

# Síndromes paraneoplásicos neurológicos: aspectos útiles para el neurocirujano

## Neurological paraneoplastic syndromes: useful aspects for the neurosurgeon

*Ariel Varela Hernández<sup>1</sup>, Rodolfo Muñoz Gajardo<sup>1</sup>, Claudio Martínez Terreu<sup>1</sup>, Patricio Herrera Astudíño<sup>1</sup>, Félix Orellana Cortez<sup>1</sup>, Luis Lamus Aponte<sup>1</sup>, Reinaldo Torres Aravena<sup>1</sup>, Gustavo González Torrealba<sup>1</sup>*

<sup>1</sup> Neurocirujanos, Servicio de Neurocirugía, Hospital Regional de Talca. Talca, Chile.

### Resumen:

**Introducción:** Los síndromes paraneoplásicos neurológicos son manifestaciones remotas del cáncer extraneurológico mediadas por el sistema inmune. A pesar de ser poco frecuentes, es muy importante tenerlos en cuenta a la hora del proceso diagnóstico de los síndromes neurológicos, debido a que una detección y tratamiento oportunos puede mejorar ostensiblemente la calidad de vida de los pacientes. **Material y Métodos:** Se realizó una revisión de los trabajos relacionados con el tema publicados en los últimos 10 años, en las plataformas Medline/Pubmed, Imbiomed y SciELO. **Conclusiones:** Cuatro pilares generales sustentan el diagnóstico de los síndromes neurológicos paraneoplásicos: sospecha clínica, exclusión de otras causas del síndrome neurológico, determinación de anticuerpos paraneoplásicos y búsqueda del cáncer responsable. Los tres principios para su tratamiento son: terapias de soporte, control del cáncer responsable y la inmunoterapia.

**Palabras clave:** Síndromes neurológicos paraneoplásicos, anticuerpos paraneoplásicos, anticuerpos onconeuronales.

### Abstract

**Background:** Neurological paraneoplastic syndromes are remote manifestations of extraneurological cancer mediated by the immune system. Despite being infrequent, it is very important to take them into account when diagnosing neurological syndromes, because timely detection and treatment can significantly improve the quality of life of patients. **Material and Methods:** A review of the papers related to the topic published in the last 10 years was carried out on the Medline / Pubmed, Imbiomed and SciELO platforms. **Conclusions:** Four general pillars support the diagnosis of paraneoplastic neurological syndromes: clinical suspicion, exclusion of other causes of the neurological syndrome, determination of paraneoplastic antibodies and search for the responsible cancer. The three principles for its treatment are: support therapies, responsible cancer control and immunotherapy.

**Key words:** Paraneoplastic neurological syndromes, paraneoplastic antibodies, onconeural antibodies.

### Introducción

El cáncer se mantiene como un problema de salud relevante a nivel mundial y en Chile corresponde a la segunda causa de muerte, luego de las enfermedades vasculares, predominando las localizaciones en: pulmón, tubo digestivo, mama, ginecológico, urológico y hematológico. Además, se espera que la elevada carga social que genera se incremente

en los próximos años, debido al envejecimiento progresivo de la población mundial, a las consecuencias de los estilos de vida no saludables vigentes a nivel global, entre otras causas<sup>1</sup>.

El debut de síntomas neurológicos en los pacientes con cáncer localizado fuera de las estructuras del sistema nervioso (cáncer extraneurológico) pueden tener diferentes causas. Si bien la más frecuente es la propagación directa

### Correspondencia a:

Dr. Ariel Varela  
varelahernandezariel@gmail.com

del cáncer a las estructuras del sistema nervioso, ya sea por continuidad, contigüidad o metástasis; también puede deberse a causas metabólicas, nutricionales, vasculares, infecciosas, efecto del tratamiento aplicado e inclusive las llamadas manifestaciones neurológicas remotas o síndromes paraneoplásicos neurológicos (SPN)<sup>2</sup>.

Los SPN son un grupo heterogéneo de desórdenes neurológicos que afectan tanto al sistema nervioso central como al periférico, producidos por alteraciones inmunológicas asociadas al cáncer sistémico. A pesar de que se presentan solo en el 1% de los enfermos con cáncer, su reconocimiento es muy relevante si se tienen en cuenta al menos algunas de las siguientes fundamentaciones: (i) en el 80% de los casos se presentan meses e inclusive años antes de la detección de la neoplasia responsable; (ii) los síntomas que producen son muy incapacitantes, como por ejemplo la ataxia, la debilidad muscular y el dolor que generalmente cuenta con un fuerte componente neuropático; (iii) habitualmente el diagnóstico es confuso y encierra una variedad abundante de diagnósticos diferenciales, sin embargo, cuando se pesquiza de manera oportuna, se pueden adoptar medidas terapéuticas más efectivas contra el cáncer e incluso mitigar las alteraciones neurológicas que repercuten en la calidad de vida del paciente<sup>3</sup>.

En los últimos 10 años ha existido un avance significativo en relación con la caracterización y comprensión de distintos tipos SPN que incluye la descripción de nuevos anticuerpos onconeuronales. Motivados por este tema se ha desarrollado este artículo de revisión con el objetivo de brindar información actualizada, sintetizada y sistematizada, relacionadas con el diagnóstico y la atención de los pacientes con SPN.

## Material y Método

Se realizó una revisión del tema de los últimos diez años, utilizando las plataformas Medline/Pubmed, Imbiomed y SciELO de artículos completos, en inglés y español. Se emplearon como palabras clave “síndromes neurológicos paraneoplásicos”, “anticuerpos paraneoplásicos” y “anticuerpos onconeuronales”, así como sus traducciones en inglés. Fueron también incluidos artículos relevantes, publicados en años precedentes, localizados en revisiones bibliográficas anteriores llevadas a cabo por los autores.

## Desarrollo

### **Patogenia: Los anticuerpos paraneoplásicos**

Como ya se ha señalado, en la génesis de los SPN participan mecanismos inmunológicos. Según su origen, los antígenos capaces de gatillar la síntesis de anticuerpos onconeuronales pueden dividirse en cuatro tipos: producción de proteínas neuroendocrinas (ejemplo cáncer pulmonar de células pequeñas, neuroblastoma, mama, tumores neuroendocrinos, etc.), contenido tumoral con componentes neuronales (teratomas y otros tumores de células germinales), alteraciones en la producción de inmunoglobulinas o paraproteínas (linfoma y mieloma) o localización en órganos inmunorreguladores (timoma). A partir de alguno de estos trastornos se sintetizan determinados anticuerpos por el sistema inmune, los cuales son capaces de atravesar la

barrera hemato encefálica y alterar la morfología o función en estructuras del sistema nervioso central, periférico, unión neuromuscular o músculos<sup>4</sup>.

Los anticuerpos paraneoplásicos pueden ser divididos en dos tipos fundamentales (Tabla 1)<sup>5</sup>:

- **Anticuerpos onconeuronales:** estos atacan antígenos intracelulares, ya sea del núcleo o del citoplasma, no son directamente patogénicos sino que actúan como marcadores de antígenos neuronales los cuales son atacados por linfocitos CD8 y producen la muerte neuronal apoptótica. Por tal motivo los SPN generados por este tipo de anticuerpos tienen menor respuesta terapéutica, a excepción de la encefalitis límbica en pacientes con germinoma testicular y anticuerpo anti-Ma 2 y del síndrome de persona rígida asociado a anti-anfifisina. Por otro lado, su detección habitualmente apunta al origen paraneoplásico del síndrome y guardan una relación más estrecha con localizaciones específicas del cáncer.
- **Anticuerpos dirigidos a antígenos de la membrana celular o la sinapsis:** a diferencia de los anteriores participan directamente en la patogenia. Muestran mejor respuesta terapéutica ya que la lesión celular puede ser parcialmente reversible. Sin embargo, pueden detectarse tanto en enfermos con o sin cáncer; como excepción, el anticuerpo de superficie anti-Tr, es también considerado marcador paraneoplásico, similar a los anticuerpos onconeuronales.

### **Manifestaciones clínicas**

Las manifestaciones clínicas pueden ser disimiles; sin embargo, hay un conjunto de síndromes clásicos, en los que se detectan en mayor medida anticuerpos específicos onconeuronales, que serán los que describiremos de forma sucinta en este trabajo. Otro grupo más amplio de síndromes pueden presentarse en enfermos con o sin cáncer (conocidos como síndromes no clásicos); de los cuales solo describiremos, debido a su frecuencia y relevancia, la encefalitis por anticuerpos anti NMDA y el síndrome de persona rígida. Cabe mencionar que pueden presentarse síndromes combinados:

- **Encefalomiéлитis:** se presenta como una afección de instalación subaguda de varias partes del encéfalo y la médula espinal, así como ganglios espinales y nervios autonómicos, motivo por el cual se ha propuesto modificar el nombre inicial por el de encefalomiéлитis. Debido a lo global del término también se ha propuesto denominar la enfermedad de acuerdo con el sitio de afección específica del sistema nervioso cuando es posible; por ejemplo, encefalitis del tallo cerebral, encefalitis límbica, encefalitis hipotalámica, etc. Se produce con mayor frecuencia en pacientes con cáncer pulmonar de células pequeñas y se expresa el anticuerpo onconeuronal Anti-Hu (también conocido como ANNA 1). Descrita también en pacientes con linfoma, cáncer de esófago, mama, ovario, páncreas, riñón y células germinales<sup>6,7,8</sup>.
- **Encefalitis límbica:** es reconocida en la actualidad como una de las entidades neurológicas paraneoplásicas más frecuentes. Se produce la instalación subaguda de convulsiones, trastornos de la memoria a corto plazo, confusión, disfunción hipotalámica y síntomas psiquiátricos. El líquido cefalorraquídeo (LCR) puede mostrar alteraciones típicas de enfermedad inflamatoria y en la Resonancia

**Tabla 1. Tipos de anticuerpos relacionados de síndromes neurológicos paraneoplásicos**

	Anticuerpo	Síndrome neurológico asociado	Cáncer asociado
Anticuerpos asociados a síndromes paraneoplásicos	Anti-Hu	Encefalomiелitis, neuropatía sensitiva subaguda	Carcinoma pulmonar de células pequeñas
	Anti-Yo	Degeneración cerebelosa	Ovario, mama
	Anti-Ri	Degeneración cerebelosa, opsoclonomioclono	Mama, ginecológico
	Anti-Tr	Degeneración cerebelosa	Linfoma de Hodgkin
	Anti-CV2/CRMP-5	Encefalomiелitis, corea, neuritis óptica, uveítis, neuropatía periférica	Carcinoma pulmonar de células pequeñas, timoma
	Anti-Ma	Encefalitis límbica, hipotalámica o de tallo cerebral	Testicular (Ma2)
	Anti-anfifisina	Síndrome de hombre rígido, encefalomiелitis	Mama, Carcinoma pulmonar de células pequeñas
	Anti-recoverina	Retinopatía	Carcinoma pulmonar de células pequeñas, melanoma
Anticuerpos que pueden o no estar asociados a síndromes paraneoplásicos	Anti-AChR	Miastenia gravis	Timoma
	Anti-ACh	Neuropatía autonómica	Carcinoma pulmonar de células pequeñas
	Anti-VGKC	Neuromiotonía, encefalitis límbica, síndrome de Lambert-Eaton	Timoma, Carcinoma pulmonar de células pequeñas
	Anti-VGCC	Síndrome de Lambert-Eaton, degeneración cerebelosa	Carcinoma pulmonar de células pequeñas
	Anti-NMDAR	Encefalitis anti-NMDA	Teratoma de ovario
	Anti-AMPA	Encefalitis límbica con recaída	Carcinoma pulmonar de células pequeñas, timoma, mama
	Anti-GABA	Encefalitis límbica, convulsiones	Carcinoma pulmonar de células pequeñas, neuroendocrino

Leyenda: AChR: receptor de acetilcolina, VGKC: canal de potasio voltaje dependiente, VGCC: canal de calcio voltaje dependiente, NMDAR: receptor de N-metil D-aspartato, AMPAR: receptor del ácido  $\alpha$ -amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolepropinoico, GABA: ácido D-amino-butírico, GAD: ácido glutámico descarboxilasa. Tomado con modificaciones de: Rosenfeld M, Dalmau J. Update on Paraneoplastic Neurologic Disorders. The Oncologist. 2010; 15: 603-17.

Magnética (RM) se detectan lesiones hiperintensas en T<sub>2</sub> y FLAIR en estructuras del sistema límbico, sobre todo en regiones temporo mesiales (Figura 1). Sus relaciones más frecuentes son con cáncer pulmonar de células pequeñas, germinomas testiculares (anticuerpos anti-Ma2), teratoma de ovario, linfoma, timoma, colon, riñón, mama (anti-Hu). También expresa anticuerpos contra canales de calcio voltaje dependientes (anti-VGCC)<sup>9,10,11,12</sup>.

- Encefalitis por anticuerpos anti-NMDA: es la encefalitis autoinmune más frecuente y es mediada por anticuerpos de superficie, por lo que puede o no estar asociada a cáncer; en este último caso se detecta teratoma de ovario en la mayoría de los casos. Se presenta con instalación rápida de trastornos psiquiátricos y de memoria, convulsiones, trastorno de conciencia, disquinesia, catatonía, hipoventilación, trastornos vegetativos que incluye arritmias cardíacas e inclusive signos de hipertensión endocraneana. En la RM se presentan lesiones temporo mesiales hiperintensas en T<sub>2</sub> y FLAIR. Se asocia a la producción

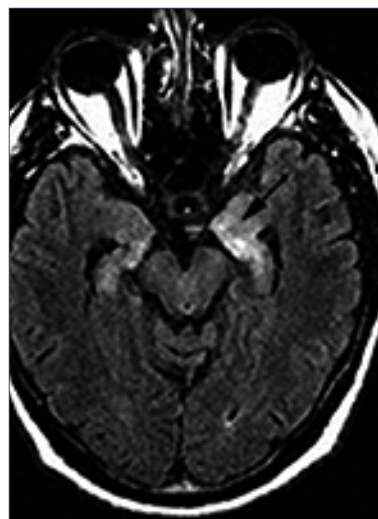
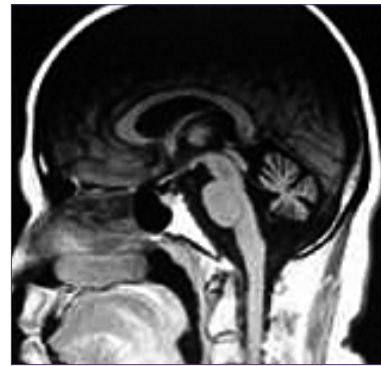


Figura 1. Imagen de RM en paciente con Encefalitis límbica.

de anticuerpos contra la subunidad Glu N1 del receptor NMDA<sup>13,14,15,16</sup>.

- Degeneración cerebelosa subaguda: instalación subaguda de síndrome pancerebeloso severo. Los síntomas más frecuentes son: vértigo, visión doble y trastornos de la marcha; al examen físico se detecta nistagmus rotatorio así como ataxia severa del tronco y los miembros. La RM evidencia lesiones cerebelosas hiperintensas en T<sub>2</sub> y FLAIR en las etapas agudas, la atrofia cerebelosa se detecta en etapas crónicas (Figura 2). El 60% de estos casos se relaciona con cáncer pulmonar de células pequeñas (anti-Hu), la expresión de otros anticuerpos varía en relación con el tumor responsable: ginecológico y mama (anti-Yo, anti-Ri), Linfoma de Hodgkins (anti-Tr y anti-DNER)<sup>17,18</sup>.
- Síndrome de opsocloro-mioclono: se presenta con sacadas oculares, mioclonías y ataxia axial (ojos y piernas danzantes). Típico del niño con neuroblastoma, debut más frecuente entre 18 y 24 meses de edad. En los adultos se relaciona más con las localizaciones en pulmón, mama u ovario (anti-Ri), testículo (anti-Ma 2), gástrico, vejiga, renal y seminoma mediastinal<sup>19</sup>.
- Síndrome de la persona rígida: enfermedad de causa autoinmune caracterizada por severos espasmos musculares, dolorosos y rigidez toraco lumbar discapacitante, puede llegar a presentarse insuficiencia ventilatoria. Puede asociarse a otras enfermedades autoinmunes como la diabetes mellitus tipo 1, en cuyo caso se detectan anticuerpo anti ácido glutámico desacarboxilasa (anti GAD) en el 60% de los casos. Cuando se relaciona con cáncer predominan la localización pulmonar y mama, en cuyo caso puede detectarse anticuerpos anti anfifisina. En la EMG se registra actividad continua de la unidad motora y la presencia de reflejo cutáneo muscular<sup>20</sup>.
- Neuronopatía sensorial subaguda: afección de los ganglios de las raíces dorsales, se caracteriza por trastornos sensitivos de los miembros, de instalación subaguda, progresivos y dolorosos, pueden ser asimétricos, existe ataxia por alteraciones en la propiocepción. Dichos trastornos se evidencian en los estudios neurofisiológicos predominando una pérdida generalizada de los potenciales sensitivos. Se asocia con mayor frecuencia con carcinoma pulmonar de células pequeñas, en cuyo caso se expresa habitualmente el anticuerpo anti-Hu. También se produce en cáncer de mama, neuroendocrinos, mieloma, leucemia, linfoma de Hodgkin, entre otros, con expresión de anticuerpos anti-Yo y Anti-Ri<sup>21,22</sup>.
- Paresia gastrointestinal o pseudo oclusión: ocurre en el contexto de una polineuropatía autonómica paraneoplásica, la cual puede estar asociada a otros síntomas disfuncionales del sistema nervioso en el caso de la ya citada encefalomiéltis paraneoplásica. Puede presentarse con cuadros alternantes de diarrea y constipación, hipotensión ortostática, disfunción vesical o sexual, xerostomía, miosis, etc. Asociación más frecuente con cáncer de pulmón y anticuerpo anti-Hu. También se relaciona con cáncer de mama, linfoma, timoma, ganglioneuroblastoma, tubo digestivo, renal y vejiga<sup>23</sup>.
- Síndrome miasteniforme de Lambert-Eaton: reconocida con el SPN más frecuente, se presenta con debilidad



**Figura 2.** Imagen de RM cerebral en paciente con degeneración cerebelosa paraneoplásica en estadio crónico.

muscular que, contrario a lo observado en la Miastenia Gravis, mejora con el ejercicio. En la electromiografía (EMG) aumenta el potencial de acción motor compuesto en más del 100% después de la estimulación eléctrica repetitiva de alta frecuencia. Se expresa con mayor frecuencia anticuerpos anti-VGCC. Asociado mayormente a carcinoma de pulmón de células pequeñas<sup>24</sup>.

- Dermatomiositis: se caracteriza por mialgias y debilidad muscular proximal, simétrica y subaguda. Las manifestaciones cutáneas pueden preceder las musculares e incluyen rash papular eritematoso, eritema violáceo macular simétrico, entre otras. En la EMG se evidencia un patrón miopático con signos miosíticos. Se detecta elevación de la enzima creatinquinasa (CK) en el 90% de los casos y en algunos pacientes de la aldolasa. Pueden detectarse anticuerpos contra canales de potasio voltaje dependientes (VGKC) y sobre todo anti-anfifisina cuando se relaciona con timoma, linfoma, plasmocitoma y carcinoma pulmonar (Tabla 2)<sup>25,26,27</sup>.

#### **Estudios complementarios:**

- Imagenología: se aplica en estos casos en dos escenarios. El primero a la hora de determinar la naturaleza del o los síndromes neurológicos que se evidencian en el paciente y el segundo en la localización de la neoplasia responsable del SPN.

En relación con el primer escenario cabe decir que la mayoría de los SPN no muestran alteraciones en los estudios neuroimagenológicos empleados actualmente de forma estándar, llámese Tomografía Computada (TC) o RM. En los casos relacionados con encefalomiéltis se detectan hiperintensidades en T<sub>2</sub> y FLAIR en las zonas afectadas (típicas de lesiones de causa inflamatoria); ejemplo en regiones temporo mesiales en el caso de encefalitis límbica o en el tallo cerebral en la encefalitis de tallo, etc. En los casos con degeneración cerebelosa se detecta atrofia del cerebelo en los estadios crónicos. Dicho esto, su mayor utilidad en este contexto reside en descartar la propagación directa del cáncer a las estructuras del sistema nervioso.

Respecto a la localización del cáncer responsable existen recomendaciones para emplear la TC en el despistaje de la región torácica, en caso de ser negativa se ha

**Tabla 2. Principales síndromes neurológicos paraneoplásicos**

Síndromes neurológicos clásicos	Síndromes neurológicos que pueden estar o no asociados a cáncer (no clásicos)
Encefalomiелitis Encefalitis límbica Degeneración cerebelosa Opsoclono-mioclono Neuropatía sensitiva subaguda Paresia gastrointestinal o pseudo oclusión Dermatomiositis	Encefalitis del tallo cerebral Síndrome de persona rígida Mielopatía necrotizante Enfermedad de la neurona motora Síndrome de Guillain Barre Neuropatía mixta subaguda o crónica Neuropatía asociada a discrasias de células plasmáticas y Linfoma
Síndrome miasteniforme de Lambert-Eaton Retinopatía asociada a cáncer o melanoma	Vasculitis de nervios Neuropatía autonómica pura Miopatía aguda necrotizante Polimiositis Vasculitis de músculos Neuropatía óptica Proliferación melanocítica uveal difusa bilateral

Tomado con modificaciones de: Rosenfeld M, Dalmau J. Update on Paraneoplastic Neurologic Disorders. The Oncologist. 2010; 15: 603-17.

demostrado la utilidad de la tomografía de emisión de positrones (PET/CT), que brinda una información metabólica, con una positividad reportada de aproximadamente 39% en estas circunstancias; en el caso de la mama la mamografía y si es necesario el complemento de la RM; para la región pélvica la ultrasonografía y si es necesario la TC; ante la presencia de dermatomiositis se sugiere realizar TC de tórax y abdomen, ultrasonografía pélvica y mamografía en las mujeres; en el caso del testículo se recomienda la ultrasonografía testicular y la colonoscopia en hombres y mujeres mayores de 50 años. En la circunstancia de que dichos estudios fueran negativos deben repetirse en un período de 3 a 6 meses y después cada 6 meses hasta que se detecte la lesión responsable o por 4 años<sup>28,29,30,31</sup>.

- Estudio del LCR: sobre todo en los casos con SPN del sistema nervioso central, como encefalitis límbica, entre otros, pueden detectarse alteraciones inespecíficas concordantes con alteraciones inflamatorias, de esta forma puede existir fundamentalmente hiperproteorraquia, pleocitosis, elevación de inmunoglobulina G (IgG) y bandas oligoclonales. Ayuda para descartar las causas infecciosas de los síndromes neurológicos como encefalitis herpética, así como la carcinomatosis leptomeníngea o neurolinfomatosis. La toma de muestra de LCR es extremadamente útil para las determinaciones de anticuerpos paraneoplásicos, ya que es mucho más efectiva que su determinación en el plasma<sup>32</sup>.
- Panel de anticuerpos paraneoplásicos: este ha constituido uno de los pilares de diagnóstico que se ha desarrollado más en la últimas décadas y que aún está en plena evolución, abundan las publicaciones que documentan nuevas asociaciones entre estos anticuerpos con síndromes neurológicos y tipos de cáncer. En este trabajo hemos recalado las asociaciones mejor caracterizadas y por lo tanto, con mayor acuerdo en la comunidad científica, pero cabe esperar que este listado se vaya ampliando en los

años venideros<sup>33,34</sup>.

Estos anticuerpos se presentan en aproximadamente el 60% de los enfermos con SPN, por lo tanto, su ausencia no excluye esta posibilidad; por otro lado, su detección en algunos pacientes asintomáticos no pronostica la aparición del síndrome neurológico pero si la búsqueda intencionada de un determinado cáncer si se trata de anticuerpos onconeuronales; es decir, los mismos se relacionan más con el tipo de cáncer causal que con el cuadro neurológico, por lo tanto, cuando la detección de alguno de ellos no se correlaciona de forma habitual con el cáncer detectado, está justificado la búsqueda de otro tipo de neoplasia en el mismo enfermo (situación que ocurre en aproximadamente el 15% de los enfermos con cáncer). La detección de dichos anticuerpos en el seguimiento crónico de los pacientes con cáncer alerta ante la posibilidad de recidiva.

Estos anticuerpos pueden detectarse varios en un mismo paciente por lo que es más útil determinar un panel, en vez que indicar la determinación específica de alguno de ellos; mediante técnicas de ELISA o inmunoblot para los anticuerpos onconeuronales. En el caso de los anticuerpos de superficie se prefieren las técnicas celulares que pueden demorar varias semanas en ofrecer resultados, tiempo que puede comprometer el resultado terapéutico, por lo que en muchas ocasiones el tratamiento es iniciado ante la fuerte sospecha clínica<sup>35</sup>.

**Estrategia para el diagnóstico**

El diagnóstico de los SPN puede constituir un reto debido a que los cuadros neurológicos con que se presentan son muticausales y adolecen de signos patognomónicos, en la mayoría de los casos en el momento del debut del SPN se desconoce la existencia de cáncer y este desfase temporal puede durar hasta años. Los hallazgos de los estudios neuroimagenológicos y del LCR son inespecíficos, la determinación de anticuerpos paraneoplásicos puede ser infructuosa



en aproximadamente el 40% de los enfermos y el examen histopatológico del tejido nervioso afectado no muestra alteraciones específicas. Debido a lo anterior, es fundamental en primer lugar la sospecha clínica<sup>36</sup>.

Una forma práctica de organizar el proceso diagnóstico es dividirlo en tres partes: en primer lugar la investigación neurológica clínica para definir si estamos en presencia de un síndrome clásico o no clásico; la investigación oncológica donde se relaciona el síndrome neurológico con el tipo de cáncer probable en pos de realizar el despistaje del mismo y por último la detección de anticuerpos onconeuronales definidos (anti-Hu, anti-Yo, anti-Ma 2, anti-Ri, anti-anfifisina y anti-CRM5-5), que en caso de resultar positivos establecen la existencia de un SPN<sup>37</sup>.

La aplicación de estas fases varía de acuerdo con el contexto clínico. En pacientes con cáncer ya conocido se procede en primer lugar a descartar las metástasis y otras causas del síndrome neurológico (metabólicas, nutricionales, secundarias a los tratamientos, etc.), se realizan estudios citoquímicos, citológicos e inmunológicos del LCR y se intenta la determinación de anticuerpos paraneoplásicos en plasma (solo útil si se detectan títulos altos) y LCR. En los enfermos sin cáncer conocido se busca la detección de la neoplasia más probable en relación con el síndrome neurológico presente, aplicando TC, RM, PET/CT, etc., y se procede al estudio del LCR incluyendo el panel de anticuerpos paraneoplásicos; si son detectados anticuerpos onconeuronales a pesar de no demostrarse neoplasia, debe mantenerse una alta sospecha de causa paraneoplásica y repetir los exámenes de despistaje del tumor primario cada 3 a 6 meses por 4 años<sup>38,39</sup>.

### Tratamiento

El hecho de que los SPN se instalan habitualmente en algunas semanas, tienen una progresión rápida y producen incapacidad relevante en los que lo sufren, condiciona el objetivo de establecer un tratamiento lo más precoz posible. No obstante, no siempre se logra la mejoría, dependiendo ello también de los mecanismos patogénicos involucrados (anticuerpos con dianas intracelulares vs dianas en la superficie celular o sinapsis).

Se ha planteado que el cáncer que debuta con SPN tiene mejor respuesta al tratamiento oncológico, debido a que existe ya una respuesta inmune del individuo contra el tumor. Por otro lado, se ha escrito también la hipótesis, hasta el momento no comprobada, de que la aplicación de técnicas de inmunoterapia o inmunomodulación para controlar los síntomas secundarios al SPN puede exacerbar el desarrollo de la neoplasia.

Escapa del objetivo de este trabajo exponer de forma detallada el tratamiento de cada SPN, se ofrecen empero las líneas generales del mismo. Las modalidades de tratamiento más empleadas son: resolución de tumor primario (resección, radioterapia, quimioterapia, combinados), la cual constituye la medida de mayor relevancia; terapia de soporte (antiepilépticos, psicofármacos, simpaticolíticos, analgesia, psicoterapia, terapia ocupacional, soporte nutricional o ventilatorio, etc, según se requiera), inmunoterapia de primera línea (esteroides, plasmaféresis, inmunoglobulinas intravenosas) e inmunoterapia de segunda línea (rituximab, ciclofosfamida, azatioprina, mycofenolato)<sup>40,41,42</sup>.

### Particularidades en pediatría

En estas edades los SPN más frecuentes son: síndrome de opsocloro-miocloro relacionado con neuroblastoma (mayor de incidencia entre los 18 y 24 meses de edad), encefalitis límbica y encefalitis anti receptor NMDA. Se aplican los mismos criterios orientados por el comité de expertos, así como los lineamientos terapéuticos antes mencionados. Puede ser reducido el período de observación de cinco años a dos, por ser los tumores más frecuentes: neuroblastoma, teratoma y linfoma de Hodgkin. Existe mayor afectación del sistema nervioso central que el periférico<sup>43,44,45</sup>.

### Conclusiones

A pesar de que los SPN son relativamente infrecuentes es muy relevante su conocimiento, debido a las grandes ventajas terapéuticas y la mejoría en la calidad de vida de los pacientes cuando se realiza un diagnóstico oportuno. Este descansa en cuatro pilares fundamentales: sospecha clínica, exclusión de otras causas más frecuentes de los síndromes neurológicos, determinación de anticuerpos paraneoplásicos y búsqueda del cáncer responsable.

### Referencias

1. Torre A L, Bray F, Siegel LR, Ferlay J, Lortet TJ, Jemal A. Global Cancer Statistics, 2012. *Ca Cancer J Clin.* 2015; 65: 87-108.
2. Rosenfeld R M, Dalmau J. Diagnosis and Management of Paraneoplastic Neurological Disorders. *Curr Treat Options Oncol.* 2013; 14(4). DOI: 10.1007/s11864-013-0249-1.
3. Frangkandrea J, Nixon AJ, Panagopoulou P. Signs and Symptoms of Childhood Cancer: A Guide for Early Recognition. *Am Fam Physician.* 2013; 88(3): 185-92.
4. Pelosof L, Gerber ED. Paraneoplastic Syndromes: An Approach to Diagnosis and Treatment. *Mayo Clin Proc.* 2010; 85(9): 838-54.
5. Rosenfeld RM, Dalmau J. Paraneoplastic Neurological Syndromes. *Neurol Clin.* 2018; 36: 675-85. DOI: 10.1016/j.ncl.2018.04.015.
6. Gozzard P, Woodhall M, Chapman C, Nibber A, Waters P, Vincent A, et al. Paraneoplastic neurologic disorders in small cell lung carcinoma. A prospective study. *Neurology.* 2015; 85: 235-39.
7. Liu H, Edson RS. Thymoma associated paraneoplastic encephalitis (TAPE) a potential cause of limbic encephalitis. *BMJ Case Report.* 2019; 12: e230709. DOI: 10.1136/bcr-2019-230709.
8. Martin NA, Dillan MP, Jones ED, Brenin RD, Lapidus AD. Anti-Yo Mediated Paraneoplastic Cerebellar Degeneration Associated with Pseudobulbar Affect in a Patient with Breast Cancer. *Case Reports in Oncological Medicine.* 2017. DOI: 10.1155/2017/8120689.
9. Dalmau J. NMDA receptor encephalitis and other antibody-mediated disorders of the synapse. *Neurology.* 2016; 87: 2471-82.
10. Torgonska B, Frost J, Prabhu S. Anti-Ma2-antibody-associated encephalitis: An atypical paraneoplastic neurologic syndrome. *S Afr J Rod.* 2018; 22(1): a1310. DOI: 10.4102/sajr.v22i.1310.
11. Inoue T, Kanno R, Mpriya A, Nakamura K, Watanabe Y, Matsuura Y, et al. A Case of Paraneoplastic Limbic Encephalitis in

- a Patient with Invasive Thymoma with Anti-Glutamate Receptor Antibody-Positive Cerebrospinal Fluid. A Case Report. *Ann Thorac Cardiovasc Surg.* 2018; 24: 200-204. DOI: 10.5761/atcs.cr.17-00135.
12. Attademo L, De Falco S, Rosanova M, Esposito M, Mazio F, Foschini F, et al. A case report of limbic encephalitis in a metastatic colon cancer patient during first-line bevacizumab-combined chemotherapy. *Medicine.* 2018; 97: 1-4. DOI: 10.1097/MD0000000000010011.
  13. Balu R, McCracken L, Lancaster E, Graus F, Dalmau J, Titulaer JM. A score that predicts 1-year functional status in patients with anti-NMDA receptor encephalitis. *Neurology.* 2019; 92: e244-e252. DOI: 10.1212/WNL.0000000000006783.
  14. Darcet G, Benaiteau M, Bost C, Mengelle C, Bonneville F, Martin-Blondel G, et al. Two Cases of Late-Onset Anti-NMDAR Auto-Immune Encephalitis After Herpes Simplex Virus 1 Encephalitis. *Front. Neurol.* 2020; 11(38): 1-4. DOI: 10.3389/fneur.2020.00038.
  15. Yan CC, Xin JC, Hong M Z, Zhen W, Da YD. Anti N-Methyl-D-Aspartate receptor (NMDAR) encephalitis during pregnancy: Clinical analysis of reported cases. *Taiwanese Journal of Obstetrics and Gynecology.* 2017; 56(3): 315-19. DOI: 10.1016/j.tjog.2017.04.009.
  16. Salehi N, Yuan KA, Steven G, Koshy R, Klein FW. A Case of Severe Anti-N-Methyl-D-Aspartate (Anti-NMDA) Receptor Encephalitis with Refractory Autonomic Instability and Elevated Intracranial Pressure. *Am J Case Rep.* 2018; 19: 1216-21.
  17. Le MM, Dent S. Anti-Yo antibody-mediated paraneoplastic cerebellar degeneration associated with cognitive affective syndrome in a patient with breast cancer: a case report and literature review. *Curr Oncol.* 2018; 25(6): e585-e591. DOI: 10.3747/co.25.4106.
  18. Zouiten O, Benbrahim Z, Amaadour L, Mellas N. La dégénérescence cérébelleuse paranéoplasique révélant une récurrence métastatique du cancer d'ovaire. *Pan African Medical Journal.* 2019; 33. DOI: 10.11604/pamj.2019.33.281.17711.
  19. Simond C, Vogring A, Joubert B, Muñoz-Carrillo S, Picard G, Rogemond V, et al. Clinical spectrum and diagnostic pitfalls of neurologic syndromes with Ri antibodies. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* 2020; 7: e699. DOI: 10.1212/NXI000000000000699.
  20. Serra-Valdés MA, Milan-Ginjanne E, García-Viera M, Laurencio-Espinosa JC, Carnesolta-Suárez L, Valdés-Fuster JL. El Síndrome de hombre rígido o síndrome de persona rígida. Presentación de un caso. *Rev haban cienc méd.* 2014; 13(5).
  21. Livingston J, Cobiella C, Hall-Cragg AM. POEMS Syndrome- a unique presentation of a rare paraneoplastic syndrome. *BMJ Case Reports.* 2010. DOI: 10.1136/bcr.09.2010.3324.
  22. Yang I, Jones J, Bega D. Paraneoplastic Peripheral Nervous System Manifestations of Renal Cell Carcinoma: A Case Report and Review of the Literature. *Case Rep Neurol.* 2017; 9: 22-30. DOI: 10.1159/000458435.
  23. Liu C, Zhu J, Zheng X, Ma C, Wang X. anti-N-Methyl-D-Aspartate Receptor Encephalitis: A sense, Potentially Reversible Autoimmune Encephalitis. *Mediators of Inflammations.* 2017. DOI: 10.1155/2017/6361479.
  24. Chang K, Lwanga A, Kaur T, Helgason C. P/Q and N-type Voltage-gated Calcium Channel Binding Antibodies Associated with Paraneoplastic Chorea and Mixed Invasive Ductal and Lobular Carcinoma of the Breast in an Elderly Patient. *Cureus.* 2018; 10(8): e3097. DOI: 10.7759/cureus.3097.
  25. Höftberger R, Rosenfeld RM, Dalmau J. Update of Neurological Paraneoplastic Syndromes. *Curr Opin Oncol.* 2015; 27(6): 489-95. DOI: 10.1097/cco.0000000000000222.
  26. Fanous I, Dillon P. Paraneoplastic neurological complications of breast cancer. *Exp Hematol Oncol.* 2016; 5: 29. DOI: 10.1186/s40164-016-0058.
  27. Acosta I, Matamala JM, Jara P, Pino F, Gallardo A, Verdugo R. Miopatías inflamatorias idiopáticas: una mirada actualizada el diagnóstico y el manejo. *Rev.méd.Chile.* 2019; 147(3). Doi: 10.4067/s0034-98872019000300342.
  28. Titulaer JM, Soffietti R, Dalmau J, Gilhus EN, Giordano B, Graus F, et al. Screening for tumours in paraneoplastic syndromes: report of an EFNS Task Force. *Eur J Neurol.* 2011; 18(1): 19-e3. Doi: 10.1111/j.1468-1331.2010.03220.x.
  29. Thapa P, Basu S. Diagnosis of Dual Malignancy by <sup>18</sup>FDG/CT in the setting of Paraneoplastic Cerebellar Degeneration. *J Nucl Med Technol.* 2016; 44: 52-53.
  30. Salazman LK. Síndromes paraneoplásicos y encefalitis límbica. En: Osborn GA, Digne BK, eds. *Imagen en Neurología.* Elsevier. 2018. p. 152.
  31. Harlos C, Metse U, Poon R, MacCrostie P, Mason W. <sup>18</sup>F-Fluorodeoxyglucose positron-emission tomography for the investigation of malignancy in patient with suspected paraneoplastic neurologic syndromes and negative or indeterminate conventional imaging: a retrospective analysis of the Ontario PET Access Program, with systematic review and meta-analysis. *Curr Oncol.* 2019; 26(4): e458-e465. DOI: 10.3747/co.26.4583.
  32. Kannoth S. Paraneoplastic neurologic syndrome: A practical approach. *Ann Indian Acad Neurol.* 2012; 15(1): 6-12. DOI: 10.4103/0972-232793267.
  33. Basal E, Zaleski N, Kryzer JT, Hinson RS, Guo Y, Dubey D, et al. Paraneoplastic neuronal intermediate filament autoimmunity. *Neurology.* 2018; 91: e1677-e1669. DOI: 10.1212/WNL.0000000000006435.
  34. Peng Yu, Zheng D, Zang X, Pan S, Ji T, et al. Cell-Free Mitochondrial DNA in the CSF: A Potential Prognostic Biomarker of anti NMDAR Encephalitis. *Front. Immunol.* 2019; 10(103): 1-6. DOI: 10.3389/fimmu.2019.00103.
  35. Dechelotte B, Muñoz-Carrillo S, Joubert B, Vogring A, Picard G, Rogemond V, et al. Diagnostic yield of commercial immunodots to diagnose paraneoplastic neurologic syndromes. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* 2020; 7: e701. DOI: 10.1212/NXI000000000000701.
  36. González-Trujillo F, Medina FY, Penagos-González PJ, Zubieta-Vega C, Melo-Gómez G. Síndromes Paraneoplásicos Neurológicos: para entender la respuesta inmune y los anticuerpos paraneoplásicos. *Acta Neurol Colomb.* 2011; 17: 243-51.
  37. López-Hernández AM. Síndromes neurológicos paraneoplásicos. *Med Int Mex.* 2012; 28(3): 269-77.
  38. Cacho-Díaz B. Síndromes neurológicos paraneoplásicos (Parte I): Abordaje y características generales. *Rev Mex Neuroci.* 2010; 11(2): 150-59.
  39. Graus F, Delattre YJ, Antoine CJ, Dalmau J, Giordano B, Grisold W, et al. Recommended diagnostic criteria for paraneoplastic neurological syndromes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2004; 75: 1135-40. DOI: 10.1136/jnnp.2003.034447.
  40. Blyakhman I, Chakravarthy K. Updated Review and Treatment Recommendations on Paraneoplastic Neurological Syndromes and Chronic Pain. *Pain Physician.* 2019; 22: 433-45.

41. Rosenfeld M, Dalmau J. Update on Paraneoplastic Neurologic Disorders. *The Oncologist*. 2010; 15: 603-17.
42. Giglio P, Gilbert RM. Neurologic Complications of Cancer and its Treatment. *Curr Oncol Rep*. 2010; 12(1): 50-59. DOI: 10.1007/s11912-009-0071-x.
43. Alavi S. Paraneoplastic Neurologic Syndromes in Children: A Review Article. *Iran J Child Neurol*. 2013; 7(3): 6-14.
44. Zang Y, Feng L, Zang Z, Zhong X, Chang J. Different Kinds of Paraneoplastic Syndromes in Childhood Neuroblastoma. *Iran J Pediatr*. 2015; 25(1): e266. DOI: 10.5812/ijp.266.
45. Berialge G, Menassa AD, Moloney T, Waters JP, Welding I, Thomsen S, et al. Glutamate receptor 2 serum antibodies in pediatric opsoclonus myoclonus ataxia syndrome. *Neurology*. 2018; 91: e714-e723. DOI: 10.1212/WNL.0000000000006035.