antígenos onconeurales. Estos antígenos onconeurales se clasifican como bien caracterizados, parcialmente caracterizados y aquellos que se presentan tanto en procesos neoplásicos y no neoplásicos. Los síndromes paraneoplásicos neurológicos pueden preceder hasta cinco años el diagnóstico de cáncer; por ello es importante considerar que una neoplasia puede ser la causa subyacente de un trastorno neurológico, para su oportuno diagnóstico y tratamiento. Existen criterios bien definidos para el diagnóstico de los síndromes neurológicos paraneoplásicos. El tratamiento de la neoplasia subyacente es el tratamiento ideal de estos trastornos, aunque hay evidencia de la utilidad de la terapia inmunosupresora.

**Palabras clave:** síndromes neurológicos paraneoplásicos, anticuerpos onconeurales, neoplasias.

### ABSTRACT

The paraneoplastic neurological syndromes are a group of neurological alterations, produced by the remote effect of a malignancy, there are caused by antibodies against tumor's antigens; those are identical to neural antigens that are named onconeural antigens. The onconeural antigens are classified in well characterized, partial characterized and those that are present in neoplastic and non-neoplastic neurologic alterations. The neurologic paraneoplastic syndromes can be present within five year the diagnostic of cancer, for this reason is important considerate the possibility of a malignancy for the origin of a neurologic alteration, thinking in the opportunity of quick diagnoses and treatment. There are well defined criteria for the diagnosis of neurologic paraneoplastic syndromes. The treatment of underlying cancer is the ideal treatment, but there is evidence of the usefulness of the immunosuppressive therapy.

**Key words:** Neurological paraneoplastic syndromes, onconeural antibodies.

El término “síndrome paraneoplásico” se refiere a signos y síntomas, resultado del daño a órganos y tejidos, en sitios remotos al sitio de un tumor o sus metástasis. La mayoría de estos ocurren porque el tumor secreta sustancias que mimetizan hormonas normales o que interfieren con proteínas circulantes. La mayoría o todos los síndromes neurológicos paraneoplásicos son autoinmunitarios, no se consideran como tales al daño neurológico inducido por trastornos de la coagulación o

infecciones oportunistas asociadas con el cáncer, o bien los efectos del tratamiento oncológico con quimioterapia o radioterapia.

Los síndromes neurológicos paraneoplásicos constituyen un grupo de condiciones neurológicas diversas y raras que pueden involucrar alguna parte del sistema nervioso de los pacientes con cáncer. Se presentan habitualmente antes del diagnóstico del cáncer. Los desórdenes neurológicos paraneoplásicos sintomáticos son raros, constituyen tal vez 0.01% de los pacientes con cáncer.<sup>1-2</sup> Las excepciones son el síndrome de Lambert Eaton, que afecta a 3% de los pacientes con cáncer pulmonar de células pequeñas,<sup>3</sup> la miastenia grave que afecta a 5% de los pacientes con timoma<sup>4</sup> y la neuropatía desmielinizante periférica que afecta a 50% de los pacientes con la forma osteoesclerótica del plasmocitoma<sup>5</sup> o síndrome POEMS (Poliuropatía, Organomegalia, Endocrinopatía, proteína M y cambios en la piel –[Skin en inglés]).

La primera descripción de un síndrome neurológico paraneoplásico que involucraba a un hemisferio cerebral

Médico adscrito. Servicio de Medicina Interna, Hospital General de Ecatepec “Dr. José María Rodríguez”, ISEM.

Correspondencia: Av. Juárez Mz. 32 L4, casa 3. Los Héroes, Ixtapaluca CP. 56530 Estado de México. Correo electrónico: niklaus2003@yahoo.com.mx

Recibido: 3 de noviembre 2011. Aceptado: marzo 2012.

Este artículo debe citarse como: López Hernández MA. Síndromes neurológicos paraneoplásicos. Revisión bibliográfica. Med Int Mex 2012;28(3):269-277.

fue realizada en 1960 por Briersley y sus colaboradores. Los signos y síntomas de los síndromes neurológicos paraneoplásicos son diversos pero comparten ciertas características comunes. Aparecen comúnmente antes que se realice el diagnóstico del cáncer que los produce. A menudo, la búsqueda inicial del cáncer es infructuosa. El tumor es localizado meses y aún años después de la aparición del síndrome paraneoplásico. La tomografía por emisión de positrones de cuerpo entero puede ser el mejor método para localizar el tumor. Ocurre una elevación discreta de las proteínas, de 50 a 100 mg/dL. Existe elevación de la IgG.

En un estudio europeo que comprendió 20 centros, con 979 pacientes, hasta la fecha representa el estudio más grande realizado en cuanto a síndromes paraneoplásicos. Se realizó un análisis descriptivo de los principales síndromes paraneoplásicos observados. Los hallazgos elucidaron la evolución del síndrome cerebeloso paraneoplásico de acuerdo con los anticuerpos onconeurales hallados, la heterogeneidad y pronóstico de los trastornos disautónomicos, así como la variabilidad de la presentación clínica de la encefalitis límbica paraneoplásica.<sup>6</sup>

**Modelo autoinmunológico de patogénesis**

Actualmente se considera que la mayoría, sin no es que todos los síndromes paraneoplásicos neurológicos, son mediados por mecanismos inmunológicos. Esta teoría implica la expresión ectópica de antígenos que normalmente sólo son expresados en el sistema nervioso. Estos antígenos del tumor, denominados antígenos onconeurales, son idénticos a los del tejido neural, pero por alguna razón el sistema inmunológico los reconoce como extraños y provoca una respuesta inmunitaria.<sup>7</sup> Esta respuesta inmunitaria puede controlar el crecimiento del tumor y, en casos raros, obliterarlo. De cualquier modo, los anticuerpos y las células T citotóxicas específicas del antígeno del tumor no son suficientes para causar alteraciones neurológicas, a menos que crucen la barrera hematoencefálica para reaccionar con las neuronas que expresan el antígeno onconeural.

**Anticuerpos onconeurales**

Los anticuerpos onconeurales, se clasifican en tres categorías principales: 1) Aquellos que están bien caracterizados desde el punto de vista molecular, con una fuerte asociación con el cáncer (antianfifisina, anti-CV2 [CRMP5], anti-Hu [ANNA-1], anti-Ma2, antirecoverina, anti-Ri

[ANNA-2], anti-Yo [PCA-1]); 2) Aquellos que están parcialmente caracterizados (ANNA-3, anti-mGluR1, anti-Tr, anti-Zic4, PCA-2) y 3) aquellos que se observan en procesos neoplásicos y no neoplásicos( antirreceptor de acetilcolina [AchR], antinicotínico AchR, anti-VGCC, anti-VGKC).

Storestein y sus colaboradores ensayaron tres tipos diferentes de ensayo, inmunoprecipitación, inmunofluorescencia e inmunoblot para la detección de anticuerpos onconeurales en 555 pacientes con síntomas neurológicos y demostración de cáncer en los cinco años de inicio de los síntomas y compararon la certeza diagnóstica de cada ensayo. Encontraron anticuerpos onconeurales en 11.9% con inmunoprecipitación, 7% con inmunofluorescencia y en 6.3% con inmunoblot. Se halló algún síndrome paraneoplásico en 81.8% de los pacientes con cáncer que tuvieron anticuerpos onconeurales detectados con inmunoblot.<sup>8</sup>

La especificidad del anticuerpo puede brindar alguna guía sobre la localización del tumor; por ejemplo, los anticuerpos anti-HU se asocian más frecuentemente con el cáncer pulmonar de células pequeñas<sup>9</sup> y pacientes femeninos con anticuerpos anti-Yo usualmente tienen un tumor de ovario o mama<sup>10</sup> (Cuadros 1 y 2).

**ANNA-1 o anti-HU**

El anticuerpo nuclear antineuronal tipo 1 (ANNA-1 por sus siglas en inglés) o anti-HU es un biomarcador IgG de autoinmunidad neurológica que está relacionado con el cáncer pulmonar de células pequeñas. La afección del sis-

**Cuadro 1.** Frecuencia de anticuerpos onconeurales en trastornos paraneoplásicos neurológicos

Anticuerpo	Porcentaje
Anti-Hu o ANNA-1	38.8 %
Anti-Yo	13.4 %
Anti-Ri o ANNA-2	5.1 %
CV2/CMRP5	6.0 %
Anti-Tr	1.7 %
Anti-Anfifisina	3.4 %
Anti-Ma o Ta	4.5 %
Anti-VGCC	4.0 %
Anti-VGKC	1.0 %
Atípico	3.1 %
Otro	6.8 %
Ninguno	18.3 %
Desconocido	1.4 %

Fuente: Paraneoplastic Neurologic Syndrome in the PNS Euronetwork Database. Arch Neurol 2010;67(3):330-335.

**Cuadro 2.** Características de los anticuerpos onconeurales

<i>Anticuerpo</i>	<i>Reactividad neuronal</i>	<i>Proteínas antigénicas</i>	<i>Tumor</i>	<i>Síndrome paraneoplásico</i>	<i>Referencias</i>
ANNA-1 (Anti-HU)	Núcleo más que el citoplasma, todas las neuronas	35-40 kDa	Carcinoma pulmonar de células pequeñas, neuroblastoma, cáncer de próstata	Encefalomielitis paraneoplásica, neuropatía sensitiva, degeneración cerebelar y disfunción autonómica	Graus et al. Dalmau et al., Szabo et al., Levine et al., Sakai et al.
ANNA-2 (Anti-Ri)	Núcleo más que el citoplasma, neuronas del sistema nervioso central	55 y 80 kDa	Mama, pulmón y vejiga	Ataxia con o sin opsoclonomicroclono	Jensen et al., Yang et al., Luque et al. Buckanovich et al.
CMPR5 (anti CV2)	Oligodendrocitos, neuronas, citoplasma	66 kDa	Carcinoma pulmonar de células pequeñas	Encefalitis paraneoplásica, degeneración cerebelosa, neuropatía periférica	Yu et al
PCA-1 (Anti Yo)	Citoplasma, células de Purkinje	34 y 62kDa	Ovario, mama y pulmón	Degeneración cerebelar paraneoplásica	Peterson et al., Fathallah-Shaykh et al., Darnell et al.
Anti-anfifisina	Terminaciones pre-sinápticas del nervio	128 kDa	Cáncer de mama, cáncer pulmonar de células pequeñas	Síndrome de la persona rígida, encefalomielitis paraneoplásica	Saiz et al. De Camilli et al. Folli et al.
Anti-MA1	Neuronas subnúcleos	40 kDa	Cáncer de pulmón y otros cánceres	Encefalitis del tallo cerebral, degeneración cerebelar	Rosenfeld et al.
Anti-MA2	Neuronas subnúcleos	41.5kDa	Cáncer testicular	Encefalitis límbica	Rosenfeld et al.
Anti-VGKC	Nervio periférico	VGKC	Timoma, carcinoma pulmonar y de células pequeñas	Neuromiotonia	Vernino, Lennon Hart, et al.

Fuente: Darnell RB, Posner J, Paraneoplastic Syndromes Involving the Nervous System. N Engl J Med 2003;349:1543-54.

tema nervioso central es común en pacientes seropositivos a ANNA-1, así como las crisis convulsivas, la pérdida de memoria y alteraciones conductuales y psiquiátricas.<sup>11-12</sup> La presencia de este marcador a veces está asociado con otras neoplasias como el timoma invasivo y más raramente con el timoma benigno no invasivo.<sup>12-14</sup>

El antígeno HU es una familia de 4 proteínas s fijadoras de RNA similares (HuD, HuC/ple21, Hel-N1 y Hel-N2). Estos antígenos son expresados en el núcleo de las neuronas (con menor frecuencia, en su citoplasma) y en células del cáncer pulmonar de células pequeñas.<sup>15</sup>

### **ANNA-2 o anti-Ri**

Aunque raro entre los anticuerpos onconeurales reconocidos en la práctica clínica la determinación del anticuerpo ANNA-2, o anticuerpo nuclear antineuronal tipo 2, es de las pruebas serológicas más solicitadas en pacientes con sospecha de síndromes paraneoplásicos neurológicos. Este

anticuerpo es más común en mujeres que en hombres con cáncer de pulmón y de mama. Se han reportado asociaciones con otras neoplasias como el cáncer de trompas de Falopio, de vejiga, ovario, gástrico de células neuroendocrinas, seminoma y carcinoide.<sup>16-23</sup> Dos proteínas neurales, de 53 a 61 kDa y de 79 a 94 kDa, se consideran inmunoreactivas para ANNA-2 o anticuerpo nuclear antineuronal tipo 2.<sup>24</sup> El antígeno más pequeño es una proteína nuclear bien conservada denominada Nova, unida a ARN, que se expresa en el tallo cerebral y la parte ventral de la médula espinal de embriones de ratón y ratas adultas.<sup>25-27</sup>

Es síndrome paraneoplásico de opsoclonus mioclonus es frecuentemente considerado como sinónimo de inmunoreactividad relacionada con ANNA-2, pero en un estudio del laboratorio de neuroinmunología de la Clínica Mayo se encontró que sólo 35% de una muestra de 28 pacientes con serología positiva para ANNA-2 presentaron este síndrome.<sup>16</sup>

### CV2/CRMP5

Los anticuerpos anti-CV2/CRMP5 fueron descritos por vez primera en un paciente con ataxia cerebelosa, neuropatía periférica, uveítis y metástasis de un carcinoma indiferenciado en los nódulos linfáticos.<sup>28</sup> La proteína mediadora de respuesta a la colapsina 5 (CMRP5, por sus siglas en inglés) es una proteína de la familia de CMRP; estas proteínas fueron inicialmente identificadas como molécula de señalización de la semaforina 3<sup>a</sup>.<sup>29</sup> Actualmente se sabe que las proteínas mediadoras de respuesta a la colapsina son un grupo de cinco proteínas del citosol altamente fosforiladas y expresadas en el sistema nervioso central adulto.<sup>30</sup> La expresión de esta proteína ocurre durante el desarrollo del sistema nervioso central y aparece reducida en el adulto a algunas subpoblaciones de oligodendrocitos y células de Schwann.

### CPA-1/Anti-Yo

Los anticuerpos antiYo, o anticuerpos contra el antígeno de la célula de Purkinje, están asociados con degeneración cerebelosa paraneoplásica, con carcinoma de ovario, de mama y de endometrio. Los anticuerpos contra Yo reaccionan contra antígenos citoplasmáticos de las células de Purkinje de 34 y 62 kDa y se encuentran en suero y líquido cefalorraquídeo de los pacientes con degeneración cerebelosa asociada con cáncer de ovario, mama, útero y anexos.

### Anti-anfifisina

La anfifisina I es una proteína de 128 kDa que se expresa en gran cantidad en las terminaciones nerviosas, donde tiene un papel importante en la endocitosis de vesículas presinápticas. Los anticuerpos antianfifisina son considerados como anticuerpos onconeurales bien caracterizados en los síndromes paraneoplásicos; ligados específicamente al síndrome de persona rígida y con una asociación frecuente como neoplasia subyacente de cáncer de mama (35%).<sup>31-32</sup> También se ha hallado este anticuerpo en las mielopatías paraneoplásicas: 24%<sup>33</sup> y asociado con cáncer pulmonar de células pequeñas (59%).<sup>32,34</sup>

### Diagnóstico

De acuerdo con los criterios sugeridos por el grupo europeo<sup>35</sup> se tienen criterios, para el diagnóstico posible y definitivo de los síndromes paraneoplásicos, tomando en consideración si el síndrome que presenta el paciente es un síndrome clásico o no (Cuadro 3), si hay anticuerpos

**Cuadro 3.** Síndromes paraneoplásicos clásicos y no clásicos de acuerdo con la clasificación de Posner

<i>Sistema nervioso central</i>	
Clásicos	No Clásicos
Encefalomielitis	Encefalitis del tallo cerebral
Encefalitis límbica	Síndrome de persona rígida
Degeneración cerebelar subaguda	Neuritis óptica
Opsoclonus- mioclonus	Retinopatía asociada con cáncer
	Mielopatía necrosante
<i>Sistema nervioso periférico</i>	
Clásicos	No Clásicos
Neuropatía sensorial subaguda	Síndrome de Guillain Barré
Seudoobstrucción gastrointestinal crónica	Neuritis braquial
	Pandisautonomía aguda
	Neuropatía y vasculitis
	Neuropatía y paraproteinemia
<i>Unión neuromuscular y músculo</i>	
Clásicos	No clásicos
Síndrome de Lambert-Eaton	Miastenia grave
Dermatomiositis	Neuromiotonía adquirida
	Miopatía necrosante aguda

Fuente: Graus F, Delattre JY, Antoine. J Neurol Neurosurg Psychiatry.2004;75:1135-1140.

onconeurales bien caracterizados o no y si se tiene el diagnóstico de cáncer (Cuadro 4).

Es importante considerar que un anticuerpo onconeural bien caracterizado es más preciso desde el punto de vista diagnóstico que el tipo de síndrome neurológico de presentación, por lo que su hallazgo deberá condicionar una investigación oncológica urgente. El síndrome paraneoplásico precede al diagnóstico del cáncer que puede tardar hasta cinco años en ser evidente. Por ello se deberá realizar una monitorización estrecha del paciente cuando se sospeche un síndrome paraneoplásico. A menudo más de un anticuerpo onconeural se asocia con un tumor específico, pero un panel negativo a los anticuerpos onconeurales disponibles no descarta una neoplasia.

Se puede considerar que el diagnóstico de un síndrome paraneoplásico conlleva tres fases:

**Cuadro 4.** Criterios de diagnóstico para síndromes paraneoplásicos*Diagnóstico definitivo de síndrome neurológico paraneoplásico*

1. Síndrome paraneoplásico clásico con cáncer demostrado con o sin anticuerpos onconeurales. Considerar que el cáncer se puede desarrollar en los cinco años siguientes al diagnóstico neurológico.
2. Un síndrome neurológico no clásico, con cáncer probado, que resuelve después del tratamiento del cáncer con o sin inmunoterapia concomitante, considerando que el síndrome no es susceptible de remisión espontánea.
3. Un síndrome no clásico, con cáncer probado, con anticuerpos antineurales bien caracterizados o no. Considerar que el cáncer se puede desarrollar alrededor de los cinco años posteriores al diagnóstico neurológico.
4. Un síndrome neurológico clásico o no, sin cáncer identificado pero con anticuerpos onconeurales bien caracterizados (anti-HU (ANNA-1), Yo (CAP-1), CV2 (CMPR5), Ri (ANNA-2), Ma2 o anfifisina).

*Diagnóstico posible de síndrome neurológico paraneoplásico*

1. Síndrome neurológico paraneoplásico clásico, sin cáncer o anticuerpos onconeurales identificados pero con un riesgo elevado de tener una neoplasia subyacente (por ejemplo: historia de tabaquismo importante o edad mayor a 50 años).
2. Un síndrome neurológico paraneoplásico, clásico o no, sin cáncer identificado, con anticuerpos onconeurales parcialmente caracterizados.
3. Un síndrome neurológico paraneoplásico no clásico, con cáncer demostrado pero sin anticuerpos onconeurales. Considerar que el cáncer puede desarrollarse alrededor de dos años después del diagnóstico neurológico.

Fuente: Graus F, Delattre JY, Antoine J. *Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004;75:1135-1140.

**1. Investigación neurológica.** En esta fase se determina si el síndrome neurológico que el paciente presenta se puede considerar, o no, como un síndrome paraneoplásico de acuerdo con la clasificación de Posner (Cuadro 3).<sup>36</sup> Un síndrome paraneoplásico “clásico” es considerado así porque sugiere fuertemente una neoplasia; los síndromes restantes se definen como no clásicos aunque puedan asociarse, a veces, con cánceres. Aunque en pacientes con síndromes no clásicos y un riesgo elevado para cáncer se deberá investigar siempre una neoplasia subyacente.

**2. Investigación oncológica.** La demostración del cáncer es la pieza fundamental en los síndromes paraneoplásicos; por ello es importante reconocer la frecuencia de neoplasias asociadas con cada síndrome paraneoplásico clásico.

**3.-Búsqueda de anticuerpos onconeurales.** La presencia de anticuerpos onconeurales ha sido extremadamente útil para señalar la presencia de un cáncer y para definir a un síndrome neurológico como paraneoplásico. En 2002 un panel internacional definió seis anticuerpos onconeurales como bien definidos (los anti: Hu, Yo, Ma2, CRMP-5, anfifisina y Ri).<sup>35</sup> Los anticuerpos onconeurales bien caracterizados tienen una asociación específica con ciertos síndromes paraneoplásicos y con neoplasias específicas; proporcionan el sustrato común antigénico para la formación de dichos anticuerpos por lo que su hallazgo facilita y restringe la búsqueda del cáncer a ciertos tejidos. De acuerdo con este panel un paciente con presentación

neurológica en presencia de anticuerpos onconeurales bien caracterizados tiene un síndrome neurológico paraneoplásico definitivo.

**Síndromes neurológicos paraneoplásicos*****Encefalomiелitis***

El hallazgo de pacientes con cáncer pulmonar con neuropatía sensitiva paraneoplásica, en los que se demostró la presencia de anticuerpos antineurales, llevó en 1965 a Wilkinson y Zeromski a la hipótesis de que los pacientes con la forma encefalomiелítica de neuropatía carcinomato-sa deberían ser investigados para anticuerpos “anticerebro” circulantes y, principalmente, para la infiltración linfocítica como característica prominente en estos pacientes.<sup>37</sup>

Se involucran, simultáneamente, varias áreas del sistema nervioso central en forma subaguda. Afecta cualquier área del sistema nervioso central, ganglios de las raíces dorsales y nervios autonómicos.

El cáncer pulmonar de células pequeñas es la neoplasia que se asocia en forma más común con este síndrome pero el linfoma, el carcinoma de esófago, de mama, de ovario, páncreas, riñón y los cánceres de células germinales también han sido reportados.<sup>12,38-42</sup>

Los anticuerpos IgG monoclonales están dirigidos contra una proteína o complejo proteínico de 35 a 40 kDa denominado anti-HU, (término elegido por tratarse de las primeras dos letras de uno de los pacientes que sufrió este trastorno). La determinación de anticuerpos anti-HU en



el líquido cefalorraquídeo tiene una especificidad de 99% y una sensibilidad de 88% para el diagnóstico de cáncer. Además de anticuerpos anti-HU se han hallado anticuerpos antianfifisina,<sup>43</sup> anti-Ma, en pacientes con cáncer testicular;<sup>44</sup> anti-CV2 en pacientes con timoma;<sup>45</sup> antialfa enolasa en pacientes con adenocarcinoma gástrico;<sup>46</sup> anticuerpos contra el receptor de NDMA en pacientes con teratomas<sup>47-48</sup> y anti-GAD en pacientes con tumores pancreáticos.<sup>41</sup>

El tratamiento de la neoplasia subyacente constituye el tratamiento de elección de la encefalomiелitis paraneoplásica. La encefalitis con anti-NMDAR constituye la excepción a la regla en donde el tratamiento de la neoplasia subyacente no altera el curso del trastorno neurológico.

### **Encefalitis límbica**

La encefalitis límbica fue inicialmente descrita por Corsellis en 1968.<sup>49</sup> La encefalitis límbica es clínicamente sugerida por su instalación subaguda que va de días y hasta 12 semanas. Se caracteriza por crisis convulsivas, pérdida de la memoria, confusión y síntomas psiquiátricos que sugieren involucramiento del sistema límbico. Estos síntomas recuerdan a los de la encefalitis herpética o al síndrome de Wernicke Korsakoff.

El diagnóstico definitivo de encefalitis límbica debe incluir evidencia por imagen (SPECT, PET o IRMN) o neuropatológica de involucramiento del sistema límbico. El líquido cefalorraquídeo muestra características inflamatorias en 80% de los casos, aproximadamente; puede ser útil para apoyar el diagnóstico clínico.<sup>50</sup> Se hallan anticuerpos contra VGKC (canales de potasio mediados por voltaje) en 71%, anti-HU (ANNA-1) en 14% y anti-Ma2 en 71%.

La neuropatología de la encefalitis límbica está localizada en la parte mesial de los lóbulos temporales y otras partes del sistema límbico; los hallazgos anatomopatológicos consisten en inflamación del parénquima cerebral y a veces de la corteza cerebral, con edema.<sup>51</sup> Se han descrito variantes de esclerosis pura de los cuernos de Ammon.<sup>52</sup> La encefalitis límbica paraneoplásica en el contexto de enfermedad de Hodgkin, es conocida como síndrome de Ofelia, descrito por Carr<sup>53</sup> en su hija adolescente.

### **Degeneración cerebelosa**

El cerebelo es una diana de autoinmunidad frente a proteínas del sistema nervioso central en cáncer. Los pacientes con degeneración cerebelosa paraneoplásica presentan un

síndrome pancerebeloso severo que se instaura habitualmente en menos de 12 semanas. La secuencia usual es ataxia apendicular seguida por ataxia troncal. Se presentan disartria y disfagia.

En la imagen por resonancia magnética del encéfalo se demuestra atrofia cerebelosa en las fases crónicas, rara vez se observa edema cerebelar en la fase aguda con contraste (gadolinio). Este síndrome se asocia primordialmente con anticuerpos anti-Yo,(CPA-1), en el 100%,<sup>54</sup> aunque se pueden encontrar anticuerpos anti-HU (17%)<sup>12</sup>, anti Ma-1 (5% cuando hay ataxia cerebelosa primordialmente)<sup>55</sup> y anti TR (96% en pacientes con degeneración cerebelosa y enfermedad de Hodgkin).<sup>56</sup> Está asociado con neoplasias de mama y ovario; con menos frecuencia a cáncer pulmonar de células pequeñas y enfermedad de Hodgkin.

### **Síndrome de opsoclono-mioclono**

El síndrome de opsoclono-mioclono constituye una discinesia con movimientos sacádicos multidireccionales, arrítmicos, involuntarios, caóticos, con componentes horizontales y verticales además de mioclonías en tronco y extremidades, ataxia cerebelosa, temblor y encefalopatía.<sup>57</sup> Los movimientos sacádicos del síndrome de opsoclono-mioclono se pueden diferenciar del nistagmo en que la fase en que el ojo se aleja del objetivo es siempre sacádico y no un movimiento suave.

En la mayoría de los pacientes no se encuentran anticuerpos onconeurales pero se han reportado anticuerpos anti-Ri (ANNA-2) en pacientes con cáncer pulmonar de células pequeñas<sup>58</sup> y de mama.<sup>24</sup>

La mitad de los niños con síndrome de opsoclono-mioclono-ataxia presentan neuroblastoma. En adultos se asocia con cáncer pulmonar de células pequeñas, de mama y de ovario. El líquido cefalorraquídeo muestra características inflamatorias con pleocitosis; en la citometría de flujo se advierte expansión de linfocitos B que varía con el curso de la enfermedad y el tratamiento. La inmunoterapia con glucocorticoides e inmunoglobulina intravenosa beneficia a los pacientes sólo cuando el tumor se ha controlado.<sup>59-60</sup>

### **Neuropatía sensitiva subaguda**

La neuropatía sensitiva subaguda paraneoplásica se caracteriza por afección de los ganglios de las raíces dorsales. Se instala con adormecimiento, dolor en las extremidades y ataxia sensitiva de la marcha. Es característicamente asi-

métrica y afecta las extremidades torácicas. Los pacientes pueden tener, además, afección periférica y autonómica, incluyendo polineuropatía sensoriomotora y mononeuritis múltiple. En un estudio el dolor fue el síntoma prominente en 85% de los casos.<sup>61</sup>

En la imagen por resonancia magnética es normal observar reforzamientos en las raíces espinales en las secuencias T1 contrastadas con gadolinio. En los estudios electrofisiológicos se observan potenciales de conducción sensitiva pequeños o bien ausentes. En el líquido cefalorraquídeo se muestran proteínas elevadas, pleocitosis con predominio de linfocitos y bandas oligoclonales no específicas.

Los anticuerpos anti-HU (ANNA-1) se hallan presentes en 40%<sup>62</sup> de los pacientes, anti-CV2(CRMP5) en 27% y antianfifisina en 22%. Se asocia con cáncer pulmonar de células pequeñas y con cánceres de mama y ovario.

### **Síndrome de Lambert Eaton**

El síndrome de Lambert Eaton se caracteriza por debilidad muscular proximal; el paciente a menudo refiere debilidad para la marcha y al subir escaleras. Los síntomas de disfunción autonómica son también frecuentes, como boca seca y estreñimiento. Los reflejos miotáticos están habitualmente disminuidos pero mejoran con el ejercicio.

Los anticuerpos contra los canales de calcio mediados por voltaje (VGCC) causan que sea liberada menos acetilcolina con cada estimulación nerviosa, afectando así la función de los nervios motores, simpáticos posganglionares y parasimpáticos.

En el estudio electrofisiológico los pacientes con síndrome de Lambert Eaton tienen disminuido el componente muscular de los potenciales de acción, a menudo 10% de lo normal, y muestran disminución con la estimulación nerviosa repetitiva de 1 a 5 Hz. Las latencias motoras y sensitivas y las velocidades de neuroconducción son normales. Después del ejercicio, o con estimulación repetitiva a 20 Hz o más por 10 segundos, el componente muscular de la amplitud de los potenciales de acción incrementa 100% o más; fenómeno debido a la acumulación de calcio en la terminal nerviosa, más rápida de la que puede ser removida por la mitocondria permitiendo un incremento en la cantidad de acetilcolina liberada.<sup>63</sup>

De los pacientes con síndrome de Lambert-Eaton de origen neoplásico 100% tiene anticuerpos P/Q VGCC aunque también se observan en 90% de los pacientes sin cáncer.<sup>63-64</sup> Este canal de calcio mediado por voltaje reside

en la terminal nerviosa presináptica y, cuando se despolariza, permite que el calcio penetre a la célula. El calcio se requiere para la liberación presináptica de acetilcolina y al cruzar el espacio neuromuscular uniéndose a los receptores posinápticos específicos en la membrana muscular, lo que resulta en despolarización y contracción muscular.

El diagnóstico de síndrome de Lambert Eaton se basa en el patrón electromiográfico y en la demostración de anticuerpos contra P/Q VGCC. Aunque la mayoría de los pacientes con síndrome de Lambert Eaton están asociados con cáncer, usualmente pulmonar de células pequeñas, los pacientes en los que no se detecta cáncer pueden tener algún otro trastorno autoinmunitario.

El tratamiento del síndrome de Lambert Eaton con inmunoterapia, sin tratamiento del cáncer subyacente, ofrece resultados desalentadores. En un estudio se mostró mejoría de los síntomas con el uso de 3,4 diaminopiridina<sup>65</sup>, un agente que bloquea los canales de potasio, que previene la repolarización de la terminal nerviosa y permite, así, que entre más calcio a la célula y se libere una mayor cantidad de acetilcolina.<sup>63</sup>

### **REFERENCIAS**

1. Darnell, R.B. and Posner, J.B. Paraneoplastic syndromes involving the nervous system. *N Engl J Med* 2003;349:1543-1554.
2. Molina-Garrido M, Guillen-Ponce C, Martinez S and Guirado-Risueno M. Diagnosis and current treatment of neurological paraneoplastic syndromes. *Clin Transl Oncol* 2006;8:796-801.
3. Sculier J-P, Feld R, Evans WK, et al. Neurologic disorders in patients with small cell lung cancer. *Cancer* 1987;60:2275-2283.
4. Levy Y, Afek A, Sherer Y, et al. Malignant thymoma associated with autoimmune diseases: a retrospective study and review of the literature. *Semin Arthritis Rheum* 1998;28:73-79.
5. Latov N. Pathogenesis and therapy of neuropathies associated with monoclonal gammopathies. *Ann Neurol* 1995;37:Suppl 1:S3.
6. Giometto B, Grisold W, Vitaliani R, et al for the PNS Euronetwork. Paraneoplastic Neurologic Syndrome in the PNS Euronetwork Database A European Study From 20 Centers. *Arch Neurol* 2010;67(3):330-335.
7. Carpentier AF, Voltz R, DesChamps T, Posner JB, Dalmau J, Rosenfeld MR. Absence of HuD gene mutations in paraneoplastic small cell lung cancer tissue. *Neurology* 1998;50:1919.
8. Storstein A, Monstad SE, Haugen M et al. Onconeural antibodies: Improved detection and clinical correlations. *J neuroimmunology* 2011;232:166-170.
9. Graus F, Keime-Guibert F, Reñe R, et al. Anti-HU associated paraneoplastic encephalomyelitis: analysis of 200 patients. *Brain* 2001;124:1138-1148.

10. Rojas I, Graus F, Keime-Guibert F, et al. Long-term clinical outcome of paraneoplastic cerebellar degeneration and anti-Yo antibodies. *Neurology* 2000;55:713-715.
11. 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;78:1363-1368.
12. Lucchinetti CF, Kimmel D.W., Lennon V.A., 1998. Paraneoplastic and oncologic profiles of patients seropositive for type 1 antineuronal nuclear autoantibodies. *Neurology* 1998;50:652-657.
13. Evoli A, Lo Monaco M, Marra R, Lino MM, Batocchi AP, Tonali PA. Multiple paraneoplastic diseases associated with thymoma. *Neuromuscul Disord* 1999;9:601-603.
14. Vernino S, Eggenberger E, Rogers L, Lennon VA. Paraneoplastic neurological autoimmunity associated with ANNA-1 autoantibody and thymoma. *Neurology* 2002;59(6):929-932.
15. Dalmau J, Furneaux HM, Cordon-Cardo C, et al. The expression of the Hu ( paraneoplastic encephalomyelitis/sensory neuronopathy ) antigen in human normal and tumor tissues. *Am J Pathol* 1992;141:881-886.
16. Pittock SJ, Lucchinetti CF, Lennon VA. Anti-neuronal nuclear autoantibody type 2: paraneoplastic accompaniments. *Ann Neurol* 2003;53(5):580-587.
17. Drlicek M, Bianchi G, Bogliun G, et al. Antibodies of the anti-Yo and anti-Ri type in the absence of paraneoplastic neurological syndromes: a long-term survey of ovarian cancer patients. *J Neurol* 1997;244(2):85-89.
18. Dropcho EJ, Kline LB, Riser J. Antineuronal (anti-Ri) antibodies in a patient with steroid-responsive opsoclonus-myoclonus. *Neurology* 1993;43(1):207-211.
19. Jongen JL, Moll WJ, Sillevs Smitt PA, Vecht CJ, T ijsen CC. Anti-Ri positive opsoclonus-myoclonus- ataxia in ovarian duct cancer. *J Neurol* 1998;245(10):691-692.
20. Kikuchi H, Yamada T, Okayama A, et al. Anti-Ri-associated paraneoplastic cerebellar degeneration without opsoclonus in a patient with a neuroendocrine carcinoma of the stomach. *Fukuoka Igaku Zasshi* 2000;91(4):104-109.
21. Prestigiacomo CJ, Balmaceda C, Dalmau J. Anti-Ri-associated paraneoplastic opsoclonus- ataxia syndrome in a man with transitional cell carcinoma. *Cancer* 2001;91(8):1423-1428.
22. Harloff A, Hummel S, Kleinschmidt M, Rauer S. Anti-Ri antibodies and limbic encephalitis in a patient with carcinoid tumour of the lung. *J Neurol* 2005;252(11):1404-1405.
23. Launay M, Bozzolo E, Venissac N, Delmont E, Fredenrich A, Thomas P. Paraneoplastic limbic encephalitis with positive anti-Ri antibodies and mediastinal seminoma. *Rev Neurol (Paris)* 2008;164(6-7):612-619.
24. Luque FA, Furneaux HM, Ferziger R, et al. Anti-Ri: an antibody associated with paraneoplastic opsoclonus and breast cancer. *Ann Neurol* 1991;29(3):241-251.
25. Buckanovich RJ, Posner JB, Darnell RB. Nova, the paraneoplastic Ri antigen, is homologous to an RNA-binding protein and is specifically expressed in the developing motor system. *Neuron* 1993;11(4):657-672.
26. Buckanovich RJ, Yang YY, Darnell RB. The onconeural antigen Nova-1 is a neuronspecific RNA-binding protein, the activity of which is inhibited by paraneoplastic antibodies. *J Neurosci* 1996;16(3):1114-1122.
27. Fueyo J, Ferrer I, Valdeoriola F, Graus F. The expression of a neuronal nuclear antigen (Ri) recognized by the human anti-Ri autoantibody in the developing rat nervous system. *Neurosci Lett* 1993;162(1-2):141-144.
28. Antoine JC, Honnorat J, Vocanson C, et al. Posterior uveitis, paraneoplastic encephalomyelitis and auto-antibodies reacting with developmental protein of brain and retina. *J Neurol Sci* 1993;117:215-223.
29. Goshima Y, Nakamura F, Strittmatter P, Strittmatter SM. Collapse induced growth cone collapse mediated by an intracellular protein related to UNC-33. *Nature* 1995;376:509-514.
30. Inatome R, Tsujimura T, Hitomi T, Mitsui N, Hermann P, Kuroda S, Yamamura H, Yanagi S. Identification of CRAM, a novel unc-33 gene family protein that associates with CRMP3 and protein-tyrosine kinase(s) in the developing rat brain. *J Biol Chem* 2000;275:27291-27302.
31. De Camilli P, Thomas A, Cofield R, et al. The synaptic vesicle-associated protein amphiphysin is the 128-kD autoantigen of Stiff-Man syndrome with breast cancer. *J Exp Med* 1993;178:2219-2223.
32. Pittock SJ, Lucchinetti CF, Parisi JE, et al. Amphiphysin autoimmunity: paraneoplastic accompaniments. *Ann Neurol* 2005;58:96-107.
33. Folli F, Solimena M, Cofield R, 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;328:546-551.
34. Saiz A, Dalmau J, Butler MH, et al. Anti-amphiphysin I antibodies in patients with paraneoplastic neurological disorders associated with small cell lung carcinoma. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999;66:214-217.
35. De Angelis LM, Posner JB. Neurologic complications of cancer, 2nd edn. Oxford: Oxford University Press, 2009. pp: 577-608.
36. Graus F, Delattre JY, Antoine JC, Dalmau J, Giometto B, Grisold W, et al. Recommended diagnostic criteria for paraneoplastic neurological syndromes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004;75:1135-1140.
37. Wilkinson PC, Zeromski J. Immunofluorescent detection of antibodies against neurons in sensory carcinomatous neuropathy. *Brain* 1965;88:529-538.
38. Amato AA, Collins MP. Neuropathies associated with malignancy. *Semin Neurol* 1998;18:125-144.
39. Croft PB, Wilkinson M. The incidence of carcinomatous neuropathy in patients with various types of carcinoma. *Brain* 1965;88:427-34.
40. Voltz R, Gultekin SH, Rosenfeld MR, et al. A serological marker of paraneoplastic limbic and brainstem encephalitis in patients with testicular cancer. *N Engl J Med* 1999;340:1788-1795.
41. Hernandez-Echebarria L, Saiz A, Are's A, et al. Graus F: Paraneoplastic encephalomyelitis associated with pancreatic tumor and anti- GAD antibodies. *Neurology* 2006;66:450-451.
42. Coeytaux A, Kressig R, Zulian GB. Hepatocarcinoma with concomitant paraneoplastic encephalomyelitis. *J Palliat Care* 2001;17:59-60.
43. Dropcho EJ. Anti-amphiphysin antibodies with small-cell lung carcinoma and paraneoplastic encephalomyelitis. *Ann Neurol* 1996;39:659-667.
44. Voltz R, Gultekin SH, Rosenfeld MR, et al. A serological marker of paraneoplastic limbic and brainstem encephalitis in patients with testicular cancer. *N Engl J Med* 1999;340:1788-1795.



45. Honnorat J, Agüera M, Zalc B, et al. POP66, a paraneoplastic encephalomyelitis related antigen, is a marker of adult oligodendrocytes. *J Neuropathol Exp Neurol* 1998;57:311–322.
46. Tojo K, Tokuda T, Yazaki M, et al. Paraneoplastic sensorimotor neuropathy and encephalopathy associated with anti-alpha-enolase antibody in a case of gastric adenocarcinoma. *Eur Neurol* 2004;51:231.
47. Kort DH, Vallerie AM, DeMarco EF, et al. Paraneoplastic anti-N-methyl-D-aspartate-receptor encephalitis from mature cystic teratoma. *Obstet Gynecol* 2009;114:373–376.
48. Dalmau J, Tu'zu'n E, Wu HY, et al. Paraneoplastic anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis associated with ovarian teratoma. *Ann Neurol* 2007;61:25–36.
49. Corsellis, J.A.N., Goldberg, G.J. and Norton, A.R. 'Limbic encephalitis' and its association with carcinoma. *Brain*. 1968;91:481–495.
50. Gultekin SH, Rosenfeld MR, Voltz R, et al. Paraneoplastic limbic encephalitis: neurological symptoms, immunological findings and tumour association in 50 patients. *Brain* 2000;123:1481–1494.
51. Ulrich J, Spiess H and Huber R. Neurologische Syndrome als Fernwirkung maligner Tumore (Ammonshornsclerose bei Bronchuskarzinom). *Schw Arch Neurol Neurochir Psychiat* 1967;99:83–00.
52. Shinohara, T., Kojima, H., Nakamura, N., Ogata, A., Betsuyaku, T., Suzuki, A. et al. Pathology of pure hippocampal sclerosis in a patient with dementia and Hodgkin's disease: the Ophelia syndrome. *Neuropathology* 2005;25:353–360.
53. Carr I: The Ophelia syndrome: Memory loss in Hodgkin's disease. *Lancet* 1982;1:844–845.
54. Peterson K, Rosenblum MK, Kotanides H, et al. Paraneoplastic cerebellar degeneration. I. A clinical analysis of 55 anti-Yo antibody-positive patients. *Neurology* 1992;42:1931–1937.
55. Dalmau J, Graus F, Villarejo A, et al. Clinical analysis of anti-Ma2 associated encephalitis. *Brain* 2004;127(Pt8):1831–1844.
56. Bernal F, Shams'ili S, Rojas I, et al. Anti-Tr antibodies as markers of paraneoplastic cerebellar degeneration and Hodgkin's disease. *Neurology* 2003;60:230–234.
57. Wong AM, Musallam S, Tomlinson RD, et al. Opsoclonus in three dimensions: oculographic, neuropathologic and modeling correlates. *J Neurol Sci* 2001;189:71–81.
58. Bataller L, Rosenfeld MR, Graus F, et al. Autoantigen diversity in the opsoclonus-myoclonus syndrome. *Ann Neurol* 2003;53:347–353.
59. Bataller L, Graus F, Saiz A, et al. Clinical outcome in adult onset idiopathic or paraneoplastic opsoclonus-myoclonus. *Brain* 2001;124:437–443.
60. Erlich R, Morrison C, Kim B, et al. ANNA-2: an antibody associated with paraneoplastic opsoclonus in a patient with large-cell carcinoma of the lung with neuroendocrine features: correlation of clinical improvement with tumor response. *Cancer Invest* 2004;22:257–261.
61. Camdessanche JP, Antoine JC, Honnorat J, et al. Paraneoplastic peripheral neuropathy associated with anti-hu antibodies. A clinical and electrophysiological study of 20 patients. *Brain* 2002;125:166–175.
62. Sillevs SP, Grefkens J, de Leeuw B, et al. Survival and outcome in 73 anti-Hu positive patients with paraneoplastic encephalomyelitis/sensory neuronopathy. *J Neurol* 2002;249:745–753.
63. Thomas BT, Rubin M. Paraneoplastic neurological syndromes: a review. *Neurologist* 2009;15:21–33.
64. Lennon VA. Serological profile of myasthenia gravis and distinction from the Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *Neurology* 1997;48:523–527.
65. Sanders DB, Massey JM, Sanders LL, et al. A randomized trial of 3,4-diaminopyridine in Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *Neurology* 2000;54:603–607.