

## ¿Cuándo sospechar y qué pruebas realizar en los síndromes neurológicos paraneoplásicos?

Íñigo Rojas-Marcos

Sección de Neurología. Hospital Juan Ramón Jiménez. Huelva. España.

**Los síndromes neurológicos paraneoplásicos son enfermedades de probable origen autoinmunitario que comparten la asociación a una neoplasia. Su correcta identificación permite el diagnóstico y el tratamiento tempranos de una neoplasia en una etapa potencialmente curable. En los últimos años, se han descrito nuevos síndromes clínicos y nuevos marcadores inmunológicos.**

### Puntos clave

- Ante un síndrome neurológico paraneoplásico (SNPN), el objetivo principal debe ser diagnosticar y tratar la neoplasia asociada. Su diagnóstico y tratamiento tempranos pueden influir de forma favorable en la evolución de la enfermedad neoplásica y del síndrome neurológico.
- Los procedimientos diagnósticos y terapéuticos se deben iniciar sin esperar los resultados de la determinación de anticuerpos onconeuronales. La ausencia de estos anticuerpos no descarta que el síndrome sea paraneoplásico, ya que los mismos síndromes pueden presentarse con y sin anticuerpos.
- En el 70% de los pacientes los síntomas preceden al tumor, que se diagnostica en un intervalo de 5 años desde el inicio de la clínica neurológica, la mayoría en el primer año.
- En los síndromes neurológicos denominados clásicos, hay una probabilidad alta de que se asocie un tumor. Sin embargo, cada vez se describen como síndromes paraneoplásicos situaciones clínicas más variadas.
- En algunos pacientes con un SNPN definitivo no encontramos un tumor asociado, a pesar de un seguimiento prolongado. Hay evidencia experimental y clínica en casos aislados de que la inmunidad antitumoral que se genera en estos síndromes puede eliminar las células neoplásicas.

Los síndromes neurológicos paraneoplásicos (SNPN) son un grupo heterogéneo de enfermedades neurológicas raras, de etiología probablemente autoinmunitaria, que comparten la asociación a una neoplasia conocida o, más frecuentemente, oculta en el momento en que se presentan los síntomas neurológicos. No están producidos por la invasión del sistema nervioso central (SNC) por células neoplásicas, por trastornos metabólico-carenciales, ni por complicaciones vasculares o infecciosas del cáncer<sup>1</sup> (tabla I).

Ocurren en menos del 1% de los pacientes con cáncer y son más frecuentes cuando se asocian a determinadas neoplasias (3-5% en pacientes con cáncer de pulmón de células pequeñas [CPCP], 15-20% en timomas)<sup>2</sup>. La identificación correcta de un SNPN en un paciente sin cáncer conocido nos permitirá diagnosticar un cáncer en una etapa temprana y potencialmente curable. En un 70% de los pacientes, los síntomas neurológicos preceden el diagnóstico del cáncer. Además, en algunos casos, el

**Tabla I. Síndromes neurológicos paraneoplásicos**

#### **Síndromes del sistema nervioso central**

*Encefalomiелitis*  
*Encefalitis límbica*  
*Encefalitis de tronco*  
*Degeneración cerebelosa subaguda*  
*Opsoclon-mioclono*  
*Neuritis óptica*  
*Síndrome de la persona rígida*  
*Mielopatía necrotizante*  
*Enfermedad de motoneurona*

#### **Síndromes del sistema nervioso periférico**

*Neuronopatía sensitiva subaguda*  
*Neuropatías sensitivomotoras agudas y subagudas/crónicas*  
*Neuropatía con vasculitis*  
*Neuropatía con paraproteinemia*  
*Neuropatía autonómica*  
*Seudoobstrucción gastrointestinal crónica*  
*Pandisautonomía aguda*

#### **Síndromes de la unión neuromuscular y el músculo**

*Miastenia gravis*  
*Síndrome miasteniforme de Lambert-Eaton*  
*Neuromiotonía adquirida*  
*Dermatomiositis*  
*Miopatía aguda necrotizante*

Los síndromes denominados clásicos están en cursiva. Son los que a menudo se asocian a una neoplasia.

**Tabla II. Anticuerpos, síndromes y tumores asociados**

Anticuerpos	Síndromes	Tumores
<b>Anticuerpos paraneoplásicos bien caracterizados</b>		
Anti-Hu	EMP, incluido encefalitis de tronco, límbica, cortical, DCP, mielitis, neuropatía sensitiva, disfunción autonómica	CPCP, otros
Anti-Yo	DCP	Mama, ginecológicos
Anti-Ri	Encefalitis de tronco, DCP, opsoclono-mioclono	Mama, ginecológico, CPCP
Anti-CV2	EMP, DCP, corea, uveítis, neuritis óptica, neuropatía periférica	CPCP, timoma, otros
Anti-Ma2	Encefalitis límbica/diencefálica, de tronco, rara vez DCP	Tumor de testículo, cáncer de pulmón no, célula pequeña, otros
Antianfifisina	Síndrome de la persona rígida, EMP, encefalitis límbica, mielopatía	CPCP, mama
<b>Anticuerpos paraneoplásicos parcialmente caracterizados</b>		
Anti-Tr	DCP	Linfoma de Hodgkin
Anti-Zic4	DCP	CPCP
Anti-mGluR1	DCP	Linfoma de Hodgkin
ANNA3	Varios SNPN del SNC	CPCP
PCA2	Varios SNPN del SNC	CPCP
<b>Anticuerpos que ocurren con o sin tumores asociados</b>		
Anti-NMDAR	Encefalitis atípica	Teratoma
Anti-CKVD	Encefalitis límbica, neuromiotonía, otros	Timoma, CPCP, otros
Anti-CCVD	SMLE, DCP	CPCP
Anti-AchR	Miastenia grave	Timoma
Anti-GAD	Síndrome de la persona rígida, ataxia cerebelosa, encefalitis límbica, otros	Timoma, otros
<p>Anti-CKVD: anticanales de potasio dependientes del voltaje; Anti-CCVD: anticanales de calcio dependientes del voltaje; Anti-AchR: antirreceptor de acetilcolina; Anti-GAD: anticuerpos antidecarboxilasa del ácido glutámico; Anti-NMDAR: anticuerpos de los receptores N-metil-D-aspartato; CPCP: cáncer de pulmón de células pequeñas; DCP: degeneración cerebelosa paraneoplásica; EMP: encefalomiелitis paraneoplásica; SML: síndrome miasténico de Lambert-Eaton; SNC: sistema nervioso central; SNPN: síndrome neurológico paraneoplásico.</p> <p>Anti-Tr se considera parcialmente caracterizado porque no se ha identificado el antígeno.</p> <p>Modificado de Dalmau y Rosenfeld<sup>2</sup>.</p>		

tratamiento eficaz del cáncer puede influir favorablemente en la evolución del síndrome neurológico. Por muy grave que pueda ser la afectación neurológica, ésta puede ser reversible en algunos SNPN y en algunos casos aislados. Por este motivo, en los SNPN potencialmente reversibles se debe ofrecer un tratamiento antineoplásico, incluso si el deterioro neurológico es grave.

La detección en suero y/o líquido cefalorraquídeo (LCR) de autoanticuerpos dirigidos contra antígenos localizados en las células tumorales y en neuronas de determinadas áreas del sistema nervioso (anticuerpos onconeuronales) apoyan la hipótesis autoinmunitaria y, lo que es más importante en la práctica clínica, proporciona marcadores diagnósticos que identifican como paraneoplásico un síndrome neurológico. En algunos casos, estos anticuerpos se asocian a un síndrome clínico y a un

tumor específico, por lo que también nos orientan sobre dónde se localiza el tumor y qué pruebas pueden ser más rentables. En otros casos, un mismo anticuerpo se puede asociar a varios síndromes clínicos y a distintos tumores<sup>3</sup>. Algunos de estos autoanticuerpos no tienen un papel etiopatogénico en la génesis del daño neuronal y son un epifenómeno de la respuesta inmunitaria. En general, podemos decir que los anticuerpos que reaccionan con proteínas de la membrana neuronal participan de forma directa en la alteración de la función celular y producen una disfunción neurológica potencialmente reversible, mediada por la inmunidad humoral. Sin embargo, los anticuerpos que se dirigen contra elementos intracelulares no han demostrado tener un papel determinante en la patogenia del síndrome y, en la mayoría de los casos, se asocian a síndromes neurológicos irreversibles en los que participa la inmunidad celular (tabla II).

Las recomendaciones diagnósticas y terapéuticas en los SNPN se basan en consenso de expertos y series de pocos pacientes, frecuentemente retrospectivas. La rareza y la heterogeneidad de estos síndromes han impedido realizar estudios que ofrezcan una evidencia científica sólida.

## Características generales de los síndromes neurológicos paraneoplásicos

Los SNPN pueden afectar a cualquier área del sistema nervioso (tabla I). En la mayoría de los SNPN, se produce un empeoramiento en días o semanas y, posteriormente, una estabilización, en la que en muchas ocasiones el paciente queda gravemente incapacitado. Esta evolución clínica correspondería a una fase inicial inflamatoria, seguida de una fase crónica donde el daño neuronal es irreversible; es la evolución típica de los SNPN del SNC asociados a anticuerpos anti-Hu, anti-Yo, anti-Tr. Hay excepciones y, en algunos casos, la instauración puede ser aguda (una degeneración cerebelosa paraneoplásica [DCP]) de instauración rápida puede simular un infarto cerebeloso) o lentamente progresiva y parecer un cuadro neurodegenerativo. La afectación simultánea o sucesiva de distintas regiones del sistema nervioso en un paciente nos debe hacer pensar en un SNPN.

El estudio del LCR sirve para descartar otros procesos y evidenciar signos inflamatorios en los SNPN, que incluyen pleocitosis linfocitaria, proteinorraquia, índice de inmunoglobulina (Ig) G elevado y bandas oligoclonales, en algunos casos. En algunos pacientes, el LCR puede ser normal. En los SNPN del SNC, la resonancia magnética (RM) craneal o de la médula permite excluir otras enfermedades, y los hallazgos pueden ser muy variados, incluidas lesiones nodulares captantes de contraste que pueden confundirse con metástasis, como se han descrito en pacientes con anticuerpos anti-Ma2<sup>4</sup>. El estudio neurofisiológico confirma el diagnóstico en el síndrome miasténico de Lambert-Eaton (SMLE) y es de gran ayuda en la neuropatía sensitiva. El electroencefalograma puede mostrar alteraciones focales en la encefalitis límbica (EL) y revelar una epilepsia parcial continua, que puede ser una manifestación de un SNPN.

## Síndromes clínicos

Algunos síndromes neurológicos indican un origen paraneoplásico y se denominan SNPN clásicos (tabla I). En otros, la etiología paraneoplásica no es la más frecuente, aunque se debe

incluir en el diagnóstico diferencial (tabla III). La descripción detallada de todos los SNPN y de los anticuerpos onconeuronales, así como aspectos sobre la etiopatogenia y el tratamiento de los SNPN, superan la extensión y los objetivos de este artículo, por lo que recomendamos la lectura de excelentes revisiones que se han publicado recientemente<sup>2,5-7</sup>. A continuación, describimos las características clínicas de algunos SNPN y sus especificidades inmunológicas y neoplásicas.

## Encefalomielitis paraneoplásica

En la encefalomielitis paraneoplásica (EMP) se producen pérdida neuronal e infiltrados inflamatorios en múltiples áreas del sistema nervioso. Las regiones afectadas con más frecuencia son el hipocampo, el cerebelo, el bulbo raquídeo, la médula espinal y el ganglio raquídeo posterior. La presentación clínica refleja esta variedad topográfica e incluye EL, encefalitis troncoencefálica, síndrome cerebeloso, disfunción autonómica, mielitis y neuropatía sensitiva subaguda. Los pacientes con EMP presentan durante el curso clínico síntomas y signos correspondientes a la afectación de varias áreas del sistema nervioso. La mayoría presentan en suero y LCR anticuerpos anti-Hu y se asocian a CPCP<sup>8</sup>. También se ha descrito en pacientes con anti-CV2 y antianfifisina.

## Neuropatía sensitiva subaguda

Es la manifestación clínica más frecuente de la EMP asociada a anti-Hu, y en un 24% de los pacientes se manifiesta de forma aislada<sup>8</sup>. También se asocia a anti-CV2. El sustrato anatomopatológico es la lesión de las neuronas del ganglio raquídeo posterior. Los síntomas iniciales son dolor y parestias, de distribución asimétrica, que afectan inicialmente más a brazos que a piernas. Posteriormente, hay sensación de entumecimiento, ataxia de extremidades y movimientos pseudoatetósicos en manos por desaferentación. En la exploración, destaca la arreflexia y la afectación de todas las modalidades sensitivas, especialmente la sensibilidad vibratoria y artrocinética. La evolución es subaguda, en semanas o meses, y afecta a las 4 extremidades hasta dejar al paciente gravemente incapacitado. Un 10% de los pacientes con anti-Hu tienen una evolución más benigna<sup>9</sup>. Puede producirse una afectación motora concomitante por afectación del nervio periférico o del asta anterior<sup>10</sup>.

## Encefalitis límbica

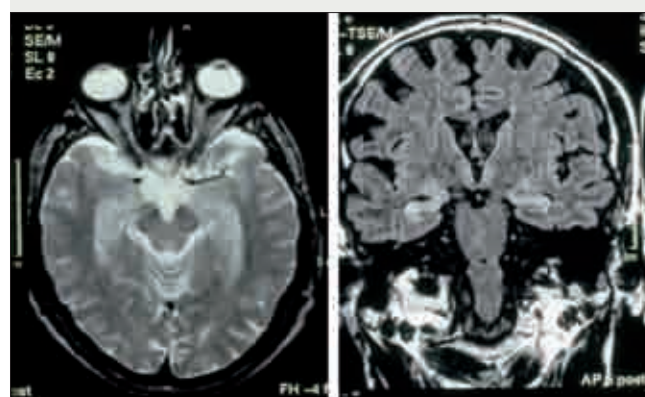
Se caracteriza por la afectación grave de la memoria a corto plazo, síntomas neuropsiquiátricos (ansiedad, depresión, confusión, alucinaciones, trastornos de conducta) y crisis comiciales que se originan en el lóbulo temporal. La RM craneal suele mostrar un aumento de señal en uno o ambos hipocampos (secuencias potenciadas en T2 y FLAIR) (fig. 1). Aproximadamente, un 50% de los pacientes con EL y CPCP tienen anti-Hu (y suelen tener afectación clínica de otras áreas del sistema nervioso). Los pacientes con anti-CV2 también pueden presentar EL, pero normalmente acompañada de otros síntomas o signos (corea, uveítis, neuritis óptica, ataxia cerebelosa, neuropatía). La mayoría de los pacientes con EL que asocian anticuerpos anticanales de potasio tienen un origen autoinmunitario sin neoplasia asociada, aunque en un 20% sí asocian un tumor, frecuentemente timoma o CPCP. Los casos con anticuerpos anti-Ma2, además de la clínica propia de EL, presentan síntomas

**Tabla III. Diagnóstico diferencial de los síndromes neurológicos paraneoplásicos**

Síndrome paraneoplásico neurológico	Diagnóstico diferencial	En pacientes con cáncer
Degeneración cerebelosa paraneoplásica	Enolismo Déficit de vitaminas (tiamina, vitamina E) Tóxicos (antiepilépticos, otros) Cerebelitis infecciosa/ parainfecciosa Miller Fisher Ataxia cerebelosa anti-GAD y antiigliadina Creutzfeldt-Jacob Ictus isquémico vertebrobasilar Idiopática	Metástasis cerebelosas Quimioterapia (fluoruracilo, citarabina)
Opsoclonomicroclono	Encefalitis infecciosa y parainfecciosa Coma hiperosmolar Fármacos (amitriptilina, litio, fenitoína, diazepam y otros) Hemorragia cerebral Enfermedades sistémicas (sida, sarcoidosis, hepatitis viral, enfermedad celíaca) Idiopática	Metástasis cerebrales Hidrocefalia
Encefalitis límbica y cortical	Encefalitis herpética Sjögren Encefalopatía de Hashimoto Lupus Encefalopatía tóxica-metabólica Síndrome de Korsakoff Neurosífilis Vasculitis primaria del sistema nervioso central Glioma de bajo grado Gliomatosis cerebri Ictus isquémico Encefalitis límbica idiopática	Metástasis cerebrales Encefalitis por virus del herpes 6 (tras trasplante de médula ósea)
Neuropatía sensitiva	Sarcoidosis, enfermedad de Lyme, sida, Sjögren Polineuropatía desmielinizante crónica inflamatoria Polineuropatía de predominio sensitivo de origen tóxico-metabólico (diabetes mellitus, alcohol) Piridoxina Idiopática	Quimioterapia (cisplatino, paclitaxel, docetaxel, vincristina, talidomida)

Anti-GAD: anticuerpos antidecarboxilasa del ácido glutámico.  
Modificado de Dalmau y Rosenfeld<sup>2</sup> y Bataller y Dalmau<sup>19</sup>.

**Figura 1. Encefalitis límbica paraneoplásica**



La resonancia magnética cerebral muestra en secuencias T2 (corte axial) y FLAIR (corte coronal) aumento de señal en ambos lóbulos temporales en un paciente con encefalitis límbica y cáncer de pulmón de células pequeñas.



que indican una afectación diencefálica y/o troncoencefálica y se asocian a cáncer de testículo y de pulmón de célula no pequeña (fig. 2)<sup>7,11</sup>.

## Encefalitis límbica atípica

Recientemente, se ha identificado una nueva variante de encefalitis en la que se afectan áreas fuera del sistema límbico. Son mujeres jóvenes que inicialmente presentan trastornos psiquiátricos y, de forma variable, alteración de la memoria a corto plazo, crisis comiciales, coreoatetosis y/o distonía, y en poco tiempo experimentan un deterioro general con hipoventilación y disfunción autonómica, por lo que precisan ventilación asistida. Se asocia a teratomas de ovario (maduros o inmaduros). La extirpación del tumor, independientemente del grado de malignidad, se asocia a un buen pronóstico. Las alteraciones en la RM se encuentran frecuentemente fuera de los lóbulos temporales, por lo que algunos autores cuestionan el término de EL. Se ha detectado en suero y LCR anticuerpos que reaccionan contra el neuropilo de neuronas del hipocampo y se dirigen contra receptores N-metil-D-aspartato (anti-NMDAR). También se han descrito en un paciente varón y en casos no paraneoplásicos<sup>7,12</sup>.

## Degeneración cerebelosa paraneoplásica

En la mayoría de los casos, se trata de un síndrome pancerebeloso subagudo que cursa con ataxia cerebelosa, disartria, diplopía y disfagia. Suele dejar al paciente gravemente incapacitado en pocas semanas. Su sustrato anatómico es la pérdida total de las células de Purkinje del cerebelo. En la RM puede apreciarse a las pocas semanas una atrofia cerebelosa (fig. 3). Los pacientes con anticuerpos anti-Yo presentan cáncer de mama y de ovario<sup>13</sup>. Cuando el anticuerpo detectado es anti-Tr, en prácticamente todos los casos se asocia a un linfoma de Hodgkin<sup>14</sup>. Cuando se asocia a otros anticuerpos, los síntomas cerebelosos forman parte normalmente de un síndrome más extenso. Es el caso de los pacientes con anti-Hu y CPCP, en los que un 10% presenta clínica cerebelosa al inicio, pero sólo en el 1% permanece como síndrome aislado<sup>8</sup>. La DCP se ha asociado también a anti-Ma, anti-CV2, antianfifisina y anti-Ri. El 40% de los pacien-

tes con cáncer de pulmón y DCP presenta anticuerpos contra canales de calcio<sup>15</sup>. Como en otros SNPN, hay casos de DCP seronegativos que se han asociado a cáncer de mama, linfoma de Hodgkin y pulmón.

## Opsoclono-mioclono

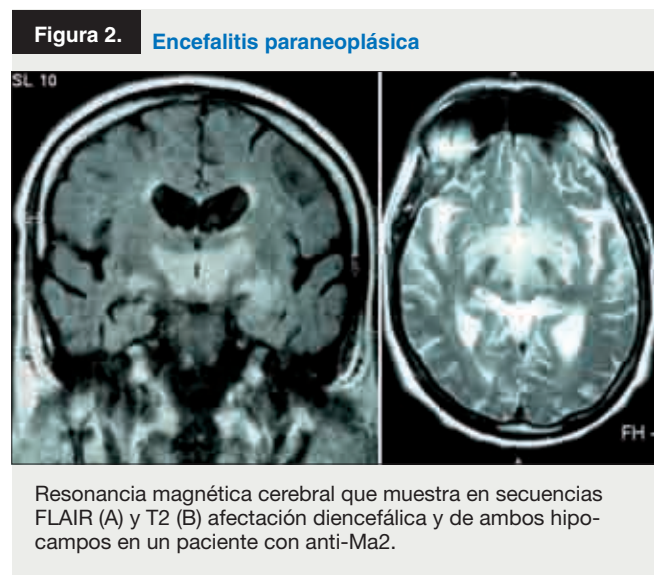
El opsoclono es una alteración de la motilidad ocular consistente en movimientos sacádicos de gran amplitud, irregulares y en todas las direcciones de la mirada. Se puede asociar a sacudidas mioclónicas del tronco y las extremidades, ataxia, temblor y encefalopatía. Puede ser el síntoma inicial en el 2-5% de los niños con neuroblastoma. En mujeres, se asocia a cáncer de mama y de trompa de Falopio y a anticuerpos anti-Ri. También puede ocurrir en presencia de un CPCP<sup>5</sup>.

## Síndrome de la persona rígida

Este raro síndrome se caracteriza por rigidez muscular progresiva y espasmos de los músculos proximales de las extremidades y del tronco. El 70% de estos pacientes tiene anticuerpos antidecarboxilasa del ácido glutámico (anti-GAD), y con menos frecuencia anticuerpos antianfifisina. Los casos paraneoplásicos suponen sólo el 5% y suelen tener anticuerpos antianfifisina. Algunos pacientes con anti-GAD tienen un timoma. Los pacientes con antianfifisina tienen un CPCP o un cáncer de mama, y pueden tener una presentación clínica atípica (afectación asimétrica, de las extremidades superiores, distal, mioclono espinal, prurito)<sup>5</sup>.

## Síndrome miasteniforme de Lambert-Eaton

El defecto subyacente es una alteración de la liberación presináptica de acetilcolina. Las manifestaciones iniciales son debi-



lidad proximal en las extremidades inferiores, fatigabilidad y trastornos autonómicos, que incluyen visión borrosa, impotencia, boca seca y disminución del lagrimeo y la sudoración. El examen neurológico revela una debilidad proximal e hiporreflexia/arreflexia. La contracción voluntaria mantenida durante unos segundos provoca un aumento de la fuerza y los reflejos (fenómeno de potenciación). El estudio neurofisiológico confirma el diagnóstico. Un 50% de los pacientes acaba desarrollando un tumor, normalmente un CPCP. Los anticuerpos anticanales de calcio están presentes en un 90% de los pacientes, independientemente de que el origen sea paraneoplásico. Recientemente se ha descrito un anticuerpo (anti-SOX1) que está presente en el 64% de pacientes con SMLE y CPCP, y no se encuentra en los casos de SMLE idiopático, por lo que puede identificar al grupo de pacientes con CPCP asociado<sup>16</sup>.

## Neuropatía autonómica

Algunos pacientes con neuropatía paraneoplásica se presentan con trastornos autonómicos, como hipotensión postural, dolor abdominal, diarrea. En algunos casos puede haber una pseudo-obstrucción intestinal o una gastroparesia.

## Otros síndromes

Aunque, como hemos visto, hay manifestaciones clínicas y tipos de tumores que predominan entre los SNPN, prácticamente cualquier neoplasia y cualquier síndrome pueden formar parte de un SNPN, lo que dificulta el diagnóstico, sobre todo si faltan los anticuerpos onconeuronales. Se han descrito trastornos extrapiramidales, neuropatía sensitivomotora y neuromielitis óptica en pacientes con anticuerpos anti-CV2; trastornos del equilibrio como síntoma inicial, y epilepsia parcial continua en pacientes con anti-Hu. No se ha demostrado una incidencia mayor de cáncer entre los pacientes con enfermedad de motoneurona; hay casos descritos, algunos de los cuales pueden representar una asociación casual. La afectación de neurona motora puede ser una manifestación inicial en pacientes con anti-Hu. Se ha descrito una asociación entre esclerosis lateral primaria y cáncer de mama. También hay casos aislados de síndrome de Guillain-Barré asociados a una neoplasia<sup>6</sup>.

## Los anticuerpos onconeuronales

Ante la sospecha de un SNPN, debemos buscar anticuerpos onconeuronales en el suero y/o el LCR. Sin embargo, los procedimientos diagnósticos y terapéuticos se deben iniciar sin esperar los resultados de estas determinaciones. La ausencia de anticuerpos específicos no descarta que el síndrome sea paraneoplásico, ya que los mismos síndromes pueden presentarse con y sin anticuerpos. Normalmente, los anticuerpos onconeuronales se detectan en suero, pero en ocasiones pueden estar presentes en LCR y ser indetectables en suero (anti-Tr y anti-NMDAR).

Podemos diferenciar 3 grupos de anticuerpos: a) existen anticuerpos bien caracterizados cuya presencia, en un paciente con un síndrome neurológico, tiene un alto valor predictivo positivo para el diagnóstico de un cáncer oculto. Algunos de estos pacientes no presentan una neoplasia asociada a pesar de un seguimiento a largo plazo. Podemos pensar que en algunos de estos casos la inmunidad antitumoral ha sido efectiva y ha

conseguido eliminar las células tumorales; b) un segundo grupo está formado por anticuerpos parcialmente caracterizados, en los que o no se ha identificado el antígeno diana, o se han detectado en un número reducido de pacientes, o no se han reproducido los hallazgos en más de un laboratorio, y c) un tercer grupo estaría formado por anticuerpos que están presentes en determinados síndromes, independientemente de si la etiología es paraneoplásica o no, y no nos sirven para identificar a los pacientes que pueden tener o desarrollar un tumor (p. ej., los anticuerpos anticanales de calcio en el SMLE)<sup>2,10</sup>.

## En pacientes sin neoplasia conocida

En este contexto, si sospechamos un SNPN, nuestro primer objetivo será diagnosticar una neoplasia hasta entonces oculta. Su diagnóstico y tratamiento tempranos influirán en el pronóstico de la enfermedad neoplásica y, en algunos casos, en la evolución de la enfermedad neurológica. Un 70-80% de estos pacientes tendrá una neoplasia en la evaluación inicial<sup>2</sup>. Debemos realizar una historia clínica y una exploración dirigidas (p. ej., las pacientes con DCP y anti-Yo pueden tener adenopatías axilares de origen neoplásico palpables en la exploración, aun cuando las mamografías en ese momento sean negativas<sup>3</sup>), indagar sobre factores de riesgo para desarrollar un cáncer, solicitar marcadores tumorales en sangre y, en la mayoría de los casos, solicitar una tomografía computarizada (TC) de tórax, abdomen y pelvis. La tomografía por emisión de positrones con 18-fluoro-desoxiglucosa (PET-FDG) ha demostrado ser útil en la detección de neoplasias que pasan desapercibidas con las técnicas radiológicas habituales<sup>17</sup> (fig. 3). Aunque es una técnica costosa y, en general, de uso restringido, estaría indicada en SNPN con anticuerpos onconeuronales bien caracterizados en los que las pruebas habituales fueran negativas. Los anticuerpos onconeuronales pueden ser localizadores. En pacientes con anticuerpos anti-Yo, se deben explorar las mamas y la presencia de adenopatías axilares, solicitar marcadores tumorales, una mamografía y TC de pelvis-abdomen.

En los pacientes con anti-Hu, la búsqueda irá dirigida al pulmón, sin olvidar que se han descrito otros tumores. En los pacientes con síndrome cerebeloso y anti-Tr, debemos prestar una atención especial a la presencia de adenopatías en la TC y biopsiarlas ante la mínima sospecha (fig. 4). En pacientes varones menores de 50 años con anti-Ma2, se debe explorar la presencia de masas en los testículos, solicitar alfa-fetoproteína y gonadotropina coriónica, y realizar una ecografía de testículo. Se ha llegado a realizar una orquiectomía en pacientes con anti-Ma2 a partir de la presencia de criptorquidia, atrofia testicular, microcalcificaciones tubulares y/o deterioro neurológico grave; en todos los casos (6 pacientes), tras un exhaustivo análisis anatomopatológico, se detectó un tumor testicular de células germinales<sup>18</sup>.

En las pacientes con anti-NMDAR, buscaremos lesiones en los ovarios mediante ecografía o TC. Tanto los teratomas de ovario como los tumores testiculares pueden pasar desapercibidos en la PET-FDG. Si la neoplasia encontrada no es la que se suele asociar al SNPN y al anticuerpo onconeuronal detectado, se debe buscar una segunda neoplasia<sup>10</sup>. En la mayoría de los casos, la neoplasia suele diagnosticarse en el primer año desde el inicio de los síntomas neurológicos, y aunque se acepta un intervalo de 5 años, hay casos en los que puede aparecer hasta más de 10 años después. Durante los primeros 5 años sería prudente repetir los estudios cada 6 meses<sup>2,10,19</sup>.

**Tabla IV. Criterios diagnósticos de los síndromes neurológicos paraneoplásicos (SNPN)<sup>10</sup>**

**SNPN definitivo**

1. Síndrome clásico con una neoplasia diagnosticada en un intervalo de 5 años desde el inicio de los síntomas neurológicos
2. Síndrome no clásico que mejora de forma significativa o se resuelve tras el tratamiento antineoplásico, sin inmunoterapia, siempre que el síndrome no sea espontáneamente reversible
3. Síndrome no clásico con anticuerpos onconeuronales positivos (bien caracterizados o no) y una neoplasia diagnosticada en un intervalo de 5 años desde el inicio de los síntomas neurológicos
4. Síndrome neurológico (clásico o no) con anticuerpos onconeuronales bien caracterizados (Hu, Yo, CV2, Ri, Ma2, anifisina) y sin neoplasia diagnosticada

**SNPN posible**

1. Síndrome clásico, sin anticuerpos y sin neoplasia, pero con riesgo elevado de desarrollar una neoplasia
2. Síndrome neurológico (clásico o no) sin neoplasia y con anticuerpos parcialmente caracterizados
3. Síndrome no clásico con neoplasia diagnosticada en un intervalo de 2 años desde el inicio de los síntomas neurológicos, sin anticuerpos onconeuronales

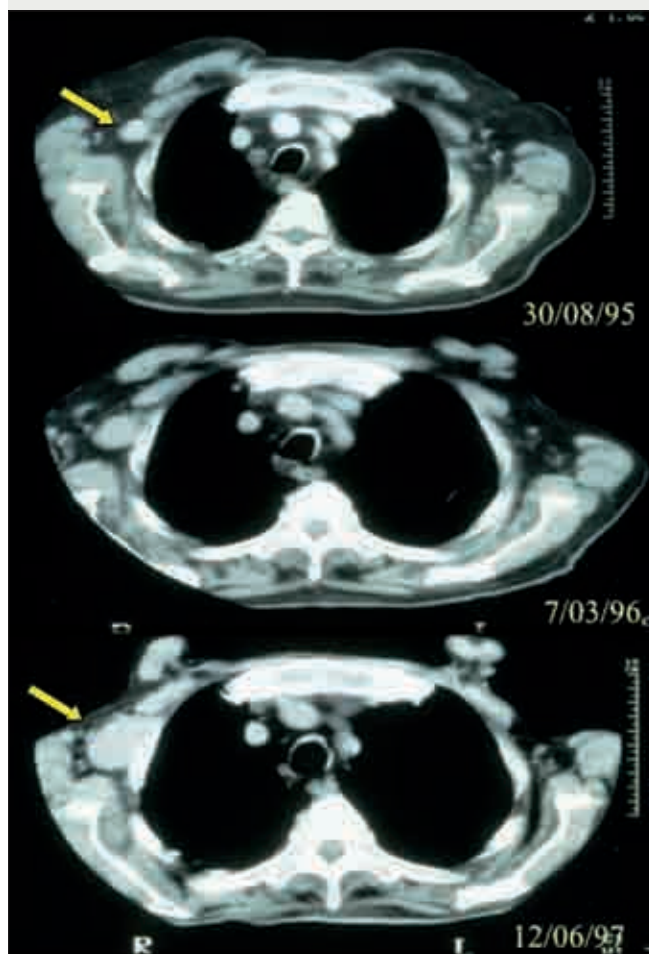
## En pacientes con neoplasia conocida

La aparición de síntomas neurológicos en pacientes con una neoplasia conocida se deberá con más probabilidad a una complicación no paraneoplásica del cáncer (tabla III). Los SNPN son raros; en un paciente con cáncer conocido que presenta clínica neurológica debemos descartar otras complicaciones más frecuentes, como metástasis, infecciones o efectos del tratamiento antineoplásico (fundamentalmente mediante estudio del LCR y RM de cráneo y/o espinal)<sup>2,19</sup>.

## Criterios diagnósticos

En 2004, un grupo de expertos propuso unos criterios diagnósticos y clasificaron los SNPN en posibles y definitivos. Tienen en cuenta el síndrome clínico, la respuesta clínica del síndrome neurológico al tratamiento del cáncer asociado, la relación cronológica entre el síndrome neurológico y el diagnóstico de la neoplasia, y la presencia de anticuerpos onconeuronales (tabla IV)<sup>10</sup>.

**Figura 4. Paciente con degeneración cerebelosa paraneoplásica asociada a anti-Tr.**



Tomografías computarizadas torácicas sucesivas que muestran una adenopatía que inicialmente no se consideró patológica (flecha); una biopsia fue diagnóstica de enfermedad de Hodgkin.

## Bibliografía

1. Posner JB. Neurologic complications of cancer. Philadelphia, PA: FA Davis Company; 1995. p. 353-85.
2. Dalmau J, Rosenfeld MR. Paraneoplastic syndromes of the CNS. *Lancet Neurol*. 2008;7:327-40.
3. Bataller L, Dalmau J. Anticuerpos antineuronales y síndromes neurológicos paraneoplásicos. *Neurología*. 2002;17:85-96.
4. Dalmau J, Graus F, Villarejo A, Posner JB, Blumenthal D, Thiessen B, et al. Clinical analysis of anti-Ma2-associated encephalitis. *Brain*. 2004;127:1831-44.
5. Graus F, Dalmau J. Paraneoplastic neurological syndromes: diagnosis and treatment. *Curr Opin Neurol*. 2007;20:732-7.
6. Rudnicki SA, Dalmau J. Paraneoplastic syndromes of the peripheral nerves. *Curr Opin Neurol*. 2005;18:598-603.
7. Dalmau J, Bataller L. Encefalitis límbica: los nuevos antígenos de membrana y propuesta de una clasificación clínico-inmunológica con implicaciones terapéuticas. *Neurología*. 2007;22:526-37.
8. Graus F, Keime-Guibert F, Reñé R, Benyahia B, Ribalta T, Ascaso C, et al. Anti-Hu-associated paraneoplastic encephalomyelitis: analysis of 200 patients. *Brain*. 2001;124:1138-48.
9. Graus F, Bonaventura I, Uchuya M, Valls-Solé J, Reñé R, Leger JM, et al. Indolent anti-Hu-associated paraneoplastic sensory neuropathy. *Neurology*. 1994;44:2258-61.
10. 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;75:1135-40.
11. Graus F, Saiz A. Encefalitis límbica: un síndrome probablemente infradiagnosticado. *Neurología*. 2005;20:24-30.
12. Novillo-López ME, Rossi JE, Dalmau J, Masjuan J. Treatment-responsive subacute limbic encephalitis and NMDA receptor antibodies in a man. *Neurology*. 2008;70:728-9.
13. Rojas I, Graus F, Keime-Guibert F, Reñé R, Delattre JY, Ramón JM, et al. Long-term clinical outcome of paraneoplastic cerebellar degeneration and anti-Yo antibodies. *Neurology*. 2000;55:713-5.
14. Bernal F, Shams'ili S, Rojas I, Sánchez-Valle R, Saiz A, Dalmau J, et al. Anti-Tr antibodies as markers of paraneoplastic cerebellar degeneration and Hodgkin's disease. *Neurology*. 2003;60:230-4.
15. Graus F, Lang B, Pozo-Rosich P, Saiz A, Casamitjana R, Vincent A. P/Q type calcium-channel antibodies in paraneoplastic cerebellar degeneration with lung cancer. *Neurology*. 2002;59:764-6.

16. Sabater L, Titulaer M, Saiz A, Verschuuren J, Güre AO, Graus F. SOX1 antibodies are markers of paraneoplastic Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *Neurology*. 2008;70:924-8.
17. Basu S, Alavi A. Role of FDG-PET in the clinical management of paraneoplastic neurological syndrome: detection of the underlying malignancy and the brain PET-MRI correlates. *Mol Imaging Biol*. 2008;10:131-7.
18. Mathew RM, Vandenberghe R, García Merino A, Yamamoto T, Landolfi JC, Rosenfeld MR, et al. Orchiectomy for suspected microscopic tumor in patients with anti-Ma2-associated encephalitis. *Neurology*. 2007;68:900-5.
19. Bataller L, Dalmau J. Paraneoplastic disorders of the central nervous system: update on diagnostic criteria and treatment. *Semin Neurol*. 2004;24:461-71.

**Dalmau J, Bataller L. Encefalitis límbica: los nuevos antígenos de membrana y propuesta de una clasificación clinicoinmunológica con implicaciones terapéuticas. *Neurología*. 2007;22:526-37.**

Trabajo de revisión excelente y esclarecedor sobre la encefalitis límbica, paraneoplásica o no, y los nuevos anticuerpos y antígenos asociados a las distintas formas de encefalitis autoinmunitarias. Se comenta especialmente el grupo de pacientes con anticuerpos anti-NMDAR y teratoma de ovario.

**Dalmau J, Rosenfeld M. Paraneoplastic syndromes of the CNS. *Lancet Neurol*. 2008;7:327-40.**

Revisión exhaustiva y actualizada de los síndromes neurológicos paraneoplásicos del sistema nervioso central. Se revisan los conceptos clásicos de los síndromes neurológicos paraneoplásicos, su etiopatogenia, las descripciones clínicas y los hallazgos inmunológicos más recientes.

**Graus F, Keime-Guibert F, Reñé R, Benyahia B, Ribalta T, Ascaso C, et al. Anti-Hu-associated paraneoplastic encephalomyelitis: analysis of 200 patients. *Brain*. 2001;124:1138-48.**

La serie más extensa de pacientes con anti-Hu, donde se analizan las características clínicas de los pacientes, del tumor y del tratamiento recibido y su asociación a la disfunción neurológica y a la supervivencia.

**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;75:1135-40.**

Los síndromes neurológicos paraneoplásicos se definen por la presencia de una neoplasia y la exclusión de otras causas que puedan provocar los mismos síntomas. Esta definición no permite excluir los casos en los que la asociación entre un síndrome neurológico y una neoplasia es fortuita. En este trabajo, un grupo de expertos en síndromes neurológicos paraneoplásicos elaboró unos criterios diagnósticos que pueden ser útiles al clínico en la clasificación y el análisis de sus pacientes.

## Bibliografía comentada

**Basu S, Alavi A. Role of FDG-PET in the clinical management of paraneoplastic neurological syndrome: detection of the underlying malignancy and the brain PET-MRI correlates. *Mol Imaging Biol*. 2008;10:131-7.**

Trabajo que revisa todos los estudios publicados sobre la aplicación de la tomografía por emisión de positrones en los síndromes neurológicos paraneoplásicos; como herramienta diagnóstica de una neoplasia oculta, y como prueba para determinar el grado y la extensión de la alteración funcional cerebral en la encefalitis límbica y la degeneración cerebelosa paraneoplásica.