

## Síndromes paraneoplásicos neurológicos

María Elena Erro-Aguirre, Olga Maisterra-Santos y Jaime Gallego-Culieré

Servicio de Neurología. Hospital de Navarra. Pamplona. Navarra. España.

Localizador web  
Artículo 112.714

Los síndromes paraneoplásicos neurológicos (SPN) son un grupo heterogéneo de trastornos neurológicos que ocurren en pacientes con una neoplasia generalmente oculta. También se denominan «efectos remotos» del cáncer sobre el sistema nervioso, porque no están en relación con la invasión metastásica del cáncer u otras complicaciones como las infecciones, las coagulopatías, los déficit nutricionales o metabólicos o los efectos derivados de la radioterapia o quimioterapia, sino con mecanismos inmunológicos<sup>1</sup>. Pueden afectar a cualquier parte del sistema nervioso de forma aislada o en combinación (tabla 1) y suelen producir más discapacidad que el propio proceso neoplásico<sup>2</sup>. Su forma de instauración es aguda o subaguda, y los síntomas neurológicos preceden a las manifestaciones del cáncer, por lo que su diagnóstico es difícil<sup>3</sup>. Los SPN pueden asociarse en la práctica a cualquier tipo de tumor, pero determinados síndromes suelen asociarse a un grupo reducido de neoplasias: cáncer de pulmón de células pequeñas (CPCP), cáncer de ovario y aparato genital femenino, cáncer de mama, tumores de testículo, timomas, linfomas y discrasias de células plasmáticas<sup>4</sup>. Son síndromes raros y su incidencia es escasa (menos del 1% de los cánceres los producen), aunque varía según los criterios diagnósticos que se empleen<sup>5</sup>. La importancia de los SPN no radica en su frecuencia, sino en el hecho de que su adecuado diagnóstico puede permitir identificar un tumor pequeño y potencialmente curable. El

principal paso para controlar o estabilizar el síndrome es tratar el tumor con el que está relacionado<sup>6</sup>.

En los apartados siguientes se describen consideraciones generales que pueden aplicarse a la mayoría de los SPN.

### Patogenia

A pesar de que la patogenia de los SPN se conoce de forma incompleta, se piensa que los factores inmunológicos son importantes por varios motivos<sup>7,8</sup>. Por un lado, en muchos pacientes con SPN aunque no en todos, es posible demostrar la presencia en suero y líquido cefalorraquídeo de anticuerpos, algunos de ellos muy específicos de un restringido grupo de síndromes<sup>9</sup> (tabla 2). El sistema inmunitario reconoce como extraños antígenos expresados por el cáncer y normalmente restringidos al sistema nervioso y pone en marcha un ataque inmunitario que controla parcialmente el crecimiento tumoral (en algunos casos parece incluso que puede llegar a destruir por completo el tumor) y ataca también a las partes del sistema nervioso que expresan esos antígenos<sup>7,8</sup>. Se desconoce si los anticuerpos, además de ser mar-

TABLA 2

### Anticuerpos antineuronales, tumores a los que se asocian y síndromes paraneoplásicos asociados

Anticuerpo	Cáncer asociado	Síndrome
Anti-Hu <sup>a</sup> (ANNA-1)	CPCP, neuroblastoma, próstata	Encefalomielitis, neuronopatía sensitiva, degeneración cerebelosa, disfunción autonómica
Anti-Yo (PCA-1) <sup>a</sup>	Tumor ginecológico y de mama	Degeneración cerebelosa
Anti-Ri	Mama, tumor ginecológico, CPCP, vejiga	Ataxia cerebelosa con o sin opsoclonus
Anti-anifisina <sup>a</sup>	Mama, CPCP	Síndrome de la persona rígida, encefalomielitis
Anti-CCVD <sup>b</sup>	CPCP	SMLE
Anti-MysB	CPCP	SMLE
Anti-RACH <sup>b</sup>	Timoma	Miastenia
Anti-Ma <sub>1</sub>	Pulmón y otros	Encefalitis límbica y degeneración cerebelosa
Anti-Ma <sub>2</sub> <sup>a</sup>	Testicular	Encefalitis límbica y de tronco
Anti-Tr	Linfoma de Hodgkin	Degeneración cerebelosa
Anti-recoverina	CPCP, melanoma y otros	Retinopatía
Anti-CV2	CPCP y timoma	Encefalomielitis, corea, degeneración cerebelosa, neuropatía sensitiva
Anti-PCA-2	CPCP	Encefalomielitis, degeneración cerebelosa, SMLE, otros
ANNA 3	Tumor de pulmón	Neuropatía sensitiva, encefalomielitis
Anti-mGluR1	Linfoma de Hodgkin	Degeneración cerebelosa
Anti-CKVD <sup>b</sup>	Timoma, CPCP	Neuromiotonía
Anti-MAG	Macroglobulinemia de Waldenström	Neuropatía sensitiva

TABLA 1

### Clasificación de los síndromes paraneoplásicos del sistema nervioso según la topografía de la lesión

Localización	Síndromes paraneoplásicos
Encéfalo y pares craneales	Encefalitis límbica* Encefalitis de tronco Degeneración cerebelosa* <i>Opsoclonus myoclonus</i> Retinopatía asociada al cáncer Neuritis óptica Corea Parkinsonismo Mielopatía necrosante Mielitis inflamatoria Enfermedad de motoneurona Neuronopatía motora subaguda Síndrome de la persona rígida Neuronopatía sensitiva* Neuropatía autonómica Neuropatía aguda sensitivomotora Neuropatía crónica sensitivomotora Neuropatía vasculítica Neuromiotonía
Médula espinal	Encefalitis límbica* Encefalitis de tronco Degeneración cerebelosa* <i>Opsoclonus myoclonus</i> Retinopatía asociada al cáncer Neuritis óptica Corea Parkinsonismo Mielopatía necrosante Mielitis inflamatoria Enfermedad de motoneurona Neuronopatía motora subaguda Síndrome de la persona rígida Neuronopatía sensitiva* Neuropatía autonómica Neuropatía aguda sensitivomotora Neuropatía crónica sensitivomotora Neuropatía vasculítica Neuromiotonía
Ganglio de la raíz dorsal Nervios periféricos	Encefalitis límbica* Encefalitis de tronco Degeneración cerebelosa* <i>Opsoclonus myoclonus</i> Retinopatía asociada al cáncer Neuritis óptica Corea Parkinsonismo Mielopatía necrosante Mielitis inflamatoria Enfermedad de motoneurona Neuronopatía motora subaguda Síndrome de la persona rígida Neuronopatía sensitiva* Neuropatía autonómica Neuropatía aguda sensitivomotora Neuropatía crónica sensitivomotora Neuropatía vasculítica Neuromiotonía
Unión neuromuscular	Síndrome miasténico de Lambert-Eaton*
Músculo	Miastenia <i>gravis</i> Polimiositis/dermatomiositis Miopatía necrosante Miotonia

\*Síndromes considerados clásicos por su frecuente asociación con cáncer.

Correspondencia: Dra. M.E. Erro Aguirre.

Servicio de Neurología. Hospital de Navarra.  
Irúnlarrea, 1. 31008 Pamplona. Navarra. España.  
Correo electrónico: elena.erro.aguirre@cfnavarra.es

Recibido el 4-4-2005; aceptado para su publicación el 22-4-2005.

CPCP: cáncer de pulmón de células pequeñas; CCVD: canales del calcio dependientes de voltaje; CKVD: canales del potasio dependientes de voltaje; MAG: glucoproteína asociada a la mielina; RACH: receptor de acetilcolina; SMLE: síndrome miásténico de Lambert-Eaton.

<sup>a</sup>Anticuerpos bien caracterizados.

<sup>b</sup>Anticuerpos que pueden detectarse también en procesos no paraneoplásicos.

TABLA 3

**Clasificación inmunológica de los síndromes neurológicos paraneoplásicos**

	Síndrome neurológico	Hallazgos inmunológicos
Grupo I	Síndrome miasténico de Lambert-Eaton Neuromiopatía Miastenia paraneoplásica	Mediados por anticuerpos que reaccionan frente a canales iónicos o receptores de membrana La transferencia pasiva de suero a animales reproduce la enfermedad La eliminación de anticuerpos mediante tratamientos inmunomoduladores tiene efecto beneficioso Asociados a anticuerpos antineuronales Probable patogenia mediada por células T No hay modelos animales de enfermedad
Grupo II	Encefalomielitis Degeneración cerebelosa Neuropatía sensitiva <i>Opsclonus mioclonus</i> Síndrome de la persona rígida	Mediados por anticuerpos o depósitos de inmunoglobulinas producidos por tumores
Grupo III	Neuropatías sensitivomotoras asociadas a tumores linfoplasmocitarios Neuropatías periféricas Vasculitis neuromusculares Dermatomiositis	No asociados a anticuerpos específicos
Grupo IV	Miopatía necrosante aguda	

TABLA 4

**Criterios para el diagnóstico de los síndromes neurológicos paraneoplásicos**

Definido	1. Síndrome clásico + desarrollo de cáncer en los 5 años siguientes 2. Síndrome no clásico que se resuelve o mejora con el tratamiento del cáncer (sin tratamiento inmunodepresor) 3. Síndrome no-clásico + anticuerpos (bien caracterizados o no) + desarrollo de cáncer en los 5 años siguientes 4. Síndrome (clásico o no) + anticuerpos bien caracterizados, sin cáncer
Possible	1. Síndrome clásico, sin anticuerpos pero con alto riesgo de tener un tumor 2. Síndrome (clásico o no) + anticuerpos parcialmente caracterizados, sin cáncer 3. Síndrome no clásico, sin anticuerpos + desarrollo de cáncer en los 2 años siguientes

cadores de enfermedad paraneoplásica, desempeñan un papel patogénico<sup>2</sup>, a excepción de los SPN del sistema nervioso periférico y de la placa neuromuscular (tabla 3). Además, tanto en los tumores asociados con SPN como en las distintas zonas del sistema nervioso afectadas existen infiltrados linfocitarios perivasculares y parenquimatosos<sup>10,11</sup>. Este hecho indicaría que la inmunidad celular puede participar en la patogenia de los SPN. Por lo tanto, es probable que la respuesta inmunitaria que ocasiona el SPN pueda ser humoral (mediada por células B), mediada por células T o por ambas vías<sup>12-14</sup>. En la tabla 3 se describe la clasificación de los SPN basada en criterios inmunológicos.

**Diagnóstico**

Los síntomas neurológicos se desarrollan de forma aguda o subaguda antes de que se identifique el tumor en la mayor parte de los pacientes con SPN y pueden llegar a causar una grave discapacidad<sup>4</sup>. Varias neoplasias pueden producir el mismo síndrome neurológico y en un mismo paciente pueden coexistir síndromes paraneoplásicos descritos sepa-

radamente<sup>2</sup>. Se debe tener en cuenta que los pacientes pueden tener síndromes similares a los paraneoplásicos por otra causa<sup>15</sup>.

El líquido cefalorraquídeo puede ser normal o mostrar una pleocitosis linfocitaria con aumento de proteínas y secreción intratecal de inmunoglobulina con bandas oligoclonales<sup>6</sup>. La resonancia magnética cerebral suele ser normal en las fases iniciales, salvo en la encefalitis límbica, en la que puede haber áreas de hiposeñal en el hipocampo y otras estructuras del sistema límbico<sup>16</sup>. En las fases avanzadas de la degeneración cerebelosa puede haber atrofia global del cerebelo<sup>17</sup>. La detección de anticuerpos antineuronales en un paciente con un síndrome neurológico progresivo puede permitir el diagnóstico del SPN y proporcionar información sobre la naturaleza del tumor<sup>2,4</sup>. Sin embargo, en algunos pacientes con síndromes clínicos muy indicativos de trastornos inmunológicos paraneoplásicos no se ha podido identificar anticuerpo alguno<sup>18</sup>. Esta ausencia no descarta que la causa del síndrome sea paraneoplásica<sup>5</sup>.

Otros datos clínicos como la presencia de un síndrome general o la elevación de los marcadores tumorales aumentan la sospecha acerca de la existencia de una neoplasia.

La sospecha de un síndrome paraneoplásico obliga a la búsqueda de la neoplasia subyacente. Casi siempre, aunque no siempre, los SPN se asocian con tumores de crecimiento indolente y pequeño tamaño, lo que indica un mejor pronóstico respecto al tumor pero dificulta su diagnóstico<sup>4</sup>. La tomografía por emisión de positrones con fluorodeoxiglucosa es un método útil para la detección de tumores en pacientes con anticuerpos antineuronales, y si se combina con la tomografía computarizada proporciona una sensibilidad del 100%<sup>19</sup>.

Recientemente, Graus et al<sup>5</sup> han establecido unos criterios de diagnóstico uniforme incorporando datos clínicos y serológicos. Por un lado, han considerado como síndromes clásicos a aquellos que con mucha frecuencia se asocian con cáncer y que incluyen la encefalomielitis, la encefalitis límbica, la degeneración cerebelosa subaguda, la neuropatía sensitiva, el síndrome miasteniforme de Lambert-Eaton y la dermatomiositis. Por otro lado, han considerado anticuerpos bien caracterizados aquellos detectados por las técnicas inmunohistoquímicas habituales y frecuentemente asociados con cáncer, entre ellos los siguientes: anti-Hu, anti-Yo, anti-CV2, anti-Ri, anti-Ma2 y anti-anfifisina. Los criterios de diagnóstico de los SPN se detallan en la tabla 4.

**Principales síndromes paraneoplásicos**

**Encefalomielitis paraneoplásica** (EMP: encefalitis límbica, encefalitis de tronco, degeneración cerebelosa, mielitis, disautonomía). Consiste en la aparición de déficit neurológicos multifocales por lesión de 2 o más áreas del sistema nervioso. En algunas ocasiones el trastorno aparece restringido a unas pocas regiones del sistema nervioso<sup>20,21</sup>. La encefalitis límbica cursa con cambios conductuales y cognitivos fundamentalmente de memoria. Pueden aparecer también crisis epilépticas y signos de disfunción hipotalámica como hipertermia, somnolencia y disfunción endocrina<sup>21</sup>. La encefalitis de tronco incluye síntomas secundarios a la disfunción de distintos pares craneales (oftalmoparesia, disfagia, adormecimiento facial) y vértigo. La mielitis produce síntomas secundarios a una degeneración inflamatoria de las motoneuronas del asta anterior medular. La disfunción autonómica incluye seudoobstrucción intestinal, hipotensión ortostática, arritmias cardíacas, trastornos de la sudación y disfunción eréctil<sup>22</sup>.

Los estudios anatopatológicos muestran infiltrados linfocitarios perivasculares, pérdida neuronal y gliosis reactiva<sup>11</sup>.

En el 75% de los pacientes el tumor es un CPCP y el anticuerpo encontrado con más frecuencia es el anti-Hu. En estos casos la encefalomielitis suele acompañarse de una neuropatía sensitiva<sup>23</sup>. Otros anticuerpos a los que se ha asociado con menos frecuencia son: anti-CV2, antianfifisina y anti-PCA2<sup>2</sup>. La EMP asociada a inmunidad frente a proteínas Ma está más restringida al sistema límbico, hipotálamo y tronco del encéfalo<sup>24</sup> y aparece en pacientes jóvenes con tumores de testículo.

La mayoría de los pacientes con EMP fallecen como consecuencia de la disfunción neurológica más que del propio cáncer<sup>25</sup>, a excepción de la encefalitis límbica, que puede mejorar con el tratamiento del tumor subyacente<sup>21</sup>.

**Degeneración cerebelosa paraneoplásica (DCP).** El cuadro clínico es el de un síndrome pancerebeloso simétrico con vértigo, vómitos, disartria, diplopía y ataxia, que se desarrolla en semanas<sup>26</sup>. La anatomía patológica muestra una pérdida difusa de células de Purkinje y adelgazamiento de las capas molecular y granulosa. Puede haber o no infiltrados inflamatorios linfocitarios<sup>11</sup>. Se han identificado varios anticuerpos en pacientes con DCP con diferentes implicaciones pronósticas y respuesta al tratamiento: anti-Yo, anti-Ri, anti-Tr, anti-Hu, anti-Ma, anti-CV2, antirreceptor de glutamato y anti-PCA2<sup>2</sup>.

El anticuerpo anti-Yo es el que con más frecuencia se asocia a DCP en mujeres con cáncer de mama u ovario<sup>27</sup>. En pacientes con DCP y anticuerpos anti-Hu el sustrato patológico es el de una encefalomielitis y el tumor causal suele ser el CPCP, aunque no siempre<sup>26</sup>. El tumor que suele asociarse a anticuerpos anti-Tr es el linfoma de Hodgkin, y en estos casos el tratamiento del linfoma produce mejoría de los síntomas neurológicos<sup>28</sup>.

**Opsoclonus mioclonus.** Consiste en un trastorno subagudo de la motilidad ocular con movimientos sacádicos de gran amplitud, involuntarios, arrítmicos y multidireccionales. Suele asociarse a ataxia de tronco y mioclonías en extremidades. En menor proporción pueden aparecer signos de encefalopatía difusa. Los estudios anatómopatológicos muestran cambios similares a la DCP, o infiltrados inflamatorios en el tronco o bien ausencia de hallazgos<sup>11</sup>. Se asocia sobre todo a neuroblastoma en niños y a CPCP y cáncer de mama en adultos<sup>29</sup>. En este último grupo de pacientes se encuentran anticuerpos anti-Ri<sup>30</sup>. Puede asociarse también a anti-CV2, antianfifisina o anti-Hu, pero la mayoría de pacientes no tienen ningún anticuerpo<sup>29</sup>.

**Síndromes neurológicos paraneoplásicos asociados con déficit visual.** La retinopatía asociada al cáncer se manifiesta por pérdida de visión subaguda con fotopsias y en la exploración hay pérdida de agudeza visual, fotosensibilidad, escotoma visual y ceguera nocturna. Se asocia a CPCP, cáncer de mama y ginecológicos. Los anticuerpos antirreverina son específicos de este síndrome<sup>31</sup>. Otros síndromes incluidos en este apartado son la retinopatía asociada al melanoma, la disfunción de conos asociada al cáncer y la neuropatía óptica asociada al cáncer<sup>32</sup>.

**Mielopatía necrosante.** Es un trastorno raro que suele iniciarse en la médula torácica de forma aguda o subaguda y evoluciona rápidamente en forma de paraplejía ascendente con disfunción de esfínteres y déficit sensitivos segmentarios. Se asocia a linfomas y cáncer de pulmón<sup>33</sup> pero no se asocia con ningún anticuerpo.

**Síndrome de motoneurona.** La disfunción de motoneurona asociada a mielitis ocurre en pacientes con EMP y neuropatía sensitiva con anticuerpos anti-Hu<sup>22</sup>. La neuropatía

motora subaguda se asocia a linfoma de Hodgkin y se caracteriza por debilidad subaguda proximal, indolora y asimétrica que predomina en las extremidades inferiores, sin fasciculaciones y con disminución de reflejos. Suele aparecer tras el tratamiento del linfoma y tiene un curso independiente y benigno<sup>34</sup>.

**Síndrome de la persona rígida.** Se caracteriza por rigidez muscular que predomina en la musculatura paraspinal y abdominal y produce exageración de la lordosis lumbar. Además produce espasmos musculares desencadenados por movimientos voluntarios o estímulos auditivos, somestésicos o emocionales. El estudio neurofisiológico muestra una actividad motora continua de los músculos afectados en reposo que desaparece durante el sueño y mejora con diazepam<sup>35</sup>. La forma paraneoplásica del síndrome se asocia a anticuerpos antianfifisina<sup>36</sup> en pacientes con cáncer de mama, pulmón o linfoma de Hodgkin.

**Neuropatía sensitiva paraneoplásica.** Los síntomas consisten en dolor y adormecimiento progresivo de las cuatro extremidades, incluso de la cara, que puede iniciarse de forma asimétrica. Suele estar más afectada la sensibilidad posicional y vibratoria, lo que ocasiona ataxia sensitiva y seudoatetosis. Los reflejos están hipoactivos o abolidos. La afectación puede llegar a causar una gran discapacidad para la marcha<sup>37</sup>.

En los estudios neurofisiológicos los potenciales de acción sensitivos tienen amplitud disminuida o no se obtienen. La lesión anatómica se sitúa en el ganglio de la raíz dorsal, donde se evidencia un infiltrado linfocitario y pérdida neuronal, con degeneración secundaria de las raíces posteriores y cordones dorsales de la médula<sup>11</sup>. Puede asociarse a EMP y disautonomía<sup>23</sup>. En más del 80% de los pacientes el tumor subyacente es un CPCP con anticuerpos anti-Hu<sup>38</sup>.

**Polineuropatías sensitivomotoras.** Es un grupo heterogéneo de trastornos en los que no se suelen encontrar anticuerpos. Son neuropatías que aparecen en relación temporal cercana con el tumor y evolucionan rápidamente<sup>39</sup>. Las neuropatías disinnunitarias son paraneoplásicas en un número limitado de casos, como, por ejemplo, la polirradiculoneuropatía aguda semejante al síndrome de Guillain-Barré en pacientes con linfoma de Hodgkin<sup>40</sup>. Varios síndromes mieloproliferativos como el mieloma múltiple, el mieloma osteosclerótico o la macroglobulinemia de Waldenström se asocian con polineuropatías sensitivomotoras mediadas por inmunoglobulinas. En algunos pacientes con cáncer la neuropatía sensitivomotora es debida a una vasculitis, dolorosa, rápidamente progresiva y asimétrica<sup>41</sup>.

**Neuromiotonia.** Consiste en una dificultad para la relajación muscular, con calambres, debilidad, movimientos espontáneos de los músculos y aumento de la sudación. Algunos pacientes pueden tener además insomnio y alucinaciones. El electromiograma demuestra descargas espontáneas de las unidades motoras en forma de dobles, triples o descargas múltiples de alta frecuencia que no mejoran con el sueño. En el suero se detectan anticuerpos anticanales de potasio dependientes del voltaje<sup>42</sup>. Se asocia a timoma o cáncer de pulmón.

**Síndrome miasténico de Eaton-Lambert.** Los pacientes presentan debilidad y fatigabilidad de la musculatura proximal de los miembros y del tronco. Pueden asociarse síntomas oculomotores como diplopía o ptosis palpebral, pero la musculatura bulbar suele estar respetada. Con frecuencia coexisten síntomas de disfunción autonómica. Los reflejos osteotendinosos están hipoactivos. En el electromiograma el

TABLA 5

**Respuesta al tratamiento de los síndromes neurológicos paraneoplásicos**

Síndromes	Tratamiento
Síndromes que no suelen responder al tratamiento Encefalomielitis Neuropatía sensitiva Disfunción autonómica Degeneración cerebelosa	
Síndromes que pueden responder al tratamiento Síndrome de la persona rígida Neuromiotoria Guillain-Barré asociado a linfoma de Hodgkin Vasculitis de nervio y músculo Encefalitis límbica <i>Opsoclonus mioclonus</i> (adultos) Neuropatía periférica asociada a anti-MAG	IgIV, glucocorticoides, diazepam, baclofeno IgIV, plasmaféresis, DPH, CBZ IgIV, plasmaféresis
Síndromes que con frecuencia responden al tratamiento Síndrome miasténico de Lambert-Eaton	Glucocorticoides, ciclofosfamida IgIV, glucocorticoides Glucocorticoides, ciclofosfamida IgIV, plasmaféresis, clorambucil, ciclofosfamida, fludarabina
Miastenia gravis	IgIV, plasmaféresis, 3,4-diaminopiridina, glucocorticoides, azatioprina
Dermatomiositis <i>Opsoclonus mioclonus</i> (niños) Neuropatía asociada a mieloma osteosclerótico	IgIV, glucocorticoides, azatioprina Glucocorticoides, IgIV, ACTH Radioterapia, quimioterapia

CBZ: carbamazepina; DPH: difenilhidantoina; IgIV: inmunoglobulinas intravenosas; MAG: glucoproteína asociada a la mielina; ACTH: corticotropina.

potencial de acción muscular de baja amplitud aumenta tras la contracción voluntaria y la estimulación repetitiva a frecuencias altas presenta un patrón incremental. El 60% de los pacientes con este síndrome tienen CPCP. En el suero pueden encontrarse anticuerpos anticanales de calcio dependientes del voltaje. La 3,4-diaminopiridina, que facilita la liberación presináptica de acetilcolina, puede mejorar los síntomas motores y autonómicos<sup>43</sup>.

**Miastenia paraneoplásica.** Aproximadamente el 10% de los pacientes con miastenia gravis desarrollan la enfermedad como manifestación paraneoplásica de un tumor tímico. En estos casos, además de los anticuerpos antirreceptor de acetilcolina, pueden detectarse anticuerpos frente a células musculares estriadas como anti-MGT30 o titin<sup>44</sup>.

**Dermatomiositis.** Es una enfermedad inflamatoria e inmunitaria del músculo que se asocia a cáncer en un 9% de los pacientes adultos. Los tumores más frecuentemente asociados son los de mama, ovario, pulmón y tubo digestivo<sup>45</sup>.

**Miopatía necrosante aguda.** Es un trastorno raro caracterizado por debilidad proximal dolorosa y simétrica que causa gran incapacidad y cursa con elevación de creatincinasa. Se asocia a CPCP, cáncer de mama y del tracto gastrointestinal<sup>46</sup>.

**Tratamiento**

El tratamiento de los SPN es en general poco satisfactorio. El principal objetivo en el manejo de cualquier síndrome paraneoplásico debe ser la identificación y tratamiento del cáncer<sup>25</sup>. En los síndromes en los que los anticuerpos son patógenos, su eliminación mediante recambio plasmático o inmunoglobulinas intravenosas puede mejorar los síntomas neurológicos<sup>47</sup> (tabla 5).

Los SPN del sistema nervioso central asociados a anticuerpos antineuronales no suelen mejorar con recambio plasmático ni con inmunoglobulinas intravenosas, y tampoco con inmunodepresores, salvo en casos anecdóticos<sup>48</sup>. Se piensa que la dificultad de tratar a estos pacientes se debe a que los tratamientos inmunodepresores se inician cuando el daño neurológico es ya irreversible<sup>25</sup>. No se ha observado correlación entre los títulos de anticuerpo anti-Hu y la evolución neurológica o del tumor; por lo tanto, no pueden utilizarse para controlar el seguimiento<sup>49</sup>.

Aunque no hay protocolos establecidos para el tratamiento de los SPN, se recomienda que en los pacientes con síndromes del sistema nervioso central agresivos o progresivos, además de identificar y tratar tempranamente el cáncer, se emplee una combinación de plasmaféresis o inmunoglobulinas con agentes inmunodepresores como glucocorticoides, ciclofosfamida o tacrolimus<sup>50</sup>. No hay evidencia de que el tratamiento inmunodepresor empeore el tumor subyacente.

**REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

- Posner JB. Paraneoplastic syndromes. Rev Neurol (Paris). 2002;158:899-906.
- Battaller L, Dalmau J. Anticuerpos antineuronales y síndromes neurológicos paraneoplásicos. Neurología. 2002;17:85-96.
- Bechich S, Graus F. El diagnóstico actual de los síndromes paraneoplásicos. Continua Neurológica. 2000;3:16-26.
- Dalmau J, Posner JB. Paraneoplastic syndromes affecting the nervous system. Semin Oncol. 1997;24:318-28.
- Graus F, Delattre JY, Antoine JC, Dalmau J, Giometto B, Grisold W, for the paraneoplastic neurological syndrome euronetwork. Recommended diagnostic criteria for paraneoplastic neurological syndromes. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2004;75:1135-40.
- Battaller L, Dalmau J. Paraneoplastic neurologic syndromes: approaches to diagnosis and treatment. Semin Neurol. 2003;23:215-24.
- Darnell RB, Posner JB. Paraneoplastic syndromes involving the nervous system. N Engl J Med. 2003;16:1543-54.
- Darnell RB. Paraneoplastic neurologic disorders. Windows into neuronal function and tumor immunity. Arch Neurol. 2004;61:30-2.
- Dalmau J. Síndromes neurológicos paraneoplásicos: desde el diagnóstico de exclusión a la utilización de marcadores inmunológicos y moleculares. Neurología. 2000;15:114-26.
- Scavarilli F, An SF, Groves M, Thom M. The neuropathology of paraneoplastic syndromes. Brain Pathology. 1999;9:251-60.
- Ferrer I. Patología de los síndromes paraneoplásicos del sistema nervioso central, periférico y músculo. Rev Neurol. 2000;31:1228-36.
- Dalmau JO, Posner JB. Paraneoplastic syndromes. Arch Neurol. 1999;56:405-8.
- Voltz R, Dalmau J, Posner JB, Rosenfeld MR. T-cell receptor analysis in anti-Hu-associated paraneoplastic encephalomyelitis. Neurology. 1998;51:1146-50.
- Benyahia B, Liblau R, Merle-Béral H, Tourani JM, Dalmau J, Delattre J-Y. Cell-mediated auto-immunity in paraneoplastic neurologic syndromes with anti-Hu antibodies. Ann Neurol. 1999;45:162-7.
- Thieben MJ, Lennon VA, Boeve BF, Aksamit AJ, Keegan M, Verdino S. Potentially reversible autoimmune limbic encephalitis with neuronal potassium channel antibody. Neurology. 2004;62:1177-82.
- Graus F, Saiz A. Encefalitis límbica: un síndrome probablemente infradiagnosticado. Neurología. 2005;20:24-30.
- Rojas I, Graus F, Keime-Guibert F, René R, Delattre JY, Ramón JM, et al. Long-term clinical outcome of paraneoplastic cerebellar degeneration and anti-Yo antibodies. Neurology. 2000;55:713-5.
- Nakao YK, Motomura M, Fukudome T, Fukuda T, Shiraishi H, Yoshimura T, et al. Seronegative Lambert-Eaton myasthenic syndrome. Neurology. 2002;59:1773-5.
- Linke R, Schroeder M, Helmberger T, Voltz R. Antibody-positive paraneoplastic neurologic syndromes. Neurology. 2004;63:282-6.
- Tani T, Piao Y-S, Mori S, Ishihara N, Tanaka K, Wakabayashi K, et al. Chorea resulting from paraneoplastic striatal encephalitis. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2000;69:512-5.
- Gultekin SH, Rosenblum MK, Voltz R, Eichen J, Posner JB, Dalmau J. Paraneoplastic limbic encephalitis: neurological symptoms, immunological findings and tumor association in 50 patients. Brain. 2000;123:1481-94.
- Graus F, Keime-Guibert F, René R, Benyahia B, Ribalta T, Ascaso C, et al. Anti-Hu-associated paraneoplastic encephalomyelitis: analysis of 200 patients. Brain. 2001;124:1138-48.
- Dalmau J, Graus F, Rosenblum MK, Posner JB. Anti-Hu-associated paraneoplastic encephalomyelitis/sensory neuropathy: a clinical study of 71 patients. Medicine (Baltimore). 1992;71:50-72.

24. Rosenfeld MR, Eichen JG, Wade DF, Posner JB, Dalmau JD. Molecular and clinical diversity in paraneoplastic immunity to Ma proteins. *Ann Neurol.* 2001;50:339-48.
25. Keime-Guibert HF, Graus F, Bröet P, René R, Molinuelo JL, Ascaso C, et al. Clinical outcome of patients with anti-Hu-associated paraneoplastic encephalomyelitis after treatment of the tumor. *Neurology.* 1999;53: 1719-23.
26. Salmerón-Ato P, Medrano V, Morales-Ortiz A, Martínez-García F, Villa-verde-González R, Bas A, et al. Degeneración cerebelosa paraneoplásica como inicio de un carcinoma indiferenciado de células pequeñas de páncreas. *Rev Neurolog.* 2002;35:1112-5.
27. Rojas-Marcos I, Rousseau A, Keime-Guibert F, René R, Cartalat-Carel S, Delatre JY, et al. Spectrum of paraneoplastic neurologic disorders in women with breast and gynecologic cancer. *Medicine (Baltimore).* 2003; 82:216-23.
28. Graus F, Dalmau J, Valderiola F, Ferrer I, René R, Marin C. Immunological characterization of a neuronal antibody (anti-Tr) associated with paraneoplastic cerebellar degeneration and Hodgkin disease. *J Neuromunol.* 1997;74:55-61.
29. Bataller L, Graus F, Saiz A, Vilchez J. Clinical outcome in adult onset idiopathic or paraneoplastic opsoclonus-myoclonus. *Brain.* 2001;124:437-43.
30. Bataller L, Dalmau J. Neuro-ophthalmology and paraneoplastic syndromes. *Curr Opin Neurol.* 2004;17:3-8.
31. Ling CPW, Pavese C. Paraneoplastic syndromes associated with visual loss. *Curr Opin Ophthalmology.* 2003;14:426-32.
32. Rojas-Marcos I, Reñé R, Graus F. Síndromes paraneoplásicos en otorneurooftalmología. *Rev Neurol.* 2000;31:1206-12.
33. Martín Escudero JC, Aparicio Blanco M, Borrego Pintado H, Del Villar Negro A, Carretero Sastre JL, Velasco Fernández C. Necrotizing myopathy associated with neoplasia: A clinico-pathological study of 2 cases and a review of the literature. *An Med Interna.* 1991;8:497-500.
34. Forsyth PA, Dalmau J, Graus F, Cwik V, Rosenblum MK, Posner JB. Motor neuron syndromes in cancer patients. *Ann Neurol.* 1997;41:722-30.
35. Shaw PJ. Stiff-man syndrome and its variants. *Lancet.* 1999;353:86-7.
36. Grimaldi LM, Martino G, Braggi S, Quattrini A, Furlan R, Bosi E, et al. Heterogeneity of autoantibodies in stiff-man syndrome. *Ann Neurol.* 1993;34:57-64.
37. Erro ME, Martínez T, Ayuso T, Iragui MI. Polineuropatía paraneoplásica con anticuerpos anti-anfisina. *Annales del Sistema Sanitario de Navarra.* 2004;27:103-6.
38. Molinuelo JL, Graus F, René R, Guerrero A, Illa I. Utility of anti-Hu antibodies in the diagnosis of paraneoplastic sensory neuropathy. *Ann Neurol.* 1998;44:976-80.
39. Antoine J-C, Mosnier J-F, Absi L, Convers P, Honnorat J, Michel D. Carcinoma associated paraneoplastic peripheral neuropathies in patients with and without anti-onconeural antibodies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1999;67:7-14.
40. Grisold W, Drilicek M. Paraneoplastic neuropathy. *Curr Opin Neurology.* 1999;12:617-25.
41. Oh SJ. Paraneoplastic vasculitis of the peripheral nervous system. *Neurol Clin.* 1997;15:849-63.
42. Newsom-Davis J, Buckley C, Clover L, Hart I, Maddison P, Tuzum E, et al. Autoimmune disorders of neuronal potassium channels. *Ann N Y Acad Sci.* 2003;998:202-10.
43. Lennon VA, Kryzer TJ, Greisemann GE, O'Suilleabhain PE, Windebank AJ, Woppmann A, et al. Calcium-channel antibodies in the Lambert-Eaton syndrome and other paraneoplastic syndromes. *N Engl J Med.* 1995; 332:1467-74.
44. Voltz RD, Albrich WC, Nagele A, Schumm F, Wick M, Freiburg A, et al. Paraneoplastic myasthenia gravis: detection of anti-MGT30 (titin) antibodies predicts thymic epithelial tumor. *Neurology.* 1997;49:1454-7.
45. Illa I, Dalakas MC. Dermatomyositis, polymyositis and inclusion body myositis: current concepts. *Rev Neurol (París).* 1998;154:13-6.
46. Levin MI, Mozaffar T, Al-Lozi MT, Pestronk A. Paraneoplastic necrotizing myopathy: clinical and pathological features. *Neurology.* 1998;50: 764-7.
47. Tim RW, Massey JM, Sanders DB. Lambert-Eaton myasthenic syndrome: electrodiagnostic findings and response to treatment. *Neurology.* 2000;54:2176-8.
48. Counsell CE, McLeod M, Grant R. Reversal of subacute paraneoplastic cerebellar syndrome with intravenous immunoglobulin. *Neurology.* 1994;44:1184-5.
49. Lladó A, Mannucci P, Carpentier AF, Paris S, Blanco Y, Saiz A, et al. Value of Hu antibody determinations in the follow-up of paraneoplastic neurologic syndromes. *Neurology.* 2004;63:1947-9.
50. Keime-Guibert F, Graus F, Fleury A, René R, Honnorat J, Broet P, et al. Treatment of paraneoplastic neurological syndromes with antineuronal antibodies (anti-Hu, anti-Yo) with a combination of immunoglobulins, cyclophosphamide, and methylprednisolone. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2000;68:479-82.