

# SÍNDROMES NEUROLÓGICOS PARANEOPLÁSICOS

## Paraneoplastic neurological syndromes

Katty Hernández<sup>1</sup>, Marlon Múnera<sup>2</sup>

### RESUMEN

**Antecedente.** Los síndromes neurológicos paraneoplásicos (SNPN) son manifestaciones clínicas de respuestas inmunitarias antitumorales espontáneas contra proteínas neuronales expresadas por células tumorales. Comprenden un grupo heterogéneo de síndromes que pueden afectar a cualquier parte del sistema nervioso central (SNC) o periférico (SNP), unión neuromuscular y músculo, de forma localizada o difusa y, en ocasiones, en el mismo paciente en múltiples áreas. En la presente revisión narrativa se brinda una actualización sobre este tipo de fenómenos.

**Objetivo.** Brindar una actualización y perspectiva sobre los síndromes paraneoplásicos.

**Metodología.** Revisión de tipo narrativa, se consideraron artículos originales principalmente para su desarrollo.

**Conclusiones.** Los eventos paraneoplásicos constituyen una entidad inmunológica de importancia clínica no solo por su propia existencia, sino por los efectos que provoca en diferentes tejidos u órganos como producto de la actividad celular que desarrollan.

**Palabras claves:** síndrome paraneoplásico, cáncer, autoinmunidad, antígenos onconeurales, autoanticuerpo, biomarcadores.

### ABSTRACT

**Background.** Paraneoplastic neurological syndromes (PNNS) are clinical manifestations of spontaneous antitumor immune responses against neuronal proteins expressed by tumor cells. They comprise a heterogeneous group of syndromes that can affect any part of the central nervous system (CNS) or peripheral (PNS), neuromuscular junction and muscle, in a localized or diffuse way and sometimes, in the same patient in multiple areas. This narrative review provides an update on this type of phenomenon.

**Objective.** To provide an update and perspective on paraneoplastic syndromes.

**Methodology.** Narrative type review, original articles were considered mainly for their development.

**Conclusions.** Paraneoplastic events constitute an immunological entity of clinical importance not only because of their own existence, but also because of the effects it causes in different tissues or organs because of the cellular activity they develop.

**Keywords:** paraneoplastic syndrome, cancer, autoimmunity, onconeural antigens, autoantibody, biomarkers.

Archivos de Alergia e Inmunología Clínica 2021;52(3):109-115

## INTRODUCCIÓN

El término de síndrome paraneoplásico se refiere a la capacidad de ciertos tumores de producir diversas manifestaciones clínicas a distancia del tumor primario o de sus metástasis; es decir, son alteraciones de diversos tipos que tienen su origen directo o indirecto en ciertos productos tumorales y no estrictamente en la invasión tumoral, como respuestas inmunitarias antitumorales espontáneas contra proteínas neuronales expresadas por células tumorales<sup>1</sup>.

Los síndromes paraneoplásicos se presentan en una minoría de los pacientes con cáncer con una incidencia en-

tre 7-15% de los tumores. Ello puede representar el primer signo de la enfermedad, de ahí la importancia de la detección precoz, y constituye en algunas ocasiones la sintomatología principal del tumor. Aunque en la mayoría de los casos el síndrome sigue el curso evolutivo del tumor y se controla cuando lo hace este, no obstante, en ocasiones su evolución puede ser independiente<sup>1</sup>.

## SÍNDROMES NEUROLÓGICOS PARANEOPLÁSICOS

Los síndromes neurológicos paraneoplásicos (SNPN) se definen como un conjunto de signos y síntomas neurológicos no atribuidos a la invasión local de un tumor o a sus metástasis, que se desencadenan por una reacción inmune alterada lejos del tumor<sup>2</sup>. Comprenden un grupo heterogéneo de síndromes que pueden afectar a cualquier parte del sistema nervioso central (SNC) o periférico (SNP), unión neuromuscular y músculo, de forma localizada o difusa y, en ocasiones, en el mismo paciente en múltiples áreas<sup>3</sup>. Esta enfermedad también recibe el nombre de «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, el déficit nutricional o metabólico o los efectos derivados de la radioterapia o quimioterapia, sino con mecanismos in-

1. Programa de Medicina, Corporación Universitaria Rafael Núñez. Cartagena, Colombia.

2. Grupo de Investigación GINUMED, Programa de Medicina, Corporación Universitaria Rafael Núñez. Cartagena, Colombia.

Correspondencia: Marlon Múnera. Grupo de Investigación Médica (GINUMED). Corporación Universitaria Rafael Núñez. Claustro 2. San Francisco. Cartagena, Colombia. Tel: +57 300 529 5164. marmunera@gmail.com.

Los autores declaran no poseer conflictos de intereses.

Recibido: 14/09/2021 | Aceptado: 01/11/2021

**TABLA 1.** Autoanticuerpos dirigidos a antígenos onconeurales intracelulares en los SNPN

Anticuerpo	Frecuencia aproximada de cáncer	Función proteica de unión al ARN	Principal cáncer asociado	Síndrome paraneoplásico	Antígeno	Antígeno onconeural	Localización celular	Evidencia experimental de patogenicidad
Anti-Hu (ANNA-1) (Tipo IIa)	> 75%	Proteína de unión al ARN	CCPP*	Encefalomieltis, encefalitis límbica, encefalitis de tronco, degeneración cerebelosa, neuronas de neuropatía sensitiva, disfunción autonómica	Proteínas de unión a ARN específicas de neuronas, 35 a 40 kDa	HuD, HuC, Hel-N1, HuR	Citoplasma y núcleo de todas las neuronas	Captación en neuronas cerebelosas en cultivo de cortes que conduce a muerte neuronal específica anti-Hu. <sup>22</sup> Citotoxicidad de células granulares cerebelosas. <sup>23</sup>
Anti-Ri (ANNA-2) (Tipo IIb)	50-75%	Proteína de unión al ARN	Ginecológicos, mama, CCPP, neuroblastoma	Ataxia cerebelar, Opsoclonía/mioclono	Proteína de unión neuronal de ARN de 55 y 80 kDa	NOVA1, NOVA2	Nuclear (ausente en las neuronas del sistema nervioso periférico)	Captación en neuronas cerebelosas en cultivo de cortes, pero sin muerte neuronal. <sup>24</sup>
ANNA-3	50-75%	Desconocido	Linfoma de Hodgking	Encefalomieltis, degeneración cerebelosa	Núcleos neuronales 170 kDa	Desconocido	Núcleo de las neuronas y células de Purkinje	Desconocido
Anti-Yo (PCA-1) (Tipo I)	> 75%	Desconocido	Ginecológicos, mama	Degeneración cerebelosa paraneoplásica	Unión de ADN de 34 y 62 kDa, CDR62-1, reguladores de la transcripción genética	CDR-34, CDR62-1, CDR62-2	Citoplasma de las células de Purkinje.	Captación en neuronas cerebelosas en cultivo de cortes, que conduce a muerte neuronal específica anti-Yo antes de la llegada de macrófagos / microglia. <sup>25,26</sup>
MAPIB (PCA-2)	> 90%	Desconocido	CCPP	Encefalopatía, ataxia cerebelosa, neuropatía periférica	280 kDa	Desconocido	Citoplasma, células de Purkinje, otras neuronas.	Desconocido
Antianfifisina	> 75%	Asociado con vesícula sináptica	Mama	Sx. stiff-man, encefalomieltis	Proteína de vesículas sinápticas de 128 kDa	Anfifisina	Vesícula sináptica	La transferencia de IgG humana a modelos animales conduce a un fenotipo similar al SSM****. La transferencia de IgG humana a ratas provocó defectos en la dinámica de las vesículas presinápticas. <sup>28</sup>
Anti-CV2/anti-CRMP5	50-75%	Guía del cono de crecimiento durante el desarrollo neuronal	CCPP, timoma, cáncer de tiroides y riñón	Encefalomieltis, encefalitis límbica, degeneración cerebelosa, neuropatía periférica, neuritis óptica, corea	POP66, CRMP-5	N/A	Citoplasma de oligodendrocitos de la materia blanca	Desconocido
Anti-VGCC**	< 25%	Actúa en el número de canales de calcio dependientes de voltaje	CCPP	Sx. Lambert-Eaton	Canal de calcio activado por voltaje de 64 kDa P/Q	Subunidad -1, I	Terminales nerviosas motoras	Desconocido
Anti-Ma	> 75%	Proteína proapoptótica	Testículo, Pulmón, otros	Encefalitis límbica, encefalomieltis, degeneración cerebelosa	Núcleos y citoplasma neuronales 37, 40 kD	Ma1, Ma2	Citoplasma y núcleo de todas las neuronas	Desconocido
Anti-Ta	> 75%	Proteína proapoptótica	Testículo, mama, colon, parótida, células germinales	Encefalitis límbica, disfunción cerebral	41,5 kD	Ma2	Citoplasma y núcleo de todas las neuronas	Desconocido
Recoverina Anti-CAR***	< 25%	Desconocido	CCPP, mama y ginecológicos	Degeneración de fotorreceptores	Fotorreceptores (retina), 23 kD	Recoverina	Fotorreceptor, células ganglionares.	Desconocido
Anti-GAD65	< 25%	Cataliza la formación de GABA a partir del ácido glutámico	CCPP, mama, timoma, colon, neuroendocrino	Sx. stiff-man, encefalitis límbica, epilepsia, ataxia cerebelar	GAD65	N/A	Superficie intracelular de terminales presinápticas	Deterioro de la deambulación y reducción de la fuerza de agarre en roedores después de la transferencia pasiva de IgG humana purificada. <sup>29</sup>
AGNA/SOX1,	> 75%	Regulación de la neurogénesis	CCPP	Sx. Lambert-Eaton, degeneración cerebelosa, encefalitis límbica, neuropatía sensitivo-motora periférica	SOX1	N/A	Citoplasma y núcleo de todas las neuronas	Desconocido
Zic4	> 75%	Involucrado en el desarrollo cerebeloso	CCPP	Encefalomieltis, síntomas cerebelosos, Opsoclonía	Zic4	N/A	Núcleo células cerebelosas	Desconocido

Abreviaciones: \*CCPP = Cáncer de células pequeñas de pulmón, \*\* VGCC = Voltage-Gated Calcium Channels (Canales de calcio activados por voltaje), \*\*\* CAR = Cancer-associated Retinopathy (Retinopatía asociada al cáncer) \*\*\*\* Sx: Síndrome

**TABLA 2.** Autoanticuerpos contra receptores sinápticos y otras proteínas de la superficie celular neuronal

Autoanticuerpo	Antígeno	Pns	Frecuencia de asociación con cáncer (%)	Tipo de cáncer asociado
NMDAR	GluN1	Encefalitis anti-NMDAR	58	Teratoma de ovarios
AMPA	GluA1 and/or GluA2	Encefalitis límbica (60%) y encefalitis no focal (40%)	>50	Pulmón, timo, mama y otros
GABABR	Subunit B1 of GABABR	Encefalitis límbica (90%) y ataxia cerebelar; síndrome opsoclónico y otros (10%)	>50	CCPP
mGluR5	mGluR5	Encefalitis no focal	60	Linfoma Hodgkin
P/Q- type VGCC	P/Q- type VGCC	Sx. Lambert-Eaton y degeneración cerebelosa	50	CCPP

munológico<sup>4</sup>. En un principio se decía que los síndromes neurológicos paraneoplásicos podían estar asociados con cualquier tipo de neoplasia, pero a través del tiempo y los que presentan mayor evidencia científica con los que puede estar relacionado son el cáncer de pulmón de células pequeñas (CCPP), el cáncer de mama, el cáncer de ovario y el teratoma, el timoma y los linfomas<sup>5,6</sup>.

## PERSPECTIVA HISTÓRICA Y EVOLUCIÓN DE LA ENFERMEDAD

La aparición de síntomas sistémicos de cánceres no relacionados con su invasividad ha sido reconocida desde hace mucho tiempo, desde fines del siglo XIX.

El primer reporte de un síndrome paraneoplásico data de 1865, hecho por Trousseau al describir un aumento en la incidencia de trombos venosos migratorios en pacientes con carcinoma gástrico, que ahora es llamado síndrome de Strauss de tromboflebitis migratoria y se lo asociado con varios tumores, pero en particular con los carcinomas secretores de mucina<sup>7</sup>; y en 1888, Oppenheim informó tres síntomas asociados con el cáncer no relacionados con su invasividad o propagación<sup>8</sup>.

El término síndrome paraneoplásico fue acuñado por Guichard y Vignon en 1949, cuando se aplica a ‘polirraduloneuritis’ debida a los efectos sistémicos del cáncer<sup>9</sup>. Sin embargo, fue gracias a Darnell y Posner, en libro sobre síndromes paraneoplásicos, quienes concretaron el término como “trastornos causados por el cáncer, pero no como resultado directo de la invasión del cáncer del órgano o tejido afectado”<sup>10</sup>.

Ahora bien, el primer reporte, hecho por Denny-Brown en 1948, relacionó una neoplasia específica en pacientes con cáncer con un cuadro bien definido de alteraciones a nivel nervioso y que marcó el inicio de un nuevo campo de investigación en neurología. Esto se corrobora al demostrar y describir la asociación existente entre una neuropatía sensorial y pacientes con cán-

cer de células pequeñas de pulmón (CCPP)<sup>11</sup>. La primera descripción de un síndrome neurológico paraneoplásico que involucraba específicamente a un hemisferio cerebral fue realizada en 1960 por Briersley y colaboradores<sup>12</sup>.

Con la base de estos estudios, en dichos síndromes se han producido importantes avances, realizados por diversos autores, al enfocar nuevas líneas de investigación. Esto ha permitido una correcta comprensión del síndrome paraneoplásico. Actualmente está bien establecido que los síndromes neurológicos paraneoplásicos pueden afectar cualquier parte del sistema nervioso: el encéfalo y los nervios craneales en el caso de la degeneración cerebelar subaguda, el opsoclónia/mioclono, la encefalitis límbica y la retinopatía asociada a cáncer; la médula espinal en la mielopatía necrotizante, la enfermedad de la neurona motora superior y el síndrome del *stiff man*; los nervios periféricos en diversos tipos de neuropatías; y la unión neuromuscular en el caso de la miastenia *gravis* o el síndrome de Lambert-Eaton<sup>13</sup>.

## EPIDEMIOLOGÍA

Los síndromes neurológicos paraneoplásicos son un grupo de entidades raras y poco frecuentes, por lo que constituyen tal vez 0,01% de los pacientes con cáncer<sup>10</sup>. Las excepciones son el síndrome de Lambert-Eaton, que afecta a 3% de los pacientes con cáncer pulmonar de células pequeñas (CCPP)<sup>14</sup>; la miastenia grave, que afecta a 5% de los pacientes con timoma<sup>15</sup>; la neuropatía desmielinizante periférica, que afecta a 50% de los pacientes con la forma osteosclerótica del plasmocitoma o síndrome POEMS (polineuropatía, organomegalia, endocrinopatía, proteína M y cambios en la piel)<sup>16</sup>; la neuropatía sensorial (1,9%) y la encefalitis límbica (1,5%)<sup>17</sup>.

Lo que se pretende con las investigaciones realizadas es establecer la incidencia de los síndromes o entidades neurológicas que son de origen paraneoplásico, con el fin de conocer la probabilidad de encontrar un cáncer como causa de cierta alteración neuroló-

gica. Entre ellas encontramos: síndrome de Lambert-Eaton (60%), Degeneración cerebelar paraneoplásica (50%), Neuropatía sensorial subaguda (20%), síndrome de opsoclonus mioclonus (OMS) en (niños) (50%), síndrome de opsoclonus mioclonus (adultos) (20%) y la Neuropatía periférica sensorio-motora y Encefalomiелitis con un 10% de incidencias (1).

## ETIOPATOGENIA

Las causas y la patogenia de los SNPN no están bien establecidas y han sido motivo no solo de importantes investigaciones sino también de interesantes polémicas. El primero en sugerir una causa a las alteraciones neurológicas de origen desconocido fue Oppenheim en 1888, al proponer que ciertos tumores eran capaces de liberar sustancias neurotóxicas; con el paso del tiempo se sugirieron causas infecciosas y competencia por sustratos esenciales<sup>18</sup>.

La hipótesis más aceptada hasta el día de hoy es la que establece que los SNPN son causados por una alteración inmunológica que se origina cuando ciertos tumores expresan antígenos similares o idénticos a ciertas proteínas que normalmente son expresadas únicamente por neuronas, y que por ello se han denominado antígenos onconeurales<sup>19</sup>. Por ello, en ciertos casos determinados de manera genética se inicia una respuesta autoinmune en contra del tumor, en la que también se ataca a las neuronas que expresan ese tipo de antígenos<sup>20</sup>. Se ha establecido que esta teoría debe ser sustentada por ciertas evidencias: 1) los pacientes deben tener anticuerpos específicos o autorreactividad celular; 2) la neuropatología debe ser consistente con un proceso inmune o inflamatorio, 3) las células tumorales en los pacientes afectados deben expresar los antígenos onconeurales, 4) debe existir una respuesta inmune antitumoral demostrable, 5) el tratamiento inmunosupresivo debe ser efectivo, y 6) las características clínicas y neuropatológicas deben ser reproducibles en modelos experimentales<sup>21</sup>.

## AUTOANTICUERPOS COMO BIOMARCADORES DE LOS SÍNDROMES NEUROLÓGICOS PARANEOPLÁSICOS

La prueba de autoanticuerpos neuronales ha sido un avance importante en el diagnóstico de SNPN. Existen dos tipos principales de autoanticuerpos y se pueden detectar en suero y líquido cefalorraquídeo (LCR). Primero, la detección de anticuerpos onconeurales dirigidos a antígenos intracelulares, que casi siempre indica la presencia de un cáncer subyacente; así, aunque estos anticuerpos no son patógenos, son excelentes biomar-

cadores de SNPN<sup>22-31</sup> (**Tabla 1**). En segundo lugar, autoanticuerpos a los antígenos de superficie de las células neuronales tienen efectos patógenos directos y probablemente causen el trastorno neurológico<sup>32-36</sup> (**Tabla 2**). En estas superficies de células neuronales, los autoanticuerpos se asocian con distintas enfermedades o síndromes neurológicos y, a diferencia de los autoanticuerpos onconeurales, que casi siempre están asociados con el cáncer, pueden ocurrir en pacientes con o sin cáncer. La frecuencia y el tipo de cáncer varían según el autoanticuerpo; por ejemplo, 60% de los pacientes con síndromes neurológicos asociados con los autoanticuerpos GABA<sub>B</sub>R tienen un CCPP, mientras que el 60% de los que tienen autoanticuerpos AMPAR tienen CCPP, cáncer de mama o tumores del timo (**Tabla 2**).

La detección de autoanticuerpos onconeurales no solo predice de manera confiable que el síndrome neurológico es paraneoplásico, sino también puede ayudar a guiar la búsqueda del tumor subyacente. Cada tipo de anticuerpo onconeural está asociado principalmente con una o pocas histologías tumorales (**Tabla 2**); por lo tanto, si se encuentra que el tipo histológico del tumor subyacente es diferente del esperado, se debe considerar la posibilidad de un segundo tumor oculto. Autoanticuerpos de Hu (también conocidos como anticuerpos nucleares antineuronales tipo 1 [ANNA1]) son los autoanticuerpos onconeurales más frecuentes detectados en pacientes con SNPN causados por el CCPP<sup>37</sup>.

Los SNPN relacionados con CCPP incluyen los que se dirigen a la colapsina, proteína mediadora de respuesta 5 (CRMP5; conocida como CV2 autoanticuerpos), SOX1, proteína asociada a microtúbulos 1B (MAP1B; autoanticuerpos PCA2) y anfifisina<sup>38</sup>.

Los autoanticuerpos Yo onconeurales casi siempre ocurren en mujeres con degeneración cerebelosa paraneoplásica y cáncer de mama u ovario<sup>39</sup>.

En hombres jóvenes (<40 años) con tratamiento de encefalitis límbica o del tronco encefálico paraneoplásico, la detección de autoanticuerpos Ma2 predice la presencia de un tumor testicular de células germinales, mientras que estos anticuerpos se asocian con CCPP y tumores gastrointestinales en pacientes mayores de esa edad<sup>40</sup>. Los autoanticuerpos Ri (ANNA2) se presentan en pacientes con síndrome de opsoclonos-mioclonos (OMS) o encefalitis del tronco encefálico en asociación con adenocarcinoma de mama, pulmón o ginecológico<sup>41</sup>.

Sin embargo, como se mencionó, los autoanticuerpos onconeurales pueden detectarse en una pequeña proporción de pacientes con cáncer, pero sin SNPN. Por ejemplo, hasta el 16% de pacientes con CCPP sin un SNPN tienen autoanticuerpos Hu o SOX1<sup>42,43</sup>. Tales

pacientes tienen un mayor riesgo de desarrollar SNPNeu con la terapia de inhibidores de los puntos de controles inmunitarios (ICI), particularmente si el tumor se encuentra entre los tipos histológicos que se asocian con mayor frecuencia con los SNPNeu (como SCLC u otros tumores neuroendocrinos). Esta asociación es un interrogante que debe evaluarse en estudios futuros.

## DIAGNÓSTICO

Realizar el diagnóstico de un SNPNeu es muy importante, aunque sin embargo no es tarea fácil, puesto que más del 60% de los pacientes con SNPNeu presentan el cuadro neurológico antes de ser diagnosticados como portadores de una malignidad. Para confirmar el origen paraneoplásico de cierto cuadro es necesario descartar cualquier otra causa, y sobre todo pensar en la posibilidad de asociación maligna. Así, podemos afirmar que el diagnóstico de un síndrome paraneoplásico se lleva a cabo por exclusión<sup>44</sup>.

En pacientes con sospecha de SNPNeu sin diagnóstico de cáncer, lo primero que se debe hacer es una búsqueda de cáncer por medio de estudios de imagen altamente sensibles como un RX de tórax, TAC, IRM, PET-CT, examen pélvico, mastografía, búsqueda de ganglios, marcadores tumorales (p. ej., antígeno carcinoembrionario, CA 125, CA 19-9, etc.); segundo, se hacen estudios de LCR con citología, IgG y bandas oligoclonales; tercero, se hace una detección en suero y LCR de marcadores tumorales (anticuerpos contra antígenos onconeurales); y cuarto, si el 2 y 3 son positivos realizar seguimiento y búsqueda de cáncer de manera periódica cada 4-6 meses<sup>45,46</sup>. El diagnóstico se confirma de dos formas: tras el hallazgo del cáncer asociado (ya sea en vida o en estudios de autopsia) y encontrando niveles séricos o en LCR de anticuerpos contra antígenos onconeurales<sup>47</sup>.

En pacientes ya diagnosticados con cáncer y que presentan un cuadro neurológico, es indispensable antes de hacer el diagnóstico de un SNPNeu descartar otras causas mucho más frecuentes como son metástasis, efectos medicamentosos, etc. Los pasos para hacer el diagnóstico definitivo de SNPNeu son: 1. Búsqueda de metástasis a través de RMN, TAC, citología de LCR; 2. Búsqueda de alteraciones no metastásicas (infecciones, vasculares, nutricionales, metabólicas, medicamentosas, tóxicas, hidroelectrolíticas); 3. Determinación en LCR de IgG y células; 4. Determinación de anticuerpos contra antígenos onconeurales en suero y LCR<sup>46,48</sup>.

El diagnóstico de un SNPNeu es sumamente difícil por diversas causas: dada su baja frecuencia no suele pensarse en ellos como primera causa de ciertas alteraciones

neurológicas; el cuadro neurológico se presenta en promedio un año antes de encontrar el cáncer asociado; no siempre se realiza el seguimiento y monitorización de los pacientes durante largos períodos de tiempo para la búsqueda de cáncer y dado que los análisis inmunológicos para detectar niveles positivos de anticuerpos son costosos solo se realizan en pocas instituciones<sup>49</sup>.

## TRATAMIENTO

El tratamiento de los SNPNeu no ha sido del todo efectivo. Se han utilizado inmunosupresores y plasmaféresis, pero no se ha demostrado que mejoren el cuadro neurológico con excepción del síndrome de Lambert-Eaton, en el que la plasmaféresis ha mostrado mejorar la calidad de vida de los pacientes, el síndrome opsoclonomioclonos que mejora en 2/3 de los niños afectados al tratarse con ACTH o corticosteroides y casos aislados de degeneración cerebelar que han mejorado tras el uso de ciclofosfamida<sup>47</sup>. En cuanto se detecta el cáncer asociado al SNPNeu se indica el tratamiento de la neoplasia, ya sea quirúrgico, con radiación o quimioterapia. Se han reportado casos en los que el cuadro neurológico mejora tras el tratamiento del cáncer, pero en general el pronóstico de los pacientes con SNPNeu no es favorable ya que usualmente al momento del diagnóstico la mayoría de los pacientes ha sufrido pérdida o daño neuronal irreversible<sup>50</sup>.

## CONCLUSIÓN

Los SNPNeu son manifestaciones remotas raras pero graves de una variedad de tumores. Son clínicamente heterogéneos y suelen ser diagnosticado sobre la base de la detección de autoanticuerpos neuronales paraneoplásicos circulantes y/o un tumor subyacente. En los últimos años, se ha realizado un gran esfuerzo en la demostración del papel de los anticuerpos específicos, en especial de los ANA, como posibles marcadores de pronóstico, así como PCA-2, especialmente para CCPP, que son los más frecuentes que traen consigo complicaciones potencialmente fatales. Sin embargo, falta ampliar mucho más el campo de investigación neuroinmunológica con respecto a los SNPNeu, ya que es un tema de suma importancia el cual no cuenta con suficientes publicaciones o actualizaciones recientes, lo que es una limitación considerable para estar a la vanguardia sobre los avances en cuanto a su diagnóstico, tratamiento o nuevos autoanticuerpos para su detección. A pesar de ello, solo el futuro probará si esta recomendación ayudaría a fomentar la profundización en las investigaciones sobre de los SNPNeu.

## BIBLIOGRAFÍA

- Chávez M, Gregor M, Carrillo FJO, et al. Síndromes paraneoplásicos neurológicos. *Rev Inst Nac Cancerol (Méx.)* 2000;46(4):281-9.
- Hernández LMC, del Tánago PGG, González MR, et al. Síndromes paraneoplásicos. *Panorama actual del medicamento* 2019;43(425):760-6.
- Pascual FH, Monteiro GC, et al. Síndromes paraneoplásicos del sistema nervioso. *Medicine-Programa de Formación Médica Continuada Acreditado* 2019;12(78):4616-29.
- Erro-Aguirre ME, Maisterra-Santos O, Gallego-Culieré J. Síndromes paraneoplásicos neurológicos. *Medicina Clínica* 2005;125(14):543-547.
- Rubio MB. Síndromes paraneoplásicos neurológicos. *Síndromes paraneoplásicos. Grupo Español Tumores Huérfanos e Infrecuentes (GETHI)* 2012 (8):78-90.
- Henry K. Paraneoplastic syndromes: Definitions, classification, pathophysiology and principles of treatment. *Seminars in diagnostic pathology*. WB Saunders 2019;36(4):204-10.
- Varki A. Trousseau's syndrome: Multiple definitions and multiple mechanisms. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology* 2007;110(6):1723-9.
- Oppenheim H, et al. Über Hirn symptom bei Carcinomatose ohne nachweisbare Veränderungen im Gehirn. *Charité-Annalen (Berlin)* 188813: 335-344.
- Guichard, A., Vignon, G. La polyradiculonévritecancéreusemétastatique; paralysies multiples des nerfs craniens et rachidiens par généralisationmicroscopique d'un épithélioma du colutérin. *Journal de medecine de Lyon*, 30(700): 197-207. 1949.
- Darnell RB, & Posner JB. Paraneoplastic syndromes involving the nervous system. *New England Journal of Medicine* 2003;349(16):1543-54.
- Denny-Brown D. Primary sensory neuropathy with muscular changes associated with carcinoma. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, 11(2): 73-87. 1948.
- Brierley JB, Corsellis JAN, et al. Subacute encephalitis of later adult life. Mainly affecting the limbic areas. *Brain*, 83(3): 357-368. 1960.
- Darnell RB, & Posner JB. Paraneoplastic syndromes affecting the nervous system. *Seminars in oncology*, 33(3): 270-298. 2006.
- Sculier J-P, Feld R, Evans WK, et al. Neurologic disorders in patients with small cell lung cancer. *Cancer*, 60(9): 2275-2283. 1987.
- Levy Y, Afek A, et al. Malignant thymoma associated with autoimmune diseases: a retrospective study and review of the literature. *Seminars in arthritis and rheumatism*, 28(2): 73-79. 1998.
- Latov N. Pathogenesis and therapy of neuropathies associated with monoclonal gammopathies. *Annals of Neurology: Official Journal of the American Neurological Association and the Child Neurology Society*, 37(S1): 32- 42. 1995.
- Gozzard P, Woodhall M, Chapman C, et al. Paraneoplastic neurologic disorders in small cell lung carcinoma: a prospective study. *Neurology*, 85(3): 235-239. 2015.
- Oppenheim, H., et al. Überhimsymptomebeicarcinomatoseahnena-chnusbare. *VeränderungenimGehirn.Charité-Annalen*, 13: 335-337.1888.
- Darnell RB. Onconeural antigens and the paraneoplastic neurologic disorders: At the Intersection of Cancer,Immunity, and the Brain. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 93(10), 4529-4536. 1996.
- Dropcho EJ. Neurologic paraneoplastic syndromes. *Journal of the neurological sciences*, 153(2), 264-278. 1998.
- Moll JWB, Antoine JC, Brashear HR, et al.Guidelines on the detection of paraneoplastic anti-neuronal-specific antibodies: report from the workshop to the fourth meeting of the international society of neuro-immunology on paraneoplastic neurological disease, held October 22-23, 1994, in Rotterdam, the Netherlands. *Neurology*, 45(10): 1937-1941. 1995.
- Greenlee JE, Clawson SA, Hill KE, et al. Neuronal uptake of anti-Hu antibody, but not anti-Ri antibody, leads to cell death in brain slice cultures. *Journal of neuroinflammation*, 11(1): 1-15. 2014.
- Greenlee JE, Parks TN, Jaecle KA. Type IIa ('anti-Hu') antineuronal antibodies produce destruction of rat cerebellar granule neurons in vitro. *Neurology*, 43(10):2049-2054.1993.
- Dalmau J, Graus F, Cheung NKV, et al. Major histocompatibility proteins, anti-Hu antibodies, and paraneoplastic encephalomyelitis in neuroblastoma and small cell lung cancer. *Cancer*, 75(1): 99-109. 1995.
- Greenlee JE, Clawson SA, Hill KE, et al. Purkinje cell death after uptake of anti-Yo antibodies in cerebellar slice cultures. *Journal of Neuropathology & Experimental Neurology*, 69(10), 997-1007. 2010.
- Greenlee JE, Clawson SA, Hill KE, et al. Anti-Yo antibody uptake and interaction with its intracellular target antigen causes Purkinje cell death in rat cerebellar slice cultures: a possible mechanism for paraneoplastic cerebellar degeneration in humans with gynecological or breast cancers. *PLoS One*, 10(04):e0123446. 2015.
- Geis C, Weishaupt A, Hallermann S, et al. Stiff person syndrome-associated autoantibodies to amphiphysin mediate reduced GABAergic inhibition. *Brain*, 133(11):3166-3180. 2010.
- Werner C, Pauli M, Doose S, et al. Human autoantibodies to amphiphysin induce defective presynaptic vesicle dynamics and composition. *Brain*, 139(2):365-379. 2016.
- Hansen N, Grünewald B, Weishaupt A, et al. Human Stiff person syndrome IgG-containing high-titer anti-GAD65 autoantibodies induce motor dysfunction in rats. *Experimental neurology*,239:202-209. 2013.
- Suero GO, Sola-Valls N, Escudero D, et al. Síndromes neurológicos paraneoplásicos asociados a anticuerpos anti-Ma y anti-Ma2. *Neurología*, 33(1):18-27. 2018.
- Seluk, Lior,Taliansky A, Yonath H, et al. A large screen for paraneoplastic neurological autoantibodies; diagnosis and predictive values. *Clinical Immunology*,199: 29-36. 2019.
- Williams JP, Carlson NG, Greenlee JE. Antibodies in Autoimmune Human Neurological Disease: Pathogenesis and Immunopathology. *Seminars in Neurology*, 38(3): 267-277. 2018.
- Dalmau J, Gleichman, AJ, Hughes EG, et al. Anti- NMDA-receptor encephalitis: case series and analysis of the effects of antibodies. *The Lancet Neurology*, 7(12): 1091-1098. 2008.
- Hoftberger R,Van Sonderen A, Leypoldt F, et al. Encephalitis and AMPA receptor antibodies: novel findings in a case series of 22 patients. *Neurology*,84(24): 2403-2412. 2015.
- Hoftberger R, Titulaer MJ, Sabater L, et al. Encephalitis and GABA-B receptor antibodies: novel findings in a new case series of 20 patients. *Neurology*,81(17): 1500-1506. 2013.
- Spatola M, Sabater L, Planagumà J, et al. Encephalitis with mGluR5 antibodies: symptoms and antibody effects. *Neurology*, 90(22): e1964-e1972. 2018.
- Graus F,Keime-Guibert F, Reñe R, et al. Anti- Hu-associated paraneoplastic encephalomyelitis: analysis of 200 patients. *Brain*,124(6): 1138-1148. 2001.
- Graus F, Delattre JY, Antoine JE, et al. Recommended diagnostic criteria for paraneoplastic neurological syndromes. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 75(8): 1135-1140. 2004.
- De Graaff E, Maat P, Hulsboom E, et al. Identification of delta/notch-like epidermal growth factor-related receptor as the Tr antigen in paraneoplastic cerebellar degeneration. *Annals of neurology*, 71(6): 815-824. 2012.
- Dalmau J, Graus F, Posner JB, et al. Clinical analysis of anti-Ma2-associated encephalitis. *Brain*, 127(8): 1831-1844. 2004.
- Pittock SJ, Lucchinetti CF, & Lennon VA. Anti-neuronal nuclear autoantibody type 2: paraneoplastic accompaniments. *Annals of Neurology: Official Journal of the American Neurological Association and the Child Neurology Society*, 53(5): 580-587. 2003.
- Titulaer MJ, Klooster R, Potman M, et al. SOX antibodies in small-cell lung cancer and Lambert-Eaton myasthenic syndrome: frequency and relation with survival. *Journal of Clinical Oncology*, 27(26): 4260-4267. 2009.

43. Graus F, Dalmon J, Rene R, et al. Anti- Hu antibodies in patients with small- cell lung cancer: association with complete response to therapy and improved survival. *Journal of Clinical Oncology*, 15(8): 2866-2872. 1997.
44. De Vita VT, Hellman S, & Rosenberg SA. *Cancer, Principles and Practice of Oncology*. 6ª edición. Filadelfia. Lippincott Williams & Wilkins Publishers, 2000.
45. López-Riverol O, Camacho-Limas CP, & Gerson-Cwilich R. Síndromes paraneoplásicos. Diagnóstico y tratamiento. *Revista del Hospital Juárez de México*, 83(1-2): 31-40. 2016.
46. Díaz BC. Síndromes neurológicos paraneoplásicos (Parte I): Abordaje y características generales. *Revista Mexicana de Neurociencia*, 11(2): 150-159. 2010.
47. Dropcho EJ. Autoimmune central nervous system paraneoplastic disorders: mechanisms, diagnosis and therapeutic options. *Annals of Neurology: Official Journal of the American Neurological Association and the Child Neurology Society*, 37(S1): 102-113. 1995.
48. Rees JH. Paraneoplastic syndromes: when to suspect, how to confirm, and how to manage. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 75(suppl 2): ii43-ii50. 2004.
49. Grativvol RS, Cavalcante WCP, Castro LHM, et al. Updates in the diagnosis and treatment of paraneoplastic neurologic syndromes. *Current oncology reports*, 20(11): 1-11. 2018.
50. Lang B, & Vincent A. Autoimmunity to ion-channels and other proteins in paraneoplastic disorders. *Current opinion in immunology*, 8(6): 865-871. 1996.