

# Síndromes neurológicos paraneoplásicos (Parte II): Sistema Nervioso Periférico y Autonómico

Cacho Díaz Bernardo,\* Estañol Vidal Bruno\*\*

\* Coordinador de Neurología, Instituto Nacional de Cancerología.

\*\* Laboratorio de Neurofisiología, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán.

Revista Mexicana de Neurociencias

Mayo-Junio, 2010; 11(3): 226-233

## INTRODUCCIÓN

Las enfermedades del sistema nervioso periférico (SNP) son los trastornos neurológicos más frecuentes asociados a cáncer. Se ha reportado que hasta 50% de los pacientes con cáncer pueden tener neuropatía periférica;<sup>1-3</sup> aunque los Síndromes Neurológicos Paraneoplásicos (SxNP) son raros, la presentación clínica ordinariamente antecede el diagnóstico de cáncer (ver Parte I, Rev Mex Neurociencia 2010; 2).

En esta segunda parte, se tratarán los principales Síndromes Neurológicos Paraneoplásicos (SxNP) del SNP: neuronopatía sensitiva, síndrome miasteniforme de Lambert-Eaton, neuropatías sensitivas y motoras, neuropatía vasculítica, miopatías inflamatorias, miastenia gravis, neuromiotonía adquirida; del Sistema Nervioso Autónomo (SNA): pseudo-obstrucción gastrointestinal crónica, pandisautonomía subaguda.

## NEURONOPATÍA SENSITIVA PARANEOPLÁSICA

La neuronopatía sensitiva paraneoplásica (NSP) fue descrita en 1948 por Denny-Brown,<sup>4</sup> también conocida como ganglionopatía sensitiva. Se debe a destruc-

ción de las neuronas en el ganglio de la raíz dorsal, en donde se ha demostrado infiltración por células mononucleares, degeneración neuronal y cuerpos de Nageotte;<sup>5-7</sup> puede presentarse de manera aislada o frecuentemente como parte de panencefalomielitis (PEM). Clínicamente,<sup>8-18</sup> el cuadro tiene inicio agudo o subagudo, manifestado por dolor y parestesias, pérdida sensitiva inicialmente asimétrica, que puede simular radiculopatía o polineuropatía, generalmente en miembros superiores. A la exploración física (EF) existe pérdida de propiocepción y/o nocicepción, hipo o arreflexia, ataxia apendicular. Los síntomas progresan en semanas, involucrando extremidades, tórax e incluso nervios craneales,<sup>19,20</sup> llevando a la incapacidad entre los seis a nueve meses. Eventualmente, existen anomalías en todas las modalidades de sensibilidad, resultando en ataxia limitante, movimientos pseudoatetósicos y dolor neuropático. A diferencia de la neuropatía por derivados del platino, la NSP predomina en miembros torácicos y existe pérdida de todas las modalidades de sensación incluyendo fibras delgadas; cabe destacar el predominio prácticamente exclusivo sensitivo de la NSP a diferencia de otras neuropatías sensitivo-motoras, por ejemplo, por taxanos (paclitaxel, docetaxel), diabetes, VIH.

## RESUMEN

Los Síndromes Neurológicos Paraneoplásicos (SxNP) del sistema Nervioso Periférico (SxNP-SNP) incluyen trastornos de las raíces, plexos, nervios periféricos, unión neuromuscular y músculo. Los SxNP del Sistema Nervioso Autónomo (SxNP-SA) incluyen trastornos de inervación simpática o parasimpática, en especial del tubo digestivo y sistema cardiovascular, todas asociadas con neoplasia y/o anticuerpos antionconeuronales. Los SxNP SNP más comunes son la Neuronopatía Sensitiva Paraneoplásica (NSP) y el Síndrome Miasteniforme de Lambert-Eaton (SLE). La NSP precede hasta en 50-74% de las veces a una panencefalomielitis y frecuentemente tiene anticuerpos anti-Hu asociados con carcinoma de células pequeñas de pulmón. Por otra parte, des-

*Neurological paraneoplastic syndromes (Part II): autonomic and peripheral nervous system*

## ABSTRACT

*Neurological paraneoplastic syndromes (NPS) of the peripheral nervous system (NPS-PNS) comprise diseases of roots, plexus, peripheral nerve, neuromuscular union and muscle. NPS of the autonomic system may encompass sympathetic or parasympathetic nervous system disorders, especially in the cardiovascular and gastrointestinal systems, all are associated with cancer or well-characterized antionconeural antibodies. The most common NPS-PNS include paraneoplastic sensitive neuronopathy (PSN) and Lambert-Eaton myasthenic syndrome (LES). PSN precedes up to 50-74% to a panencephalomyelitis and often has anti-HU*

de su descripción el SLE se considera como uno de los SxNP más clásicos. Se caracteriza por falla presináptica producida por anticuerpos anti canales de calcio voltaje dependiente tipo V/Q necesarios para la liberación de acetilcolina, y se asocia a neoplasia en 40-60%. En esta revisión se describen en detalle los SxNPx del sistema nervioso periférico y autónomo.

**Palabras clave:** Síndrome neurológico paraneoplásico, sistema nervioso periférico, sistema nervioso autónomo, neuropatía.

*antibodies associated to small cell lung carcinoma. On the other hand, since its description LES is considered as a NPS classical syndrome. It is produce by a presynaptic failure due to antibodies anti-channel of calcium dependent of voltage type V/Q required for acetylcholine liberation and associated to cancer in 40-60%. In this review, we describe in detail the NPS of the peripheral nervous and autonomic systems.*

**Key words:** Paraneoplastic neurological syndrome, peripheral nervous system, autonomic nervous system, neuropathy.

Los estudios neurofisiológicos<sup>10,20</sup> confirman el involucro predominante de nervios sensitivos, con potenciales compuestos de acción muscular (CMAP) y ondas F normales. Ocasionalmente, existe afección de nervios motores, en cuyos casos, se ha demostrado la presencia de degeneración axonal y desmielinización además de pérdida de neuronas ganglionares sensitivas con positividad para otros anticuerpos: anti CV2/CRMP5, anfifisina<sup>2,21-27</sup> con o sin anti Hu.

En los pacientes con NSP, ésta precede hasta en 50-74% de las veces a la PEM,<sup>28-34</sup> frecuentemente tienen anticuerpos anti-Hu y casi siempre se asocia con carcinoma de células pequeñas de pulmón (CCPP). La

NSP se presenta de manera aislada sólo en 24% de las veces.<sup>34,35</sup> La sensibilidad de los anticuerpos anti-Hu en el diagnóstico de NSP es de 82% y la especificidad de 99.8%.<sup>36</sup> En pacientes con CCPP, 0-4% tienen NSP;<sup>36-38</sup> la positividad de anticuerpos anti-Hu, sugiere una mejor respuesta al tratamiento de la neoplasia<sup>34,39,40</sup> y desarrollo de SxNP;<sup>41</sup> no existe correlación entre los títulos y el pronóstico neurológico.<sup>42</sup>

Otras neoplasias asociadas a NSP incluyen: cáncer de pulmón no CCPP, cáncer de mama, linfoma, próstata, colon, tumores neuroendocrinos, sarcomas, ovario, linfoma. El LCR suele demostrar hiperproteínorraquia y pleocitosis mononuclear o linfocítica, en especial cuando se asocia a PEM. Treinta

| Tabla 1                                                                                             |                                                                                                                                                                       |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Abordaje del paciente con sospecha de neuropatía sensitiva paraneoplásica sin y con cáncer conocido |                                                                                                                                                                       |
| Cáncer no conocido                                                                                  |                                                                                                                                                                       |
| Características clínicas                                                                            | Inicio subagudo, progresión rápida.                                                                                                                                   |
| Estudios de LCR                                                                                     | Células inflamatorias, índice de IgG, bandas oligoclonales.                                                                                                           |
| Estudios séricos                                                                                    | Anticuerpos antineuronales (anti-Hu), marcadores tumorales inmunoelectroforésis en sangre y orina.                                                                    |
| Estudios neurofisiológicos                                                                          | Estudios de conducción nerviosa, potenciales sensitivos, electromiografía,* prueba de electroestimulación repetitiva.**                                               |
| Factores de riesgo para neoplasia                                                                   | Tabaquismo, historia familiar.                                                                                                                                        |
| Descartar malignidad                                                                                | Examen físico, TAC tórax, mamografía, examen pélvico (USG, TAC o IRM), ultrasonido testicular, guayaco en heces, serie ósea. Si todo negativo, repetir en seis meses. |
| Cáncer conocido                                                                                     |                                                                                                                                                                       |
| Descartar metástasis                                                                                | IRM de sitios afectados, citología de LCR, biopsia de nervio (leucemia o linfoma).                                                                                    |
| Tratamiento de neoplasia                                                                            | Quimioterapia (cisplatino, paclitaxel, docetaxel, alcaloides derivados de vinca, etc.), plexopatía post radiación.                                                    |
| Estado nutricional y metabólico                                                                     | Diabetes, falla renal o hepática, alcoholismo, déficit de vitamina B <sub>12</sub> .                                                                                  |
| Infecciones oportunistas                                                                            | Plexitis braquial, Guillain-Barré.                                                                                                                                    |
| Anticuerpos anti Hu                                                                                 |                                                                                                                                                                       |
| Otra etiología                                                                                      | Neuropatías hereditarias, neuropatías inflamatorias autoinmunidad, etc.                                                                                               |

\* Cuando la NSP se asocia a PEM, las disfunción de motoneuronas es común. \*\*10-16% de los pacientes con NSP/PEM tienen Síndrome de Eaton-Lambert.

por ciento de los pacientes pueden tener datos de neuropatía autónoma.<sup>10</sup>

Los criterios diagnósticos se han mencionado con anterioridad. Los diagnósticos diferenciales incluyen:<sup>43-45</sup> Neuropatía tóxica por quimioterapia (QT),<sup>46</sup> Sjögren, deficiencia de vitamina B<sub>12</sub>, ataxia de Fiederich, amiloidosis, amiotrofia diabética, VIH, HTLV-1, virus Epstein Barr, hepatitis viral, síndrome de Guillain-Barre.

En pacientes, especialmente mujeres, con cuadro subagudo de parestias asimétricas, que involucran cara o tórax, con pérdida de propiocepción, se debe pensar en NSP.<sup>47</sup> En la [tabla 1](#) se describe el abordaje de pacientes con sospecha de NSP con y sin cáncer conocido; la NSP precede al diagnóstico de cáncer hasta por dos años.

### Neuropatías paraneoplásicas

Existen neuropatías asociadas a neoplasias,<sup>3,34,35,45,48-54</sup> en la [tabla 2](#) se describen las más frecuentes. Generalmente se asocian a enfermedades hematológicas<sup>55-56</sup> por ejemplo: mieloma múltiple (MM), mieloma osteoesclerótico, paraproteinemias, linfoma y leucemias. Existen reportes en cáncer de próstata, vejiga, gástrico, mama, adenocarcinoma.<sup>50,57,58</sup> La presencia de neuropatía es más frecuente en macroglobulinemia de Waldenstrom, gamopatía de significado incierto, amiloidosis que en MM.<sup>59</sup> Dependiendo de los criterios diagnósticos, se puede detectar polineuropatía paraneoplásica entre 10-40% de to-

dos los pacientes con cáncer; habitualmente preceden al diagnóstico de malignidad y una vez iniciado el tratamiento, la distinción con neuropatías asociadas a QT/RT es difícil. Los anticuerpos asociados con neuropatías incluyen anti-Hu, anti CV2/CRMP5, anti-Ri, anfifisina, canales de calcio, Trk, Yo, Anti VGKC.<sup>31,24,27,58,60-68</sup> En casos de neuropatía desmielinizante inflamatoria y vasculítica paraneoplásica, la respuesta a agentes inmunosupresores es adecuada.<sup>69,70</sup>

En ocasiones, como causa rara de falla ventilatoria en pacientes con cáncer, se debe pensar en SxNP especialmente en forma de *Miastenia gravis*, síndrome de Guillain-Barre y Lambert-Eaton.<sup>71</sup>

### SÍNDROME DE LAMBERT-EATON

En 1956 Lambert inició un nuevo campo de la neurología al reportar el primer síndrome paraneoplásico,<sup>72</sup> desde entonces, se considera al Síndrome de Lambert-Eaton (SLE), como uno de los SxNP clásicos.<sup>73</sup> La fisiopatología se ejemplifica en la [figura 1](#); se caracteriza por una falla presináptica producida por anticuerpos anti-canales de calcio voltaje dependiente tipo V/Q (anti V/Q VGCC) necesarios para la liberación de acetilcolina. Existen diversos anticuerpos anti VGCC con distintas manifestaciones clínicas, concretamente, los anti V/Q se han asociado a SLE.<sup>74</sup> Puede coexistir SLE con degeneración cerebelosa paraneoplásica (DCP), disfunción autónoma o encefalitis límbica (EL).<sup>75-78</sup>

Tabla 2  
Neuropatías paraneoplásicas

| Síndrome clínico                                         | Tumores asociados                                                                          | Anticuerpos                        | Respuesta a tratamiento* |
|----------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------|--------------------------|
| Neuropatía sensitiva/neuropatía ataxiante                | CCPP, discrasias plasmáticas                                                               | Anti Hu, anti CV2 anti anfifisina. | Mala respuesta           |
| Polineuropatía desmielinizante aguda, plexitis braquial. | Linfoma de Hodgkin                                                                         | Anti Hu, anti CV2.                 | Buena respuesta          |
| Polineuropatía crónica desmielinizante                   | Mieloma osteoclástico, síndrome de POEMs, discrasias plasmáticas, linfoma, melanoma.       | ¿?                                 | Buena respuesta          |
| Neuropatía motora multifocal                             | Discrasias células plasmáticas.                                                            | ¿?                                 | Buena respuesta          |
| Mononeuritis múltiple/neuropatía vasculítica             | Crioglobulinemia, cáncer de pulmón, próstata, útero, riñón, gástrico, linfoma, endometrio. | ¿?                                 | Buena respuesta          |
| Neuropatía de fibras delgadas/autónoma                   | Amiloidosis, discrasias plasmáticas.                                                       | Anti Hu.                           | Buena respuesta          |
| Polineuropatía sensitiva axonal distal                   | Discrasias células plasmáticas, tumores sólidos.                                           | Anti CV2, anti Hu.                 | Mala respuesta           |

\* Esteroides, azatioprina, ciclofosfamida, IVIG o plasmaféresis.

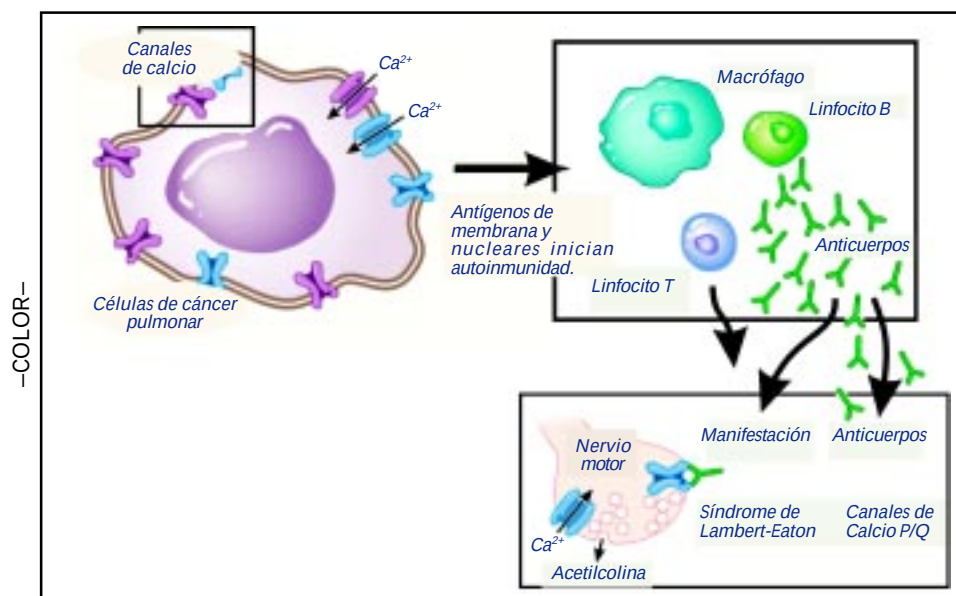


Figura 1. Fisiopatología del Síndrome de Lambert-Eaton.<sup>142</sup>

Se detecta SLE asociada a neoplasia (SLEAN) entre 40-60% de las veces,<sup>79-81</sup> siendo más frecuente SLEAN entre mayor edad al inicio de síntomas y duración de enfermedad, ausencia de comorbilidad autoinmune, género masculino, pérdida de peso y tabaquismo. La presencia de anticuerpos anti SOX1 indica alto riesgo de asociación con CCPP.<sup>80,82</sup> Las manifestaciones clínicas incluyen:<sup>79,83</sup> Debilidad en Miembros Inferiores (Msls) que incrementa con ejercicio y altas temperaturas, hipo o arreflexia, potenciación post-tetánica, falla autonómica (boca seca, impotencia, constipación, visión borrosa), alteraciones de nervios craneales (diplopía, ptosis, trastornos del habla y deglución) y rara vez falla ventilatoria.

Los estudios neurofisiológicos<sup>18,79,84</sup> demuestran casos de conducción nerviosa normales en la mayoría, incremento del CMAP con ejercicio y estimulación repetitiva a altas frecuencias (20 Hz) hasta de 800% (prueba positiva si existe incremento  $\geq 100\%$ ), sin decremento con estimulación a baja frecuencia (3Hz).

El principal diagnóstico diferencial es la *Miastenia gravis* (MG); si un paciente tiene inicio de debilidad rostrocaudal (en especial inicio ocular), edad temprana, debilidad sólo en miembros superiores (MsSs), bulbar u ocular; debe considerarse en primer lugar MG.<sup>81</sup>

La principal neoplasia asociada es CCPP, pero también se ha reportado en pacientes con linfosarcoma, cáncer de mama, páncreas, tumor de Merckel.<sup>79,85,86</sup> Al parecer, la presencia de SLE, se asocia a mejor pronóstico en pacientes con CCPP,<sup>87</sup> hecho de gran importancia para el neurólogo.

## MIASTENIA GRAVIS

La *Miastenia gravis* (MG) es una enfermedad caracterizada por debilidad fluctuante, predominio en músculos extraoculares, bulbares y proximales.<sup>73,88</sup> Su asociación con timoma se conoce desde 1899.<sup>89</sup> En 253 pacientes con MG, tratados en un centro de referencia (Cacho, García-Ramos 2010), se encontró evidencia de timoma en 30 (13%); los pacientes con MG y timoma (MGT) presentaron una mayor edad al inicio de síntomas  $44.5 \pm 14.4$  años vs.  $29.5 \pm 13.1$ , predominio en hombres y una evolución mas agresiva. Los pacientes con MGT tienen anticuerpos anti receptor de Acetilcolina (Ach R Ab), se ha demostrado la presencia de anticuerpos anti rianodina (anti RyR) y titina en una mayor proporción en aquellos con MGT que MG sin timoma, algunos incluso, sugieren peor pronóstico de la MG en aquellos con anti RyR.<sup>90-93</sup>

## MIOPATÍAS INFLAMATORIAS

Las miopatías inflamatorias (MI) incluyen: dermatomiositis (DM), polimiositis (PM), miopatía necrosante (MN), miopatía por cuerpos de inclusión (MCI), miositis eosinofílica, miositis granulomatosa y síndrome de sobreposición (SS); se caracterizan por debilidad de predominio proximal, mialgias, hallazgos electrofisiológicos e histopatológicos característicos y elevación de CPK.<sup>94-96</sup> Sólo DM, PM, MN y SS se han asociado con neoplasia. En un estudio (López-Tintos, Cacho 2005) de 118 pacientes con MI se encontró neoplasia en 11 (9.3%); en orden de frecuencia: cán-

cer cérvico-uterino (4), primario (2), desconocido, endometrio, glándula salival, ovario, vías urinarias, apéndice. Dependiendo el área geográfica, la incidencia y tipo de neoplasia varía entre 6-45%,<sup>85,95,97-108</sup> otras neoplasias reportadas incluyen: pulmón, ovario, páncreas, vejiga, estómago.

## NEUROPATÍAS AUTONÓMICAS PARANEOPLÁSICAS

Las neuropatías autonómicas paraneoplásicas (NAP) tienden a preceder el diagnóstico de neoplasia, y a diferencia de los demás SxNP, mejoran con tratamiento de la neoplasia. Pueden presentarse de manera aislada o con asociación a otros SxNP como SLE, NSP, PEM, neuromiotonía, DCP, MG.<sup>109</sup> El cuadro clínico<sup>110,111</sup> puede tener inicio agudo, subagudo o insidioso; se manifiesta con cualquier combinación de disfunción en la movilidad gastrointestinal (constipación o diarrea), vesical, hipotensión ortostática, inestabilidad de la presión arterial, frecuencia cardíaca fija, ojos secos, boca seca, disfunción pupilar, sudoromotora y/o sexual.

Los principales diagnósticos diferenciales de neuropatía autonómica incluyen:<sup>112-117</sup> diabetes,

amiloidosis idiopática autoinmune (asociada a anticuerpos anti Receptor Gangliónico de Acetil colina),<sup>118</sup> síndrome de taquicardia postural ortostática (POTS), síncope neurocardiogénico idiopático, Síndrome de Ogilvie, el resto se describe en la [tabla 3](#). Los anticuerpos asociados a NAP se describen en la [tabla 4](#),<sup>25,67,110,111,118,119</sup> siendo el más frecuente Ac Anti-Hu. Las neoplasias más frecuentemente asociadas son:<sup>120-122</sup> CCPP, pulmón no CP, ovario, mama, linfoma, timoma, ganglioneuroblastoma, tubo digestivo (páncreas, colon), renal, vejiga.

Uno de los cuadros más descritos es la neuropatía entérica paraneoplásica,<sup>117,118</sup> presente hasta en 10% de los pacientes con anticuerpos anti-Hu, se presenta con náusea, saciedad temprana, regurgitación, distensión abdominal, pérdida de peso y/o constipación. Tienden a ser refractarios a tratamiento con procinéticos y, tras el tratamiento de la neoplasia, pueden mejorar. Al estudio patológico, se ha descrito infiltración inflamatoria de los plexos mientéricos y muerte neuronal. Aún no se ha estudiado la prevalencia de NAP en pacientes con pseudo-obstrucción colónica (Síndrome de Ogilvie),<sup>123-129</sup> siendo que no es infrecuente este síndrome en nuestro medio.

Tabla 3  
Etiologías que pueden producir neuropatías autonómicas

| Etiología               | Ejemplo                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|-------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Mediada por inmunidad   | Pandisautonomía aguda y subaguda, Síndrome de Guillain-Barré, Paraneoplásico, SLE, enfermedades del tejido conectivo (AR, LEG, Sjögren), POTS, enfermedad inflamatoria intestinal, polineuropatía crónica desmielinizante (CIDP), neuropatía vasculítica y de fibras delgadas. |
| Enfermedad sistémica    | Neuropatía diabética, amiloidosis, uremia, relacionada con enfermedades hepáticas, enfermedad celiaca.                                                                                                                                                                         |
| Infeciosas              | Botulismo, lepra, enfermedad de Chagas, VIH, difteria.                                                                                                                                                                                                                         |
| Tóxica                  | Alcohol, metales pesados, solventes orgánicos, archilamida, hexacarbonos.                                                                                                                                                                                                      |
| Medicamentos            | Vincristina, cisplatino, taxoles, doxorubicina, pentamidina, podofilina, amiodarona, piridoxina.                                                                                                                                                                               |
| Hereditaria             | Neuropatía sensitiva y autonómica hereditaria, enfermedad de Fabry, enfermedad de Tangier, disautonomía familiar, citopatías mitocondriales, enteropatías hereditarias, Síndrome de Allgrove.                                                                                  |
| Nutricional             | Deficiencia de vitamina B <sub>12</sub> .                                                                                                                                                                                                                                      |
| Idiopática/Degenerativa | Enfermedad de Parkinson, Atrofia de sistemas múltiples. (Síndrome de Shy-Drager), Alzheimer, Síndrome de Ogilvie.                                                                                                                                                              |

Tabla 4  
Anticuerpos, síndrome clínico y neoplasia asociada a síndrome autonómico paraneoplásico

| Anticuerpo      | Síndrome clínico                                   | Neoplasia                                     |
|-----------------|----------------------------------------------------|-----------------------------------------------|
| Anti-Hu (CRMP5) | Neuropatía autonómica difusa. Neuropatía entérica. | CCPP, timoma.                                 |
| AChRg Ac        | Neuropatía autonómica difusa.                      | Usualmente no paraneoplásica, CCPP.           |
| AChR Ac, VGKC   | Neuropatía autonómica.                             | Mayoría no paraneoplásica, CCPP, timoma.      |
| VGCC, Anti-Hu   | SLE, neuropatía entérica.                          | CCPP (40-60%).                                |
| VGKC, CRMP-5    | Neuromiotonía, enfermedad de Morvan.               | Usualmente no paraneoplásica (timoma o CCPP). |



## NEUROMIOTONÍA

En 1961, Hyam Isaacs,<sup>131</sup> describió dos casos con un síndrome de actividad muscular continua. Clínicamente la neuromiotonía (NMT)<sup>76,131,132</sup> se presenta con hiperactividad muscular; manifestada por fasciculaciones, mioquimias inducidas por ejercicio, dolor, rigidez, calambres, pseudomiotonía o pseudotetania; es decir, los pacientes refieren contracciones musculares crónicas focales o generalizadas, en especial con el ejercicio. Algunos pacientes presentan afección sensitiva, hiperhidrosis, hipertrofia muscular y/o síntomas autonómicos. La NMT ocurre cuando los potenciales de unidad motora disparan espontáneamente a una frecuencia de 150-300 Hz; al estudio de EMG se demuestra brotes (dobletes, tripletes o múltiples) descargas de unidades motoras (mioquimias, semejando el sonido de tropas marchando) y/o descargas caracterizadas por trenes de alta frecuencia; además pueden registrarse fibrilaciones y fasciculaciones; las VCN suelen ser normales. No siempre se asocia este síndrome con neoplasia.<sup>25,131,133-135</sup> El estudio de LCR demuestra presencia de bandas oligoclonales. Existe elevación de CPK en la mitad de los pacientes.

Los anticuerpos hallados, son por lo general, anti canales de potasio voltaje dependientes (VGKC) en especial Kv 1.2 o 1.6 y anti AChR; cuando se asocia a neoplasia existe mayor frecuencia de anticuerpos anti anfifisina.<sup>68,116,136</sup>

Las neoplasias asociadas incluyen: timoma, linfoma, plasmocitoma, CCPP. El diagnóstico diferencial incluye: distrofia miotónica, miotonía paraneoplásica,<sup>137</sup> MG, amiloidosis, CIDP, envenenamiento por víbora de cascabel, intoxicación por penicilamina, alteraciones electrolíticas (por ejemplo hipocalcemia, hipolacemia).

En ocasiones, los pacientes con timoma y MG presentan este síndrome; si un paciente con MG presenta movimientos musculares anormales, además de pensar en sobredosificación de piridostigmina se debe pensar en neuromiotonía. Cuando la NMT se asocia a alteraciones del estado de alerta o psiquiátricas (alucinaciones, insomnio, fallas de memoria) se denomina Síndrome de Morvan.<sup>138-141</sup>

Existe mejoría sintomática con el empleo de fenitoína, carbamazepina y diazepam.

## AGRADECIMIENTOS

A Raymundo Ávila Nieto por la adquisición de recursos bibliográficos.

## REFERENCIAS

- McLeod JG. Paraneoplastic neuropathies. In: Dyck PJ, Thomas PK (Eds). *Peripheral neuropathy*. Philadelphia: Saunders, 1993; 2: 1583-90.
- Antoine JC, Absi LPD, Honnorat JMD, et al. Antiampiphysin Antibodies Are Associated With Various Paraneoplastic Neurological Syndromes and Tumors. *Arch Neurol* 1999; 56:172-7.
- Lipton RB, Galer BS, Dutcher JP, et al. Large and small fibre sensory dysfunction in patients with cancer. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1991; 54: 706-9.
- Denny-Brown D. Primary sensory neuropathy with muscular changes associated with carcinoma. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1948; 11: 73-87.
- Wanschitz J, Hainefellner JA, Kristoferitsch W, Drlicek M, Budka H. Ganglionitis in paraneoplastic subacute sensory neuronopathy: a morphologic study. *Neurology* 1997; 49: 1156-9.
- Rosseasu A, Benyahia B, Dalmau J, et al. T cell response to Hu-D peptides in patients with anti-Hu syndrome. *J Neurooncol* 2005; 71: 231-6.
- Graus F, Cordon CC, Posner JB. Neuronal antinuclear antibody in sensory neuronopathy from lung cancer. *Neurology* 1985; 35: 538-43.
- Falah M, Schiff D, Burns TM. Neuromuscular complications of cancer diagnosis and treatment. *J Support Oncol* 2005; 3: 271-82.
- Chalk CH, Windebank AJ, Kimmel DW, et al. The distinctive clinical features of paraneoplastic sensory neuronopathy. *Can J Neurol Sci* 1992; 19: 346-51.
- Camdessanché JP, Antoine JC, Honnorat J, et al. Paraneoplastic peripheral neuropathy associated with anti-Hu antibodies. *Brain* 2002;125: 166-75.
- Wen PY, Schiff D. Neurologic Complications of Solid Tumors. *Neurol Clin N Am* 2003; 21: 107-40.
- Briemberg HR, Amato AA. Neuromuscular complications of cancer. *Neurol Clin N Am* 2003; 21: 141-65.
- Antoine JC, Camdessanché JP. Peripheral nervous system involvement in patients with cancer. *Lancet Neurol* 2007; 6: 75-86.
- Voltz R. Paraneoplastic Neurological syndromes: an update on diagnosis, pathogenesis, and therapy. *Lancet Neurol* 2002; 1: 294-305.
- Dalmau J, Rosenfeld M. Paraneoplastic neurologic syndromes. In: Abelloff M, et al. *Abelloff's Clinical Oncology*. 4th Ed. Philadelphia: Elsevier; 2008, p. 993-1006.
- Bataller L, Dalmau J. Paraneoplastic Disorders of the Central Nervous System: Update on Diagnostic Criteria and Treatment. *Semin Neurol* 2004; 24(4): 461-71.
- Bataller L, Dalmau J. Paraneoplastic Neurologic Syndromes: Approaches to Diagnosis and Treatment. *Semin Neurol* 2003; 23(2): 215-24.
- Rees JH. Paraneoplastic Syndromes: When to suspect, how to confirm, and how to manage. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004; 75: ii43-50.
- Bataller L, Dalmau J. Paraneoplastic Neurologic Syndromes. *Neurol Clin N Am* 2003; 21: 221-47.
- Oh SJ, Gürtelkin Y, Dropcho EJ, et al. Anti-Hu antibody neuropathy: a clinical, electrophysiological and pathological study. *Clin Neurophys* 2005; 116: 28-34.
- Vernino S. Paraneoplastic Disorders Affecting The Neuromuscular Junction or Anterior Horn Cell. *Continuum Lifelong Learning Neurol* 2009; 15(1):132-46.
- Floyd S, Butler MH, Cremona O, David C, et al. Expression of Amphiphysin I, an Autoantigen of Paraneoplastic Neurological Syndromes in Breast Cancer. *Molecular Medicine* 1998; 4: 29-39.
- Honnorat J, Cartalat CS. Advances in paraneoplastic neurological syndromes. *Curr Opin Oncol* 16: 614-20.
- Honnorat J, Byk T, Kusters I, et al. Ulip/SCRM proteins are recognized by autoantibodies in paraneoplastic neurological syndromes. *Eur J Neurosci* 1999; 11: 4226-32.
- Pittock SJ, Kryzer TJ, Lennon VA. Paraneoplastic antibodies coexist and predict cancer, not neurological syndrome. *Ann Neurology* 2004; 56(5): 715-9.
- Lennon VA. Paraneoplastic Autoantibodies: The case of a descriptive generic nomenclature. *Neurology* 1994; 44: 2236-40.
- Dalmau J, Posner JB. Neurologic paraneoplastic antibodies (anti-Yo; anti-HU; anti-Ri) *Neurology* 1994; 44: 2241-6.
- Dalmau J, Furneaux HM, Cordon CC, Posner JB. The expression of the Hu (paraneoplastic encephalomyelitis/sensory neuronopathy) antigen in human normal and tumor tissues. *Am J Pathol* 1992; 141: 881-6.
- Dalmau J, Graus F, Rosenblum MK, Posner JB. Anti-HU-Associated Paraneoplastic Encephalomyelitis/Sensory Neuronopathy. *Medicine* 1992; 71: 59-72.

30. Rudnicki SA, Dalmau J. Paraneoplastic syndromes of the spinal cord, nerve and muscle. *Muscle and Nerve* 2000; 23: 1800-18.
31. Lucchinetti CF, Kimmel DW, Lennon VA. Paraneoplastic and oncologic profiles of patients seropositive for type 1 antineuronal nuclear autoantibodies. *Neurology* 1998; 50: 652-7.
32. Kuntzer T, Antoine JC, Steck AJ. Clinical features and pathophysiological basis of sensory neuronopathies. *Muscle Nerve* 2004; 30: 255-68.
33. Graus F, Dalmau J, Reñe R, et al. Anti-Hu antibodies in patients with small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1997; 15(8): 2866-72.
34. Graus F, Keime GF, Reñe R, et al. Anti-Hu- associated paraneoplastic encephalomyelitis: analysis of 200 patients. *Brain* 2001; 124:1138-48.
35. Graus F, Bonaventura I, Uchuya M, et al. Indolent anti-HU- associated paraneoplastic sensory neuropathy. *Neurology* 1994; 44: 2258-61.
36. Elrlington 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.
37. Darnell RB, Posner JB. Paraneoplastic Syndromes Involving The Nervous System. *N Engl J Med* 2003; 16: 1543-54.
38. Anderson NE, Rosenblum MK, Graus F, et al. Autoantibodies in paraneoplastic syndromes associated with small-cell lung cancer. *Neurology* 1988; 38: 1391-8.
39. Graus F, Dalmau J, Valldeoriola F, et al. Immunological characterization of a neuronal antibody (anti-Tr) associated with paraneoplastic cerebellar degeneration and Hodgkin's disease. *J Neuroimmunol* 1997; 74: 55-61.
40. Yagi Y, Inuzaka T, Takada K, et al. Changes in Anti-HuD Antibody Titers in the Long-Term course in paraneoplastic sensory neuropathy. *Eur Neurol* 1997; 37: 122-3.
41. 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.
42. Lladó A, Mannucci P, Capentier AF, et al. Value of HU antibody determinations in the follow-up of paraneoplastic neurologic syndromes. *Neurology* 2004; 63:1947-9.
43. Sghirlanzoni A, Pareyson D, Lauria G. Sensory neuron disease. *Lancet Neurol* 2005; 4: 349-61.
44. England JD, Asbury AK. Peripheral neuropathy. *Lancet* 2004; 363: 2151-61.
45. Stübben P. Neuromuscular disorders in systemic malignancy and its treatment. *Muscle Nerve* 1995; 18: 636-48.
46. Plotkin SR, Wen PY. Neurologic Complications on Cancer Therapy. *Neurol. Clin N Am* 2003; 21: 279-318.
47. Graus F, Delatere J Y, Antoine JC, et al. Recommended diagnostic criteria for paraneoplastic neurological syndromes *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004; 75: 1135-40.
48. Dropcho EJ. Remote Neurologic Manifestations of Cancer 2002; 20(1): 85-122.
49. Pascuzzi RM. Peripheral neuropathy. *Med Clin N Am* 2009; 93: 317-42.
50. Oki Y, Koike H, Iijima M, et al. Ataxic vs. painful form of paraneoplastic neuropathy. *Neurology* 2007; 69: 564-72.
51. Mauermann ML, Burns TM, Pearls and Oysters: Evaluation of peripheral neuropathies. *Neurology* 2009; 72: e28-e31.
52. 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.
53. 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. *Brain* 2001; 2(11): 2223-31.
54. Sutton I. Paraneoplastic neurological syndromes. *Curr Opin Neurol* 2002; 15: 685-90.
55. Recht L, Mrugala M. Neurologic complications of hematologic neoplasms. *Neurol Clin N Am* 2003; 21: 87-105.
56. Rubio NE, Marey LJ, Torres CJO, et al. Miller-Fisher syndrome and Hodgkin's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002; 73: 343-50.
57. Sacco E, Pinto F, Sasso F, et al. Paraneoplastic syndromes in patients with urological malignancies. *Urol Int* 2009; 83: 1-11.
58. Minisini AM, Pauletto G, Bergonzi P, Fasola G. Paraneoplastic neurological syndromes and breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2007; 105: 133-8.
59. Bladé J, Rosiñol L. Complications of Multiple Myeloma. *Hematol Oncol Clin N Am* 2007; 21: 1231-46.
60. 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.
61. 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.
62. Vernino S, Wolfe GI. Antibody testing in peripheral neuropathies. *Neurol Clin* 2007; 25: 29-46.
63. Somonelli M, Banna GL, Santoro A. Thymoma associated with myasthenia and autonomic anti-Hu paraneoplastic neuropathy- Tumori 2009; 95: 243-47.
64. Pleasure D. Keeping "Trk" of paraneoplastic syndromes. *Arch Neurol* 2005; 62: 1508-9.
65. McNamara B, Boniface SJ, Ray J, et al. Paraneoplastic sensory neuropathy and Purkinje cell antibodies. *Muscle Nerve* 1999; 22(10): 1466-7.
66. Voltz R. Can Antibodies in Serum Predict the Presence of Microscopic Tumors? *Neurology* 2007; 68: 887-8.
67. Tan KM, Lennon VA, Klein CJ, et al. Clinical spectrum of voltage-gated potassium channel autoimmunity. *Neurology* 2008; 70: 1883-90.
68. Pittock SJ, Lucchinetti CF, Parisi JE, et al. Amphipysin autoimmunity: paraneoplastic accompaniments. *Ann Neurol* 2005; 58: 96-107.
69. Oh SJ, Slaughter R, Harrell L. Paraneoplastic vasculitic neuropathy: a treatable neuropathy. *Muscle Nerve* 1991; 14: 152-6.
70. Bataller L, Dalmau J. Paraneoplastic disorders of the nervous system. *Continuum lifelong learning in neurology* 2005; 11: 69-92.
71. Pastores SM, Voigt LP. Acute respiratory failure in patients with cancer: diagnostic and management strategies. *Crit Care Clin* 2010; 26: 21-40.
72. Lambert EH, Eaton LM, Rooke ED. Defect of neuromuscular transmission associated with malignant neoplasm. *Am J Physiol* 1956; 187: 612-21.
73. Newsom-Davis J. Therapy in myasthenia gravis and Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *Semin Neurol* 2003; 23(2): 191-8.
74. Benarroch EE. Neuronal voltage-gated calcium channels. *Neurology* 2010; 74: 1310-5.
75. 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.
76. Kleopa KA, Elman LB, Lang B, et al. Neuromyotonia and limbic encephalitis sera target mature Shaker-type K channels: subunit specificity correlates with clinical man festations. *Brain* 2006; 129: 1570-84.
77. Leonovicz BM, Gordon EA, Wass T. Paraneoplastic syndromes associated with lung cancer. *Anesth Analg* 2001; 93: 1557-9.
78. Graus F, Lang B, Pozo RP, et al. P/Q Type calcium-channel antibodies in paraneoplastic cerebellar degeneration with lung cancer. *Neurology* 2002; 59: 764-6.
79. O'Neill, Murray NMF, Newsom DJ. The Lambert-Eaton Myasthenic Syndrome: A Review of 50 cases. *Brain* 1988; 111: 577-96.
80. Sabater L, Titulaer M, Saiz A, et al. SOX1 antibodies are markers of paraneoplastic Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *Neurology* 2008; 70: 924-8.
81. 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.
82. Lang B, Evoli A. SOX1 auto-antibodies. *Neurology* 2008; 70: 906-7.
83. 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.
84. Chaudhry V, Watson DF, Bird SJ, Cornblath DR. Stimulated single-fiber electromyography in Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *Muscle Nerve* 1991; 14: 1227-30.
85. Heinemann S, Zabel P, Hauber HP. Paraneoplastic Syndromes in lung cancer. *Cancer Therapy* 2008; 6: 687-98.
86. Eggers SDZ, Salomao DR, Dinapoli RP, Vernino S. Paraneoplastic and metastatic neurologic complications of Merckell cell carcinoma. *Mayo Clin Proc* 2001; 76: 327-30.
87. Farquhar C, Dickinson A, Bruce M. Prophylactic potential of pentosan polysulphate in transmissible spongiform encephalopathies. *Lancet Neurol* 1999; 353: 117-8.
88. Meriggioli MN, Sanders DB. Autoimmune myasthenia gravis: emerging clinical and biological heterogeneity. *Lancet Neurol* 2009; 8: 475-90.
89. Weigert C. Pathologisch-anatomischer Beitrag zur Erb ischen Krankheit (myasthenia gravis). *Neurologisches Zentralblatt* 1901; 20: 597-601.
90. Mygland Å, Vincent A, Newsom-Davis J, et al. Autoantibodies in thymoma-related myasthenia gravis with myositis or neuromyotonia. *Arch Neurol* 2000; 57: 527-31.

91. Kuks JBM, Oosterhuis HJGH. Clinical presentation and epidemiology of myasthenia gravis in HJ Kaminski's Myasthenia Gravis and related disorders. 1st Ed. Humana press; 2003, p. 93-114.
92. Lovelace RE, Younger DS. Myasthenia gravis with thymoma. *Neurology* 1997; 48: S76-81.
93. Tormoehlen LM, Pascuzzi RM. Thymoma, myasthenia gravis, and other paraneoplastic syndromes. *Hematol Oncol Clin N Am* 2008; 22: 509-26.
94. Hohfeld R, Dornmair K. Revisiting the immunopathogenesis of the inflammatory myopathies. *Neurology* 2007; 69: 1966-7.
95. Amato AA, Greenberg SA. Inflammatory myopathies. *Continuum Lifelong learning in neurology* 2006; 12: 140-68.
96. Greenberg SA. Proposed immunologic models of the inflammatory myopathies and potential therapeutic implications. *Neurology* 2007; 69: 2008-19.
97. Airio AA, Pukkala E, Isomäki H. Elevated cancer incidence in patients with dermatomyositis: a population based study. *J Rheumatol* 1995; 22:1300-3.
98. Bohan A, Peter JB, Bowman RL, Pearson CM. A computer-assisted analysis of 153 patients with polymyositis and dermatomyositis. *Medicine* 1977; 56: 255-86.
99. Buchbinder R, Forbes A, Hall S, Dennet X, Giles G. Incidence of malignant disease in biopsy proven inflammatory myopathy. *Ann Intern Med* 2001; 134: 1087-95.
100. Callen JP. Myositis and malignancy. *Curr Opin Rheumatol* 1994; 6: 590-4.
101. Hill C, Zhang Y, Sigurgeirsson B, Pukkala E, Mellemkjaer L, Airio A, Evans SR. Frequency of specific cancer types in dermatomyositis and polymyositis: a population based study. *Lancet* 2001; 357: 96-100.
102. Manchul LE, Pritchard KJ, Tenenbaum J, Boyd NF, Lee P, Germanson T, Gordon DA. The frequency of malignant neoplasms in patients with polymyositis-dermatomyositis. *Arch Intern Med* 1985; 145: 1835-9.
103. Rachima C, Lengevitz P, Livneh A, Blumstein Z, Sadeh M, Bank I, Gur H, Ehrenfeld M. High incidence of malignancies in patients with dermatomyositis and polymyositis: an 11-year analysis. *Semin Arthritis Rheum* 1998; 27: 319-24.
104. Sigurgeirsson B, Lindelöf B, Edhag O, Allander E. Risk of cancer in patients with dermatomyositis or polymyositis—A population based study. *NEJM* 1992; 326: 363-7.
105. Stockton D, Doherty VR, Brewster DH. Risk of cancer in patients with dermatomyositis or polymyositis, and follow-up implications: a Scottish population-based cohort study. *Br J of Cancer* 2001; 85: 41-5.
106. Wakata N, Kurihara T, Saito E, Kinoshita M. Polymyositis and dermatomyositis associated with malignancy: a 30 year retrospective study. *Int J Dermatol* 2002; 41: 749-34.
107. Yazici Y, Kagen LJ. Clinical presentation of the idiopathic inflammatory myopathies. *Rheum Dis Clin N Am* 2002; 28: 823-32.
108. Zantos D, Zhang Y, Felson D. The overall and temporal association of cancer with polymyositis and dermatomyositis. *J Rheumatol* 1994; 21: 1855-9.
109. Peltier AC, Black BK, Raj SR, et al. Coexistent autoimmune autonomic ganglionopathy and myasthenia gravis associated with non-small cell lung cancer. *Muscle Nerve* 2010; 41: 416-9.
110. Vernino S, Freeman R. Peripheral autonomic neuropathies. *Continuum Lifelong Learning in Neurology* 2007; 13: 89-110.
111. Freeman R. Autonomic peripheral neuropathy. *Neurol Clin* 2007; 25: 277-301.
112. Sandroni P, Vernino S, Klein CM, et al. Idiopathic autonomic neuropathy. *Arch Neurol* 2004; 61: 44-8.
113. Vernino S, Sandroni P, Singer W, Low PA. Autonomic ganglia. *Neurology* 2008; 70: 1926-32.
114. Grubb BP. Neurocardiogenic syncope. *N Eng J Med* 2005; 352: 1004-10.
115. Jacob G, Costa F, Shannon JR, et al. The neuropathic postural tachycardia syndrome. *N Eng J Med* 2000; 343: 1008-14.
116. Wright GD, McCullagh CD, Roberts SD. Digital necrosis with Ogilvie's syndrome. *Ann Rheum Dis* 1997; 56: 224-5.
117. Benarroch EE. Enteric nervous system-functional organization and neurologic implications. *Neurology* 2007; 69:1953-7.
118. Vernino S, Low PA, Fealey RD, et al. Autoantibodies to ganglionic acetylcholine receptors in autoimmune autonomic neuropathies. *N Eng J Med* 2000; 343: 847-55.
119. Matsui N, Mitsui T, Ohshima Y, et al. Anti-neuronal antibodies in acute pandysautonomia. *Inter Med* 2010; 49: 73-7.
120. Wildhaber B, Niggli F, Bergsträsser, et al. Paraneoplastic syndromes in ganglioneuroblastoma. *Eur J Pediatr* 2003; 162: 511-3.
121. Smith DS, Williams CS, Ferris CD. Diagnosis and treatment of chronic gastroparesis and chronic intestinal pseudo-obstruction. *Gastroenterol Clin N Am* 2003; 32: 619-58.
122. Jardine DL, Krediet CPT, Robinson BA. Baroreflex failure secondary to paraneoplastic encephalomyelitis in a 17 year old woman with neuroblastoma. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004; 75: 1645-52.
123. Kashyap P, Farrugia G. Enteric autoantibodies and gut motility disorders. *Gastroenterol Clin N Am* 2008; 37: 397-410.
124. Batke M, Cappell MS. Adynamic ileus and acute colonic pseudo-obstruction. *Med Clin N Am* 2008; 92: 649-70.
125. Choi JS, Lim JS, Kim H, et al. Colonic pseudoobstruction: CT findings. *AJR* 2008; 190: 1521-6.
126. Catena F, Cairra A, Ansaloni L, et al. Ogilvie's syndrome treatment. *Acta Bio Medica* 2003; 74(2): 26-9.
127. Durai R. Colonic pseudoobstruction. *Singapore Med J* 2009; 50: 237-44.
128. Georgescu E, Vasile I, Ionescu R. Intestinal pseudoobstruction: an uncommon condition with heterogeneous etiology and unpredictable outcome. *World J Gastroenterol* 2008; 14: 954-9.
129. Kam MA. Intestinal pseudoobstruction. *Gut* 2000; 47: iv84.
130. Isaacs H. A syndrome of continuous muscle-fibre activity. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1961; 24: 319-25.
131. Hart IK, Madison P, Newsom DJ, et al. Phenotypic variants of autoimmune peripheral nerve hyperexcitability. *Brain* 2002; 125:1887-95.
132. González G, Barros G, Russi ME, et al. Acquired neuromyotonia in childhood: a case report and review. *Pediatr Neurol* 2008; 38: 61-3.
133. Hayat GR, Ku kantrakorn K, Campbell WW, Guiliani MJ. Neuromyotonia: Autoimmune Pathogenesis and response to immune modulating therapy. *J Neurol Sci* 2000; 181: 38-43.
134. 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.
135. Ishii A, Hayashi A, Ohkoshi N, et al. Clinical evaluation of plasma exchange and high dose intravenous immunoglobulin in a patient with Isaac's syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1994; 57: 840-2.
136. 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.
137. Pascual J, Sánchez PR, Berciano J, Calleja J. Paraneoplastic myotonia. *Muscle Nerve* 1994; 17: 694-5.
138. Cottrel DA, Blackmore KJ, Fawcett PRW, et al. Subacute presentation of Morvan's syndrome after thymectomy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004; 75: 1504-9.
139. Lee EK, Maselli RA, Ellis WG, et al. Morvan's fibrillary chorea: a paraneoplastic manifestation of thymoma. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998; 65: 857-62.
140. 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.
141. Spinazzi M, Argentiero V, Zuliani L, et al. Immunotherapy-reversed compulsive monoaminergic, circadian rhythm disorder in Morvan syndrome. *Neurology* 2008; 71: 2008-10.
142. Lennon VA, Kryzer TJ, Griesmann GE, et al. Calcium-channel antibodies in the Lambert-Eaton syndrome and other paraneoplastic syndromes. *N Eng J Med* 1995; 332: 1467-74.
143. Molinuevo JL, Graus F, Serrano C. et al. Utility of Anti-Hu in the diagnosis of paraneoplastic sensory neuropathy. *Ann Neurol* 1998; 44: 976-80.



**Correspondencia:** Dr. Bernardo Cacho Díaz

Av. San Fernando No. 22

Col. Sección XVI.

C.P. 14080. México, D.F.

Correo electrónico: bernardocacho@doctor.com