
“Síndromes Paraneoplásicos, Definición y fisiopatología.”

Dr. Adrián Pablo Huñis

- Docente Adscripto de Medicina Interna (UBA)
- Profesor Titular de Oncología (Universidad Maimónides)
- Director y Jefe de Oncología Clínica del Centro Oncológico Buenos Aires
(Institución Afiliada a la Facultad de Medicina de la UBA)

Síndromes Paraneoplásicos

Introducción:

Los Síndromes Paraneoplásicos (SP) representan una constelación de signos y síntomas que resultan de efectos distantes al tumor. Estos efectos se pueden dar en varios órganos y sistemas y son independientes de las manifestaciones dadas por el tumor en sí mismo ó por sus metástasis (3).

Los SP clásicamente mejor caracterizados, fueron siempre los producidos por aquellos tumores secretantes de alguna hormona polipeptídica; por Ej.: ACTH ó PTH, que se distribuyen por la circulación y actúan en el órgano diana, lejos del cáncer que las produjo. También pueden deberse al desarrollo de autoinmunidad ó a otros mecanismos hasta el momento desconocidos. En los últimos 10 a 15 años se ha avanzado en el conocimiento de aquellos SP que afectan al Sistema Nervioso, tanto central como periférico (10) (34) (38). Estos descubrimientos han hecho que se recupere el interés en ellos. Si bien su frecuencia es baja, hay que considerar que es difícil determinar con real exactitud la incidencia de éstos desórdenes y esto se debe a varias razones; por un lado las definiciones y clasificaciones son más de una y a veces no coincidentes, además las etiologías son poco claras y por último se carece de estudios controlados. Debido a las razones mencionadas las frecuencias varían del 1 al 7% (18).

A pesar de su baja frecuencia, su importancia radica en que su aparición puede ser el primer signo de un proceso maligno, ya que frecuentemente preceden en meses ó años al diagnóstico del tumor. Esto puede generar una detección precoz, en un estadio curable. Además es importante resaltar que sus manifestaciones pueden ser confundidas con las producidas por las diseminaciones del tumor (metástasis), llevando quizás a suspensión del tratamiento y por el contrario; la presentación de complicaciones tratables (por ej: infecciones, toxicidad por drogas), puede atribuirse a un SP, omitiéndose su tratamiento adecuado.

Debido a lo extenso del tema se hará mención de todos los SP conocidos, según los órganos y sistemas comprometidos; y luego se centrará el desarrollo en los Síndromes Paraneoplásicos Neurológicos (SPN), que son los que han sido mejor estudiados en la última década.

SP, según el órgano ó sistema comprometido:

1. Neurológicos.

2. Endocrinos.

3. Hematológicos.

4. Renales.

5. Dermatológicos.

1) 1) Neurológicos: (Se desarrollarán luego junto con la etiopatogenia)

Del Sistema Nervioso Central:

- A) Encefalomiелitis.
- B) Encefalitis límbica.
- C) Retinopatía paraneoplásica.
- D) Degeneración cerebelosa.
- E) Opsoclonο-mioclono.

Del Sistema nervioso periférico:

- A) Neuropatía motora subaguda.
- B) Neuropatía sensitiva.
- C) Neuropatía sensitivo-motora.

De la unión neuromuscular

Síndrome miasténico de Eaton-Lambert.

2) 2) Endócrinos:

Estos síndromes se caracterizan por producción hormonal independiente de los mecanismos reguladores (feed-back) normales y por la persistencia de los niveles hormonales aún luego de la extirpación de la glándula presuntamente productora (18).

- A) A) Síndrome de Cushing: Secreción de adrenocorticotrofina (ACTH), asociado a cáncer de pulmón, especialmente el de pequeñas células.
- B) B) Síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética: También asociado a cáncer de pulmón y frecuentemente con el de pequeñas células.
- C) C) Hipercalcemia no metastásica: Secreción de paratohormona (PTH), asociado a cáncer de pulmón en especial el de tipo escamoso (2).
- D) D) Ginecomastia: Se puede asociar a todos los tipos de cáncer de pulmón, en especial el de pequeñas células.
- E) E) Hipertiroidismo: Asociado a cáncer de pulmón.
- F) F) Calcitonina: Su secreción se puede asociar con la presencia de un cáncer medular de tiroides, con cáncer de pulmón de pequeñas células y con cáncer de mama.

3) 3) Hematológicos:

En los pacientes con cáncer se ha comunicado la existencia de alteraciones en todas las líneas celulares hematopoyéticas, así como en las proteínas estructurales. Son las siguientes:

- A) Eritrocitosis: Se produce ya sea por hipoxia local ó renal, secreción de factor estimulante de la liberación de eritropoyetina, ó por alteración

-
- de su metabolismo, producida por el mismo tumor. En general se asocia con tumores renales, hepatomas, tumores suprarrenales, feocromocitomas y hemangioblastomas cerebelosos.
- B) Anemia: Puede deberse a anemia de los procesos crónicos, invasión de médula ósea, pérdidas hemáticas, supresión medular por quimioterapia, hiperesplenismo, anemia hemolítica autoinmune asociada a tumores sólidos, anemia megaloblástica y déficit vitamínico y férrico.
 - C) Granulocitosis: Asociada a neoplasias gástricas, pulmonares, pancreáticas, melanoma, tumores cerebrales, Enfermedad de Hodgkin y Linfoma Histiocítico Difuso.
 - D) Granulocitopenia: Generalmente resultado de quimioterapia y radioterapia, y también por acción de otros fármacos ó secundaria a infección grave.
 - E) Eosinofilia y basofilia: En general la eosinofilia se ve en Enfermedad de Hodgkin y en Micosis fungoide: También se puede ver en Melanomas, tumores cerebrales y otros. Es posible la existencia de un factor estimulante de la producción de eosinófilos por las células tumorales. La basofilia se asocia a Leucemia Mieloide Crónica, Mielofibrosis y Policitemia Vera.
 - F) Trombocitosis: se da en 30 a 40 % de los pacientes con cáncer. Se ve en carcinomas, leucemias y linfomas. En éstos pacientes hay riesgo aumentado de tromboembolismo pulmonar y trombosis venosa profunda, en comparación con enfermos que no presentan malignidades [\(47\)](#).
 - G) Trombocitopenia: En general se relaciona con quimioterapia, pero puede haber un síndrome PTI similar, que es raro y se ve en linfomas, leucemias, sarcomas, cáncer de pulmón cáncer de mama, recto, vesícula biliar y testículo.
 - H) CID: Puede aparecer como alteración crónica de la coagulación, como diátesis hemorrágica adquirida ó alteración de la coagulación sólo detectada por estudios de laboratorio.

Otra causa de complicaciones trombóticas ó hemorrágicas, la endocarditis trombótica no bacteriana (ETNB), puede aparecer con ó sin CID, a veces sin expresión clínica, sólo presente en los estudios autopsicos.

4) Renales:

Lesiones glomerulares y obstrucción producida por los productos tumorales, pueden considerarse verdaderos síndromes paraneoplásicos. En el caso del síndrome nefrótico, que es raro, puede preceder al diagnóstico de la Neoplasia. Se postula un mecanismo autoinmune. Se asocia en general a linfomas. La Enfermedad de Hodgkin es la que se asocia más frecuentemente a éstos trastornos.

5) Dermatológicos:

Son un grupo de variable morfología que pueden asociarse tanto a tumores sólidos como a neoplasias hematológicas. Su diagnóstico es importante

porque puede sugerir el tipo de cáncer subyacente. Su clasificación es difícil; en una reciente revisión se las divide de acuerdo a la lesión básica de la piel (53); y en cuanto a su asociación con cáncer, las dividen en las que se asocian a tumores sólidos y aquellas que se presentan con malignidades hematológicas (51) (53):

I- Síndromes mucocutáneos asociados a tumores sólidos:

A) *Desórdenes papuloescamosos:*

- Acantosis Nigricans: Hiperplasia verrugosa hiperpigmentada. Se ve en cáncer gástrico y pulmonar. (fig. 1)
- Síndrome de Bazex (acrokeratosis): Eritema violáceo de dedos, nariz y pabellón auricular. Se ve en cáncer epidermoide de pulmón (35).
- Enfermedad de Paget: Dermatitis exudativo-eritematosa de areola del pezón. Presente en cáncer de mama.
- Papilomatosis florida cutánea: Lesiones verrugosas del dorso de la mano, presentes en cáncer gástrico.
- Signo de Leser-Trélat: Queratosis seborreica eruptiva predominante en tronco, asociado con Adenocarcinoma de Pulmón y Micosis fungoide.
- Pitiriasis rotunda: Placas hiperpigmentadas en glúteos y abdomen, se ven en Hepatocarcinoma.
- Tilosis (Síndrome de Howel-Evans): Queratosis palmo plantar. Se ve en cáncer de esófago.



Fig. 1. Acantosis Nigricans

B) *Reacciones proliferativas:*

- Hipertrichosis lanuginosa: Reaparición de lanugo, hipertrichosis, se ven en cáncer de pulmón.
- Osteoartropatía hipertrófica pulmonar: dedos en palillo de tambor. (cáncer de pulmón y tumores mediastínicos) (Fig. 2).
- Reticulohistiocitosis multicéntrica: Lesiones papulo-nodulares amarillas en manos y periarticulares, (asociada a distintos tumores).
- Síndrome fascitis-artritis palmar: Lesiones nodulares de palmas, manos y dedos. (tumores ginecológicos).



Fig 2. Dedos en palillo de tambor.

- C) *Eritemas reactivos:*
- Eritema anular centrífugo: Lesiones policíclicas eritematosas, (asociado a distintos tumores, infecciones y drogas).
 - Eritema elevado: Placas eritematosas simétricas de las extremidades. (leucemias y gamapatías monoclonales).
 - Eritema gyratum repens: Lesiones concéntricas eritematosas urticarianas de cara, manos y pies (cáncer de pulmón).
 - Eritema migratorio necrolítico: Pápulas y placas eritematosas que evolucionan a vesículas y costras, migratrices. (presentes en Glucagonoma).
 - Fenómeno de Raynaud: Palidez, cianosis e hiperemia en aparición sucesiva, (asociado a distintos cánceres).
- D) *Alteraciones vacuolares de la membrana basal:*
- Dermatomiositis paraneoplásica: Eritema (asociada a distintos cánceres) (52).
- E) *Vasculitis:*
- Síndrome de Trousseau: Tromboflebitis migratriz (se ve en cánceres de páncreas, pulmón y estómago).

II- Síndromes mucocutáneos asociados a neoplasias hematológicas:

- A) *Alteraciones dermo-epidérmicas:*
- Liquen Mixedematoso: Lesiones pápulo-eritematosas (gamapatías monoclonales).
 - Amiloidosis paraneoplásica (asociada a distintos tumores).
 - Escleromixedema: Pápulas y placas principalmente en cara. (gamapatías monoclonales).
- B) *Dermatosis neutrofílicas:*
- Pioderma gangrenoso: Lesiones purulentas exudativas con contenido hemorrágico. (Leucemia Mieloide Aguda).
 - Síndrome Sweet (dermatosis neutrofílica febril aguda): Nódulos y placas asimétricas en extremidades, cabeza y cuello. (Leucemia Mieloide Aguda). (Fig 3).



Fig.3. Síndrome Sweet.

- C) *Dermatosis papulomatosas:*
- Ictiosis: Queratinización a predominio de manos y pies. (se observa en Enfermedad de Hodgkin).
 - Urticaria paraneoplásica: Lesiones urticarianas persistentes. (linfomas y leucemias).
 - Prurito sine materia: se generaliza en pocos minutos, se puede ver en Enfermedad de Hodgkin.
- D) *Eritemas reactivos:*
- Eritrodermia y dermatitis exfoliativa: Descamación y erosión con pústulas, pérdida de cabello y uñas. (Micosis Fungoide).
 - Eritromelalgia: Dolor y eritema episódicos en extremidades (rara vez se asocian a tumores).
 - Eritema nudoso paraneoplásico: Nódulos eritematosos violáceos dolorosos, diseminados. (leucemias y linfomas).
- E) *Vasculitis:*
- Vasculitis leucocitoclástica: Nódulos eritematosos y placas, úlceras. (leucemias, linfomas, cáncer de pulmón).
 - Periarteritis Nudosa: Nódulos subcutáneos, pápulas eritematosas, úlceras. (leucemias).
- F) *Desórdenes vesículo-bullosos:*
- Penfigoide bulloso paraneoplásico: Dermatitis ampollosa, (distintos carcinomas).
 - Epidermolisis ampollosa paraneoplásica , asociada a cáncer de pulmón.
 - Pénfigo paraneoplásico: Erosiones mucosas, dolorosas y erupciones cutáneas (Enfermedad de Hodgkin).
 - Pénfigo vulgar: Lesiones vesiculares y ampollosas, (Sarcoma de Kaposi, neoplasias linfoproliferativas) (Fig. 4).
 - Penfigoide del embarazo: Lesiones ampollosas. (Coriocarcinoma)



Fig. 4. Pénfigo vulgar.

G) *Otros:*

- Enfermedad de Bowen: Placas de hiperqueratosis a predominio de tronco. (carcinoma escamoso de piel, carcinomas urogenitales).
- Melanosis difusa: Pigmentación de áreas expuestas. (Melanoma visceral).
- Acrocordones eruptivos: Se ve en cáncer de mama.
- Xantogranuloma necrobiótico: Telangiectasias, nódulos profundos. (gamapatías monoclonales).
- Leuconiquia: Cambio de color de las uñas de las manos. (cáncer de mama).
- Xantoma plano generalizado: Placas planas en todo el cuerpo. (Mieloma).
- Necrosis grasa subcutánea: Paniculitis nodular febril. (cáncer de páncreas).
- Síndrome de POEMS: Hiperpigmentación e hipertrichosis. (Mieloma).
- Síndrome de las uñas amarillas: Cambio de color de las uñas. (Enfermedad de Hodgkin, Micosis fungoide, gamapatías monoclonales).

Enfermedades hereditarias asociadas al cáncer:

Se describen a continuación una serie de enfermedades, que si bien aún se discute si se deben incluir dentro de los SP, igualmente deben ser tenidas en cuenta por su frecuente asociación con cáncer [\(8\)](#) [\(43\)](#) [\(44\)](#).

- 1) Síndrome de Gardner: Quistes epidérmicos, quistes sebáceos, tumores dermoides, lipomas y fibromas (adenocarcinoma de intestino delgado y grueso).
- 2) Síndrome de Peutz-jeghers: Pigmentación de los labios, cara, mucosa bucal y dedos (adenocarcinoma gastrointestinal).
- 3) Neuromas mucosos múltiples: Neuromas de los párpados, labios, lengua y mucosa bucal (Feocromocitoma y cáncer medular de tiroides).

-
- 4) Enfermedad de Cowden: Fibromas de la mucosa bucal, pápulas verrugosas acaras (cáncer de tiroides, cáncer de mama).
 - 5) Síndrome de los neuromas basocelulares múltiples: Carcinomas basocelulares múltiples y foveas en palmas y plantas (meduloblastoma y fibrosarcoma de mandíbula).
 - 6) Facomatosis:
 - I-Neurofibromatosis de Von Recklinhausen: Neurofibromas y manchas café con leche (Feocromocitoma) ([Fig. 1](#)).
 - II-Esclerosis Tuberosa (Enfermedad de Bourneville): Máculas hipopigmentadas, adenomas y fibromas (neoplasias del sistema nervioso).
 - III-Hemangioblastoma cerebello-retiniano (Von-Hippel-Lindau): Malformaciones retinianas y edema de papila (neoplasias del sistema nervioso).
 - IV-Síndrome encéfalo-trigeminal (Stuger Weber): Hemangiomas capilares ó cavernosos siguiendo la distribución cutánea del trigémino (neoplasias del sistema nervioso).
 - V-Ataxia-telangiectasias: Telangiectasias (linfomas y leucemias).

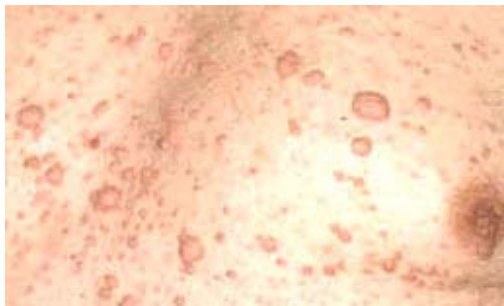


Fig. 1. Neurofibromatosis de Von Recklinhausen.

- 7) Síndrome de Bloom: Fotosensibilidad, telangiectasias y eritema facial (leucemias).
- 8) Anemia de Fanconi: Hiperpigmentación en placas (leucemias).
- 9) Síndrome de Chediak-Higashi: Pioderma recidivante, melanosomas gigantes y alteración del color de la piel y del cabello (linfomas).
- 10) Síndrome de Werner: Cambios cutáneos esclerodermiformes, envejecimiento precoz, úlceras en piernas (sarcomas, meningiomas y otros).
- 11) Síndrome de Wiskott- Aldrich: Dermatitis eccematoide, pioderma (linfomas).
- 12) Agammaglobulinemia ligada al sexo (síndrome de Bruton): Infecciones recurrentes. (linfomas y leucemias).

Miscelánea

Anorexia-Caquexia: Cuando se diagnostican antes del cáncer y desaparecen si el tumor mejora ó es resecado.

Fiebre: Cuando se descartan infecciones, puede asociarse a Enfermedad de Hodgkin ó hipernefomas. Desaparece si el tratamiento del tumor es exitoso.

Acidosis láctica: Asociada a Enfermedad de Hodgkin y leucemias agudas.

Hiperlipidemias: Se ven en Mieloma Múltiple, hepatomas y cáncer de colon. Se normaliza luego del tratamiento del tumor.

Hipertensión-hipotensión: En cáncer de pulmón, hipernefoma y tumor de Wilms. Remite con el tratamiento del tumor. Parece relacionarse con interferencias de la transmisión de los impulsos a los receptores intratorácicos, provocando hipotensión ortostática y alteraciones de la excreción de sodio.

Aumento de amilasa: Generalmente se ve en adenocarcinoma de pulmón (éstos tumores segregan amilasa salival).

Osteoartropatía hipertrofiante néumica: Acropaquia de dedos de manos y pies, periostitis de huesos largos. Aparece con más frecuencia en cáncer de pulmón (salvo en el de pequeñas células, en el cual éste síndrome es casi inexistente). Es interesante destacar que a menudo aparece en mesotelioma benigno y raros neurinomas del diafragma, mientras que los mesoteliomas malignos jamás presentan osteoartropatía hipertrofiante néumica. También se ve en metástasis de distintos tumores (renal, timoma, sarcoma de esófago, Enfermedad de Hodgkin intratorácica, sarcoma osteogénico, fibrosarcoma). Se ha postulado que los estrógenos, factores circulatorios, factores neurógenos y la hormona de crecimiento podrían jugar algún papel.

Amiloidosis: Alrededor de 15% de los casos de amiloidosis aparecen relacionados con neoplasias como Mieloma Múltiple, linfomas y carcinomas. Quizás se deba a fragmentos de Ig producidos por discrasias sanguíneas y algunos tumores que dan base para la formación de la "proteína amiloidogénica". El tratamiento del tumor no hace desaparecer la sustancia amiloide ya depositada, pero sí detiene su progresión.

Artritis, polimialgia reumática y LES: Puede haber alta frecuencia de cáncer en pacientes con poliartritis asimétrica. También un 83% de pacientes con Polimialgia reumática desarrollan cáncer pocos meses después de su diagnóstico. El LES se asocia con linfomas, leucemia mieloide aguda, timomas, tumores de testículo y ovario y cáncer de pulmón. El tratamiento del tumor condiciona la remisión del LES.

Etiopatogenia:

La mayoría de los investigadores creen que los SPN son de etiología autoinmune (15). La hipótesis que proponen es que las proteínas normalmente expresadas sólo por el sistema nervioso, son ectópicamente expresadas por el tumor. Por razones desconocidas, el sistema inmune reconoce el antígeno ectópico como extraño y genera un ataque que daña tanto a las células tumorales como a las del sistema nervioso. El modelo de

hipótesis autoinmune se comprende mejor en el Síndrome de Eaton-Lambert donde los anticuerpos que reaccionan contra las proteínas ectópicamente expresadas por el tumor se unen a los canales de calcio, impidiendo su entrada y disminuyendo así la liberación de acetilcolina. En los demás SP, es menos entendida la acción de antígenos y anticuerpos. Los conocimientos adquiridos en los últimos 15 años llevaron al hallazgo de varios anticuerpos relacionados con cáncer que afectan ciertas áreas del sistema nervioso. Esto reavivó el interés de neurólogos y oncólogos; éstos casos representan un desafío diagnóstico debido a que en general el cáncer no es evidente cuando comienzan los síntomas, y además puede haber confusión con otros procesos inflamatorios del sistema nervioso. El hallazgo de alguno de los anticuerpos conocidos hasta el momento establece inequívocamente que el desorden es de origen paraneoplásico [\(6\)](#).

El cáncer subyacente puede ser pequeño ó no detectable, aún por las técnicas más sofisticadas. Afortunadamente, muchos anticuerpos también orientan al cáncer más probablemente asociado con ellos. Por ej: El anti-Hu indica la presencia de cáncer de pulmón de pequeñas células [\(40\)](#). El anticuerpo anti-Yo se asocia con cáncer de ovario y mama; para algunos autores la relación es tan fuerte que recomiendan la histerectomía y anexectomía en pacientes posmenopáusicas con anti-Yo positivo, aún con estudios de imágenes de pelvis sin evidencias de tumor y con mamografías normales [\(11\)](#) [\(45\)](#).

La evidencia existente sugiere que en los pacientes con anticuerpos positivos las neoplasias crecen más indolentemente y son menos frecuentes las metástasis, esto ha sido demostrado en animales. Aún más, se señala que el tratamiento de los síntomas del SPN podría acelerar el crecimiento tumoral [\(10\)](#).

Aunque se han detectado los anticuerpos y las reacciones observadas, queda por entender su verdadero rol en éstos desórdenes. La evidencia de una etiología autoinmune es fuerte para el Síndrome Miasténico de Eaton-Lambert. Para los demás SPN la teoría autoinmune está soportada por la presencia de anticuerpos antineuronales específicos. Estos anticuerpos sirven como arma diagnóstica, pero su papel en la injuria neuronal y en la enfermedad clínica es aún poco claro [\(19\)](#) [\(48\)](#).

Antígenos Hu:

La denominación de "antígenos Hu" se relaciona con una familia de proteínas nucleares que se expresan normalmente en todas las neuronas del sistema nervioso central y periférico, pero no en otros tipos celulares (con la posible excepción de los testículos) [\(11\)](#). Ya en 1948, Denny Brown describe una neuropatía sensitiva asociada a cáncer de pulmón, pero en ese momento no se la relacionaba con ningún mecanismo autoinmune [\(16\)](#). Muchos años después, en 1965; Wilkinson y Zeromski plantean esa posibilidad al encontrar que el suero de pacientes con cáncer de pulmón de pequeñas células y neuropatía sensitiva paraneoplásica reaccionaba con las neuronas de la corteza cerebral de conejillos de india [\(55\)](#). No fue sino hasta 1985 en que Graus y col. encuentran y definen por primera vez altos

títulos de anticuerpos denominados "Hu" en el suero de pacientes con cáncer de pulmón de pequeñas células (16). Estos anticuerpos fijaban complemento y reaccionaban predominantemente contra el núcleo de las neuronas presentes en el sistema nervioso central y periférico.

Los antígenos Hu corresponden a un grupo de proteínas de 35 a 40 kd que por análisis de Western Blot se encuentran tanto en las neuronas como en el tejido del tumor. Con el tiempo también comenzó a aparecer evidencia de anticuerpos anti-Hu que se relacionaban con encefalomiелitis (24). Se han identificado varias proteínas que se han ido integrando a esta "familia Hu" de antígenos. Los estudios realizados en animales intentan ver el rol de éstas proteínas, se sospecha que podrían tener importancia en el desarrollo neuronal. Dichas proteínas se expresan en varios tumores, no sólo en cáncer de pulmón de pequeñas células, sino también en neuroblastomas, varios tipos de sarcomas y cáncer de próstata. Pero no está claro aún, como se relaciona la presencia de anticuerpos contra proteínas Hu con la destrucción de áreas del sistema nervioso; y que importancia puedan tener en el crecimiento del tumor subyacente. Tampoco se conoce el verdadero papel de las proteínas Hu presentes en los tumores mencionados.

Proteínas Yo

El término "proteínas Yo" se refiere a una familia de proteínas con alta expresión en el citoplasma de células de Purkinje del cerebelo y en células tumorales (generalmente tumores de ovario y mama), que se ve en pacientes con degeneración cerebelosa. En animales, bajos títulos séricos de anticuerpos anti-Yo reaccionan contra células de Purkinje del cerebelo y también con otras células del sistema nervioso central. En humanos la reacción se restringe al cerebelo. Hay 3 tipos de proteínas Yo: CDR 34, CDR 62-1 y CDR 62-2. Estas proteínas han sido clonadas y se encontró que algunas de ellas podrían reconocer a anticuerpos anti-Yo. De cualquier manera no se tiene claro cual es la relación de éstas proteínas y anticuerpos con la degeneración cerebelosa. Pero es importante destacar que altos títulos de anticuerpos que reaccionan predominantemente contra células de Purkinje; con relativa indemnidad del resto del sistema nervioso, sugieren fuertemente el papel de aquellos. También han sido encontradas células T en sangre de pacientes con degeneración cerebelosa, éstas células reconocen a antígenos Yo y parecen ser citotóxicas para las células tumorales. Por otro lado hasta el momento no ha sido probado que éstos mecanismos citotóxicos causen pérdida de células de Purkinje.

Otros antígenos y anticuerpos paraneoplásicos

Varios antígenos onconeurales han sido identificados por examen de sueros de pacientes con SPN (Tabla 1). Anticuerpos antianfifisina están presentes en pacientes con Síndrome Stiff-Man ó del Hombre Rígido y cáncer de mama, menos frecuentemente en pacientes con encefalomiелitis y cáncer de pulmón. Una nueva familia de antígenos paraneoplásicos ha sido

identificada recientemente (las proteínas Ma). Las mejor caracterizadas son las Ma 1 y Ma 2. La expresión de estas proteínas está restringida a neuronas y a células espermatozógenas de testículos. Los anticuerpos que reaccionan contra estas proteínas se encuentran en líquido cefalorraquídeo de pacientes con disfunción cerebral y cerebelosa, asociados con varios tipos de tumores (pulmón, mama, glándula parótida, colon). El anticuerpo anti-Ta está presente en el suero y líquido cefalorraquídeo de pacientes con encefalitis límbica asociada a cáncer de testículo.

Las proteínas Ma están expresadas por tumores de pacientes con SPN, pero no por tumores similares de pacientes que no presentan dichos síndromes. Pacientes con Síndrome de Eaton-Lambert desarrollan anticuerpos que reaccionan con zonas activas de la sinapsis y presinapsis, bloqueando la entrada de calcio necesaria para la liberación de acetilcolina. Los estudios sobre este síndrome sugieren que se desarrollan anticuerpos contra múltiples epitopes, contenidos en su mayoría en los canales de calcio voltaje-dependientes (CCVD) y en la subunidad de tipo P/Q. No se sabe si los anticuerpos son patogénicos ó si son la expresión de una respuesta inmune. De todos modos es sugestiva la abundancia de éstos anticuerpos en los canales de calcio de las células cerebelosas y en el suero de pacientes que desarrollan el Síndrome de Eaton-Lambert.

Tabla 1. Anticuerpos Paraneoplásicos

Anticuerpo	Cáncer asociado	Síndrome de presentación
Anti-Hu	Cáncer de Pulmón de pequeñas células; Neuroblastoma.	Encefalomielitis; Neuropatía sensitiva.
Anti-Yo	Cáncer de Ovario y Mama.	Degeneración Cerebelosa.
Anti-Ri	Cáncer de Ovario; Mama y Cáncer de Pulmón de Pequeñas células.	Ataxia Cerebelosa; Opsoclono.

Antianfifisina	Cáncer de Mama.	Síndrome del Hombre Rígido; Encefalomiелitis.
Anti-CCVD	Cáncer de Pulmón de pequeñas células.	Síndrome Miasténico de Eaton Lambert.
Anti-Ma	Cánceres múltiples.	Disfunción Cerebral y Cerebelosa.
Anti-Ta	Cáncer de Testículo.	Encefalitis Límbica.
Anti-Tr	Enfermedad de Hodgkin	Degeneración Cerebelosa.
Anti-Rac	Cáncer de Pulmón de pequeñas células.	Degeneración de fotorreceptores retinales.

Síndromes paraneoplásicos que afectan al sistema nervioso central:

1) Encefalomiелitis:

El término encefalomiелitis describe un cuadro inflamatorio que afecta a varios niveles del sistema nervioso y que se da en pacientes con cánceres pequeños u ocultos, en general: cáncer de pulmón de pequeñas células. Los hallazgos clínicos pueden estar restringidos a una sola área ó grupo celular del sistema nervioso (por ej: raíz dorsal ó células de Purkinje) ó pueden estar involucrados varios tipos celulares y varios niveles del sistema nervioso, por ej: cerebro, médula espinal, ganglios de la raíz dorsal, sistema nervioso autónomo, nervios periféricos y músculos. La mayoría de éstos pacientes tienen el llamado anticuerpo antiHu que reacciona con los núcleos de todas las neuronas en el sistema nervioso tanto central como periférico. Se desconoce porque algunas áreas del sistema nervioso son afectadas y otras no, tratándose del mismo individuo. La evolución tiene un curso subagudo y usualmente, aunque no siempre, lleva a la incapacidad. Al

principio de la enfermedad hay pleocitosis en el líquido cefalorraquídeo. Las proteínas de éste líquido y la concentración de Ig G están aumentadas durante toda la evolución. Los anticuerpos, cuando se encuentran, tienen títulos más altos en el líquido cefalorraquídeo que en el suero, lo que sugiere que se sintetizan intratecalmente [\(23\)](#) [\(54\)](#). No hay ningún tratamiento conocido.

2) Encefalitis límbica:

La encefalitis límbica paraneoplásica es una rara complicación del cáncer de pulmón de pequeñas células y de otros cánceres menos frecuentes. Se presenta con cambios en la personalidad y en el humor en un período de días ó semanas, asociados con severo compromiso de la memoria reciente y algunas veces, agitación, confusión y alucinaciones. Puede darse aislada ó asociada con encefalomielitis más difusa ó neuropatía sensitiva. Los cambios se restringen a la corteza insular ó límbica, pero a veces puede haber compromiso de estructuras más profundas. En algunas ocasiones pueden afectarse áreas que rodean a la sustancia blanca. Hay gliosis reactiva y pérdida extensa de neuronas, acúmulos de linfocitos perivasculares y proliferación microglial. Se ha visto que se resuelve luego del tratamiento del tumor subyacente, especialmente en Enfermedad de Hodgkin. Puede ser parte de una encefalomielitis más extensa, particularmente en pacientes con anticuerpo anti-Hu, pero también puede existir en ausencia de éste [\(31\)](#).

3) Retinopatía asociada a cáncer:

La retinopatía asociada a cáncer es rara, se ve en casos de cáncer de pulmón de pequeñas células, melanomas y tumores ginecológicos [\(17\)](#). Los síntomas preceden al diagnóstico de la neoplasia y progresan llevando a la pérdida de la visión que generalmente es bilateral. Hay episodios de oscurecimiento de la visión y ceguera nocturna. Los test visuales muestran escotomas y pérdida de la agudeza visual. El fondo de ojo puede revelar estrechamiento arterial y moteado anormal de la retina. El electroretinograma es siempre anormal y establece el diagnóstico. Las células inflamatorias pueden ser identificadas en el vítreo por examen con lámpara de hendidura. Patológicamente hay pérdida de fotorreceptores y células ganglionares con infiltrado de linfocitos y macrófagos. El resto de la vía óptica en general está conservada. Los anticuerpos séricos que reaccionan con antígenos de los fotorreceptores y células basales ó ganglionares, han sido encontrados, aunque no en todos los casos; el mejor caracterizado (anticuerpo anti-retinal) reconoce una proteína del fotorreceptor. El tratamiento con prednisona, plasmaféresis e inmunoglobulina puede estabilizar los síntomas [\(32\)](#).

4) Degeneración cerebelosa paraneoplásica:

Es de comienzo brusco. Evoluciona rápidamente y causa severa ataxia de tronco y extremidades, disartria y disfasia. Puede ser muy severa y llevar a la incapacidad total del paciente. Puede asociarse con otros signos neurológicos ó ser puramente cerebelosa. Los cánceres asociados son los de mama, ovario, pulmón y Enfermedad de Hodgkin. En general la evolución es

independiente del tratamiento del tumor subyacente. Ocasionalmente los pacientes con Enfermedad de Hodgkin desarrollan remisiones espontáneas. En otros las respuestas al tratamiento ó las remisiones espontáneas son raras (37). Su frecuencia es baja, menos del 1% de los pacientes con cáncer. Sin embargo, cuando se desarrolla degeneración cerebelosa en un paciente, el riesgo de que sea un SPN está cerca del 50%. Varios anticuerpos se asocian con degeneración cerebelosa (20) (36). El anticuerpo anti-Yo se da en enfermedad degenerativa de las células de Purkinje asociada a cáncer de mama y ovario. El anticuerpo anti-Tr se presenta en la misma entidad pero en asociación con Enfermedad de Hodgkin. El anti-Hu se detecta en pacientes con degeneración cerebelosa asociado a cáncer de pulmón de pequeñas células, pero en éstos pacientes se da junto con una encefalomiелitis más extensa.

Sólo el 50% de los pacientes presenta anticuerpo anti-Hu positivo. A veces, alguno de los pacientes que tienen anti-Hu negativo y signos de degeneración cerebelosa más cáncer de pulmón se presenta también con un Síndrome Miasténico de Eaton-Lambert.

Generalmente los síntomas preceden a la aparición del tumor. Cuando un paciente se presenta con un cáncer diseminado y desarrolla signos y síntomas cerebelosos, hay que descartar otras entidades que puedan confundir como Encefalopatía de Wernicke, neurotoxicidad por drogas ó enfermedad metastásica.

5) Opsoclonio-Mioclono:

Opsoclonio es un término usado para describir movimientos de los ojos involuntarios, arrítmicos, conjugados, de alta amplitud y que se dan en el plano horizontal, vertical y oblicuo. A menudo se asocia con mioclono y con inestabilidad de tronco, con ó sin signos cerebelosos. El opsoclonio-mioclono paraneoplásico es de comienzo agudo y se da en niños con neuroblastoma; en adultos se asocia con varios cánceres (mama, vejiga, pulmón). En algunos pacientes con opsoclonio-mioclono se encontraron anticuerpos anti-Ri (13) (45) (46).

En niños parece responder tanto a inmunosupresión con corticoides como al tratamiento del tumor subyacente, aunque la mayoría de los pacientes no se recupera totalmente. En adultos a veces hay remisiones espontáneas.

En algunos pacientes se pueden encontrar anomalías en cerebelo. En otros no se logra obtener ningún resultado positivo a pesar del estudio patológico cuidadoso de cerebro y cerebelo.

Síndromes paraneoplásicos que afectan al sistema nervioso periférico:

Neuropatía periférica paraneoplásica:

Los pacientes con cáncer pueden tener neuropatía periférica por varias causas distintas al tumor, a saber:

Invasión neoplásica: Leptomeningitis metastásica. Neurolinfomatosis.

Agentes quimioterápicos: Alcaloides de la vinca. Compuestos de platino. Taxanos.

Neuropatías nutricionales: Caquexia. Deficiencia vitamínica (B₁, B₁₂).

Desórdenes metabólicos: Uremia (tumores pélvicos). Hipotiroidismo (post-radioterapia). Falla multiorgánica (polineuropatía de la enfermedad crítica).

No relacionadas con cáncer: Diabetes Mellitus.

Todas estas causas deben ser tenidas en cuenta y descartadas para el diagnóstico de la neuropatía paraneoplásica. Pero si se presenta una neuropatía sensitiva subaguda y se confirma la presencia del anticuerpo anti-Hu, se puede afirmar sin lugar a dudas que el origen es paraneoplásico y el cáncer más probablemente asociado es el de pulmón de pequeñas células.

Hay 4 tipos de neuropatía paraneoplásica: Motoras, sensitvo-motoras, sensitivas y autonómicas.

I-Motoras ó sensitivo-motoras: Pueden ser agudas ó crónicas, progresivas ó no, desmielinizantes, axonales ó neuronales (células del asta anterior medular). Clínicamente son indistinguibles de las neuropatías no paraneoplásicas, a menos que se resuelvan luego del tratamiento del tumor y/o que se asocien con la presencia de anti-Hu. Este grupo incluye:

- A) Síndrome de Guillain-Barré: Se da más frecuentemente en pacientes con Enfermedad de Hodgkin que en población general. Esto marca su origen paraneoplásico-
- B) Neuropatía motora subaguda: Caracterizada patológicamente por desaparición de las células del asta anterior (con ó sin signos de neurona motora inferior), que afecta a pacientes con Enfermedad de Hodgkin u otros linfomas. En algunos pacientes los hallazgos no pueden ser distinguidos a los de una Esclerosis Lateral Amiotrófica, pero si se da la remisión espontánea de los síntomas se descarta esa patología.

II-Sensitivas:

Se calcula que en aproximadamente 20 % de los pacientes con este desorden puede haber un cáncer subyacente (11). Otra enfermedad que se puede asociar a esta entidad es el Síndrome de Sjögren. Esta neuropatía es de evolución rápida y severa, en la cual el paciente pierde toda la sensibilidad de las 4 extremidades. Aunque puede comenzar en cara y tronco, es común que comience distalmente en las extremidades y se extienda proximalmente. La pérdida de sensibilidad es tan importante que dificulta la actividad normal, como caminar ó simplemente coordinar movimientos con las manos. Generalmente los síntomas preceden a la detección del tumor. El cáncer de pulmón de pequeñas células es el que se

asocia con más frecuencia a este desorden; además se detectan altos títulos de anticuerpo anti-Hu (12).

En el electrodiagnóstico hay ausencia de potenciales sensitivos. La conducción nerviosa motora puede estar intacta. Los hallazgos neuropatológicos incluyen pérdida de neuronas de la raíz dorsal e infiltrados inflamatorios, principalmente compuestos de células T y anticuerpos anti-Hu sobre la superficie de las neuronas sensitivas restantes.

III-Autonómicas:

Esta neuropatía se presenta frecuentemente asociada a encefalomiелitis, con presencia de anticuerpo anti-hu. Sin embargo, algunos pacientes desarrollan una disautonomía aislada. El cáncer de pulmón de pequeñas células es el observado junto a esta neuropatía. Puede también existir una disfunción autonómica entérica, que se manifiesta como una pseudo-obstrucción intestinal; los pacientes se presentan con pérdida de peso, constipación rebelde y distensión abdominal. Puede haber también dismotilidad esofágica y gastroparesia, así como otros síntomas de disfunción autonómica como son la hipotensión arterial, retención urinaria, impotencia, xerostomía y anormalidades pupilares.

Los estudios patológicos muestran pérdida de neuronas del plexo mientérico junto con infiltrados inflamatorios.

Siempre que se encuentre una neuropatía sensitiva ó sensitivo-motora que se desarrolla en forma rápida y severa, se debe sospechar la posibilidad de que haya un tumor subyacente, aunque muchas veces no se lo detecte.

IV-Neuromiotonía, miotonía y Síndrome de la persona rígida ó Stiff- Man:

- A. Neuromiotonía, miotonía: Se caracteriza por rigidez, mioquimias, entumecimiento, sudoración profusa y dificultad en la relajación muscular. Algunas veces se asocia con neuropatías sensitivo-motoras. El estudio electrofisiológico muestra frecuencias altas y descargas de unidades motoras. La actividad muscular persiste durante el sueño, la anestesia general y el bloqueo de la unión neuromuscular. Se asocia a cáncer de pulmón y timomas (10) (40) (46). Los estudios sugieren que puede haber disturbio de los canales de potasio. Puede formar parte de la encefalomiелitis por anti-Hu.
- B. Síndrome de la persona rígida ó Stiff-Man: Se caracteriza por presentar rigidez de los músculos esqueléticos con espasmos dolorosos sobreimpuestos. Están afectados los 4 miembros. Los espasmos pueden ser severos, algunas veces causan deformidades y se acompañan de fracturas óseas. Se asocia a cáncer de pulmón de pequeñas células, cáncer de mama, timomas y Enfermedad de Hodgkin. Algunas pacientes con cáncer de mama tienen anticuerpo contra anfifisina y proteínas de las sinapsis neuronales de 128 kd. A veces el tratamiento del tumor y la inmunosupresión con corticoides pueden ser beneficiosos.

Síndromes paraneoplásicos que afectan a la unión neuromuscular:

Síndrome Miasténico de Eaton-Lambert:

1 a 3 % de los pacientes con cáncer de pulmón de pequeñas células presenta un Síndrome de Eaton-Lambert (10). Otros tumores (timomas y linfomas por ej.), sólo ocasionalmente se asocian con este desorden. En más de 2/3 de los pacientes el origen es paraneoplásico, en el 1/3 restante el mecanismo causal es desconocido (10). Se caracteriza por presentar debilidad generalizada, principalmente en las etapas avanzadas de la enfermedad, aunque a veces puede ser el primer síntoma. Clásicamente la debilidad afecta a los músculos proximales más que a los distales, es de tal intensidad que los pacientes tienen dificultad para subir escaleras, levantarse de una silla baja ó levantar objetos pesados. La mayoría de los enfermos presentan disfunción autonómica, manifestada por xerostomía, impotencia, constipación y visión borrosa. La sensibilidad está conservada, pero hay parestesias en muslos. La fatigabilidad es el síntoma característico. En el examen los pacientes parecen menos débiles que lo que sugiere sus síntomas. Hay disminución de reflejos osteotendinosos en miembros inferiores. El signo característico es el aumento de la fuerza y los reflejos que se produce luego de intentar una contracción máxima del músculo involucrado. Son comunes las alteraciones de nervios craneales (ptosis palpebral, diplopía ó disfagia), pero el compromiso es leve y en general transitorio y no debe confundirse con el observado en la Miastenia Gravis, donde es más severo.

Las anomalías electrofisiológicas son patognomónicas, incluyen una disminución del componente muscular del potencial de acción; respondiendo con decremento de la respuesta a estímulos repetitivos de 3 Hz, pero con un incremento de dicha respuesta con estímulos repetitivos de 50 Hz. Si este incremento es mayor a 100 %, la prueba es confirmatoria. El mismo aumento de respuesta se puede conseguir con contracciones musculares voluntarias máximas de 10 a 30 segundos de duración (Fig.6) El Síndrome de Eaton-Lambert ha generado muchas controversias con respecto a su tratamiento. Algunos autores señalan que los pacientes pueden mejorar con exsanguino-transfusión y sólo los Eaton-Lambert de origen no paraneoplásico tendrían alguna respuesta con tratamiento inmunosupresor con corticoides ó azatioprina. También se postula que el tratamiento del tumor subyacente puede acompañarse de disminución de los síntomas (14) (7) (42).

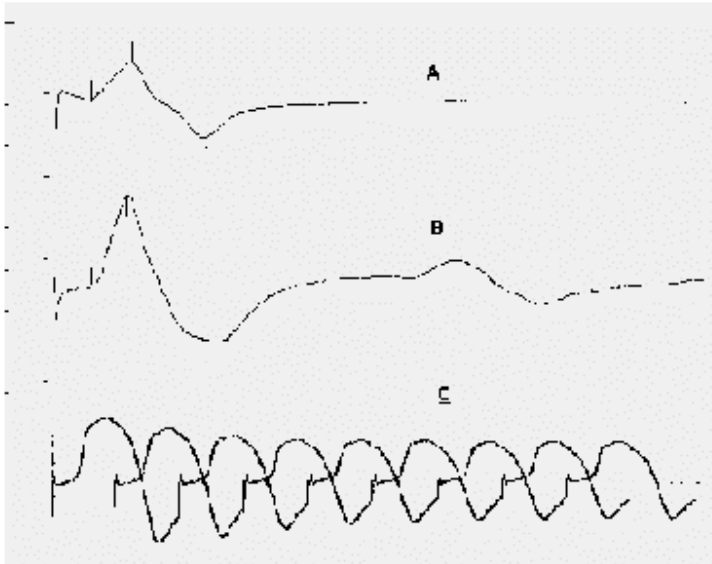


Fig. 1-**Resultados electrofisiológicos de estimulación repetitiva en enfermos con Síndrome de Eaton-Lambert:** A) Reducción del potencial motor evocado (PME) obtenido tras estímulo simple; B) Aumento de la amplitud y área del PME obtenido tras contracción máxima durante 10-30 " en resultados superiores al 100 %; C) La estimulación a bajas frecuencias va a mostrar un patrón decremental progresivo con facilitación ó incremento a altas frecuencias.

Anatomía patológica:

La anatomía patológica es variable de acuerdo al síndrome en cuestión. En algunos pacientes no pueden encontrarse lesiones, a pesar de un examen cuidadoso. Esto sucede en los pacientes con opsoclono-mioclono y Síndrome de Eaton-Lambert. En la degeneración cerebelosa se puede ver pérdida total de células de Purkinje, con indemnidad del resto del sistema nervioso ([Fig. 2 y 3](#)). En los otros desórdenes el hallazgo característico, cuando está presente, es la desaparición de neuronas junto a infiltrados inflamatorios ([fig. 4 y 5](#)).

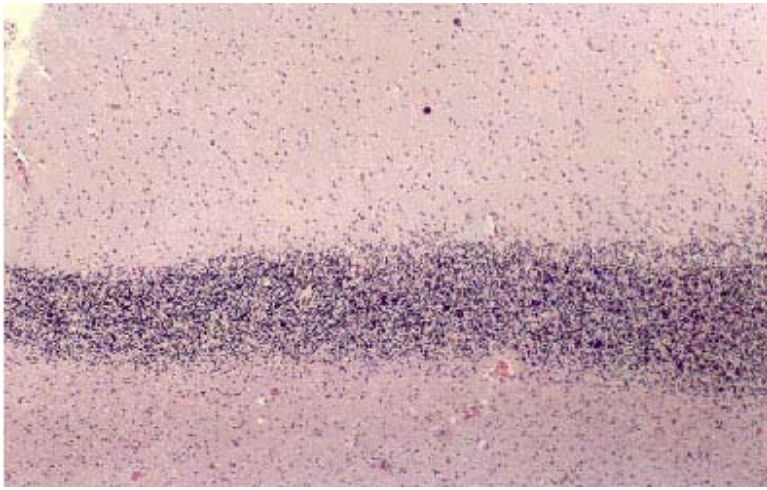


Fig 2-Degeneración cerebelosa –Ausencia total de neuronas de la capa de células de Purkinje

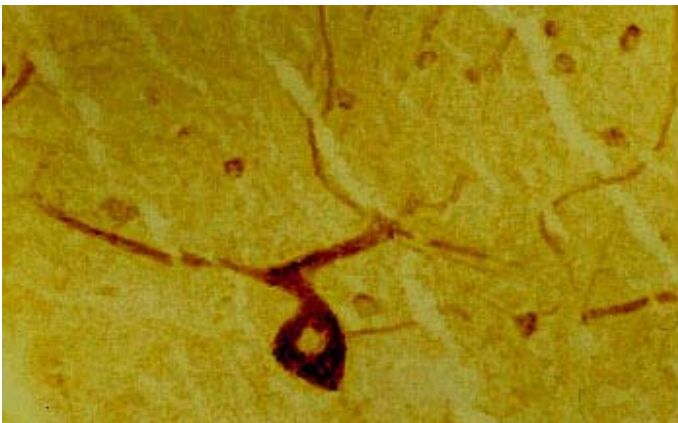


Fig. 3-Cerebelo normal incubado con suero de paciente con anticuerpos anti-Yo. Células de Purkinje presentes.

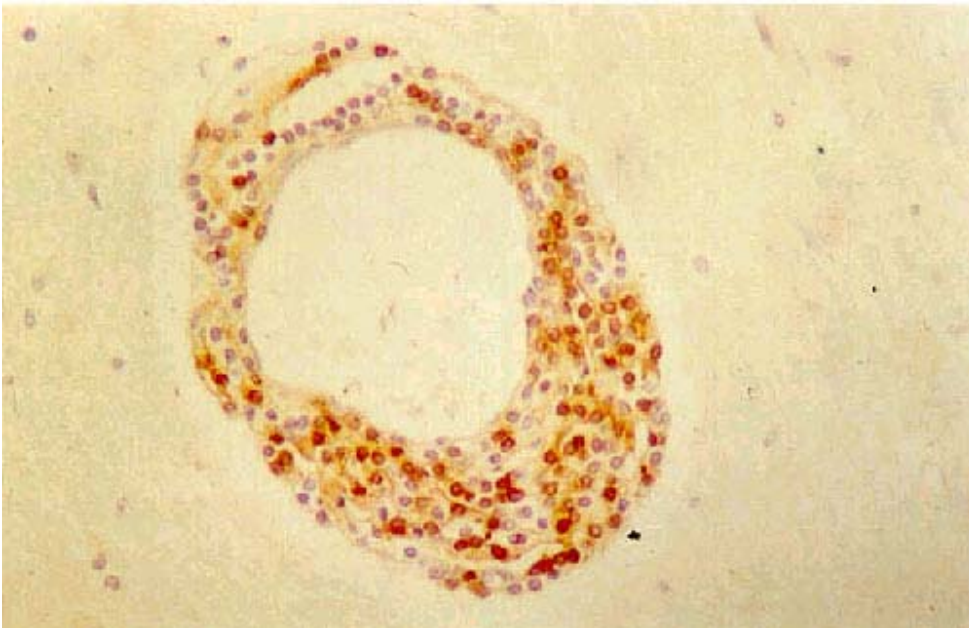


Fig. 4-Encefalomiелitis. Infiltrados inflamatorios perivasculares e intraparenquimatosos característicos. rpos anti-Yo. Células de Purkinje presentes.

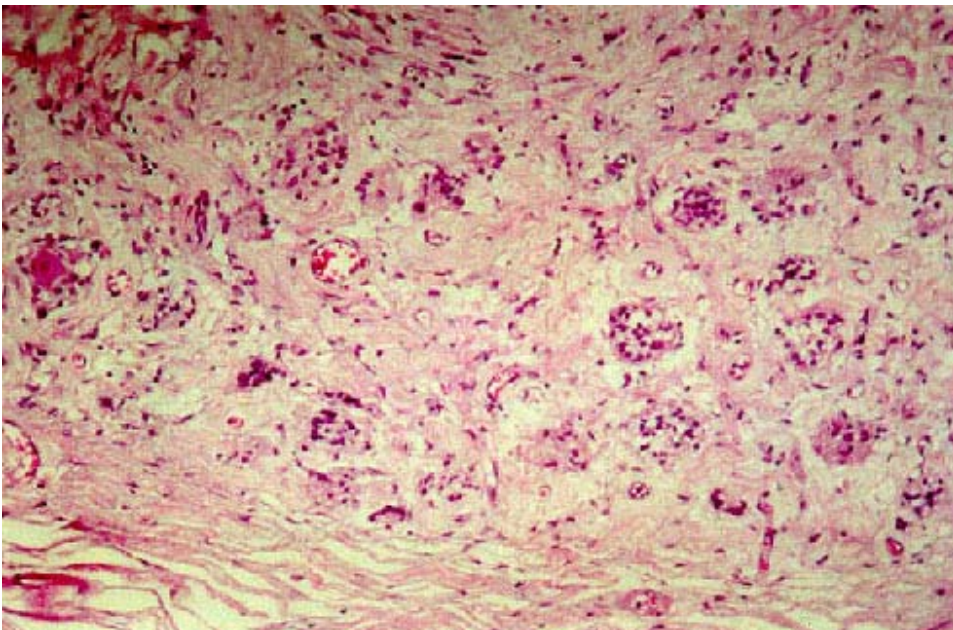


Fig. 5-Neuropatía sensitiva. Ganglio raquídeo con pérdida casi total de neuronas

Detección de anticuerpos:

Aunque no hay grandes estudios clínico- patológicos disponibles para establecer la sensibilidad y especificidad de los ensayos para establecer la presencia de un SPN asociado a anticuerpos antineuronales, está claro que la presencia de dichos anticuerpos es de alto valor diagnóstico. En algunos pacientes el tumor no se detecta a pesar de una búsqueda cuidadosa , aún poseyendo altos títulos de anticuerpos y con clínica compatible. En éstos se puede pensar en que el tumor es muy pequeño ó no detectable; también algunos autores postulan que podría tratarse de una remisión espontánea. En cualquier caso no se excluye la presencia de malignidad.

En 1994 se establecieron guías para la detección de los anticuerpos que podían ser identificados con certeza, (anti-Yo ó APCA-1; anti-Hu ó ANNA-1 y anti-Ri ó APCA-2), éstos son los que hasta el momento hacen diagnóstico de SPN sin lugar a dudas, a pesar de la ausencia de tumor. Hay también otros que han ido apareciendo que están aún en etapa de estudio, su determinación no está bien difundida (anti-Tr; anti-Ta; anti-Ma).

Por otro lado hay casos en los cuales se observan los signos y síntomas de un SPN junto a la presencia de un cáncer, con negatividad de los estudios para detectar anticuerpos; quizás no se pueda descartar que se trate de anticuerpos no dosables por los métodos disponibles actualmente [\(41\)](#).

Diagnóstico diferencial:

Debe tenerse en cuenta la presencia de otros mecanismos diferentes que pueden afectar también al sistema nervioso [\(3\)](#):

- 1) Metabólicos, nutricionales u hormonales: Producidos por falla orgánica, hormonas marcadoras de tumor (ACTH, PTH), ó por competición de sustrato a nivel de las células del sistema nervioso. Esto puede llevar a la presentación de un Síndrome de Cushing, hipercalcemia, hipoglucemia ó síndromes de déficit vitamínico.
- 2) Infecciones oportunistas; efectos colaterales del tratamiento como mielopatía por radiación ó neuropatía secundaria a quimioterapia (alcaloides de la vinca, cisplatino, taxanos).
- 3) Vasculares: Infarto embólico (séptico, tumoral), trombótico (por enfermedad vascular ó CID), hemorragia subaracnoidea, hematoma subdural, hemorragia intraparenquimatosa (por sangrado espontáneo ó por CID). .
- 4) Metástasis del sistema nervioso.



Fig. 6- Imagen tomográfica de 2 metástasis cerebrales.

Conclusiones:

Los SP son un conjunto de signos y síntomas secundarios a efectos distantes al tumor, independientes de las manifestaciones mismas de ellos y de sus metástasis. Estos efectos se asocian con varios mecanismos: secreción de ciertas hormonas, desarrollo de autoinmunidad y aún otros que permanecen desconocidos hasta el momento. En los últimos 15 años se ha avanzado en el conocimiento de los SPN, descubriéndose diversos antígenos y anticuerpos que podrían estar relacionados con el desarrollo de los signos y síntomas vistos en estos desórdenes. El resultado de las investigaciones apoya fuertemente una etiología autoinmune, se postula una reacción antígeno-anticuerpo que afectaría tanto a las células tumorales como a las de sistema nervioso central y periférico. De todas maneras aún no está bien definido el mecanismo por el cual actuarían.

La frecuencia real de estos desórdenes es difícil de precisar pero siempre es baja (1 a 7%). Lo importante a destacar es que a pesar de su baja frecuencia, su aparición por lo general precede a la detección del tumor, pudiendo así conducir a un diagnóstico en una etapa temprana y a un tratamiento con más posibilidades de éxito. Las manifestaciones pueden darse a cualquier nivel del sistema nervioso. En algunos casos de degeneración cerebelosa ó neuropatía sensitiva de evolución rápida y/o severa, quizás debería pensarse en la posibilidad de un cáncer subyacente.

Los avances realizados llevan a pensar que hay posibilidades de investigar nuevos anticuerpos. No se puede descartar las implicancias que puedan tener detecciones futuras. Aunque resta por conocer su verdadero rol, se sabe que afectan al crecimiento tumoral. Esto abre un panorama que podría contribuir al manejo y tratamiento de las neoplasias.

BIBLIOGRAFÍA

1. Anderson NE; Rosenblum MK; Graus f; Wiley RG; Posner JB. Autoantibodies in Paraneoplastic Syndromes associated with Small-cell Lung Cancer. *Neurology* 1988;38(9): 1391-8
2. Barnett M. Hypercalcemia. *Semin Oncol Nurs* 1999; 15(3):190-201
3. Bennett J; Plum F: *Cecil Textbook of Medicine, 20 Th Edition,1996; 1017-1021*
4. Casas Parera I; Fischman D; Paz L; Lehkuniec E; Muchnik S. Neuropatía paraneoplásica con anti-Hu positivo. *Medicina* 1998; 58(2):197-201
5. Chalk CH; Windebank AJ; Kimmel DW; Mc Manis PG. The distinctive clinical features of paraneoplastic sensory neuronopathy. *Can J Neurol Sci* 1992;19(3):346-51
6. Chalk CH; Lennon VA; Stevens JC; Windebank AJ. Seronegativity for type 1 antineuronal antibodies (anti-Hu) in subacute sensory neuronopathy patients without cancer. *Neurology* 1993; 43(11):2209-11
7. Clamon G; Evans W; Sheperd F; Humphrey J. Myastenic Syndrome and Small Cancer of the Lung. *Arch Intern Med* 1984; 144:999-1000
8. Cohen P; Kurzrock R. Miscellaneous genodermatoses: Beckwith-wie de Mann Syndrome, Birt-Hoog-Dube Syndrome, Familial atypical Mole Melanomas Syndrome, Hereditary tylosis, Incontinentia, Pigmenti and -Supernumerary nipples. *Dermatol Clin* 1985;13(1):211-29
9. Dalmau JO. Paraneoplastic Neurologic Syndromes: From the diagnosis of exclusion to the use of inmunological and molecular markers. *Neurol* 2000;15(3):114-126
10. Dalmau JO; Posner JB. Paraneoplastic Syndromes affecting The Nervous System. *Semin Oncol* 1997;24(3):318-28
11. Dalmau JO; PosnerJB.Paraneoplastic Syndromes. *Arch Neurol* 1999;56(4):405-8

12. Dalmau JO; Graus F; Rosenblum MK; Posner J. Anti-Hu associated Paraneoplastic Encephalomyelitis/Sensory Neuronopathy. A clinical Study of 71 patients. *Medicine (Baltimore)* 1992;71(2):59-72
13. Darnell R; Posner J. Cloning and characterization of the neuronal antigen recognized in paraneoplastic opsoclonus-mioclonus. *Neurology* 1991;41(1):363
14. Das A; Hochberg FH; Mc Nelis S. A review of therapy of paraneoplastic syndromes. *J Neurooncol* 1999;41(2):181-94
15. Delattre JY; Davila L; Vega F; Poisson M. Autoimmunity and Paraneoplastic Neurologic Syndromes. *Rev Neurol (Paris)* 1991; 147(8-9):549-56
16. Denny-Brown D. Primary Sensory Neuropathy with muscular changes associated with carcinoma: *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1948; 11:73-87
17. De Potter P. Ocular Manifestations of cancer. *Curr Opin Ophthalmol* 1998; 9(6):100-4
18. De Vita V; Hellman S; Rosenberg S, "Cancer, Principios y Práctica de Oncología- Síndromes Paraneoplásicos, 1988:1351-81
19. Dropcho EJ. Neurologic Paraneoplastic Syndromes. *J Neurol Sci* 1998;153(2):264-78
20. Fathallah-Shaykh H; Wlof S; Wong E; Posner JB; Furneaux HM. Cloning of Aleucine-Ziper protein recognized by sera of patients with antibody-associated paraneoplastic cerebellar degeneration. *Proc Natl Acad Sci USA* 1991;88(8):3451-4
21. Ferlito A; Rinaldo A: Paraneoplastic Syndromes in patients with Laryngeal and Hypopharyngeal cancers. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2000;109(1):109-17
22. Furneaux H; Rosenblum M; Dalmau J; et al. Selective expression of Purkinje-cell antigens in tumor tissue from patients with paraneoplastic cerebellar degeneration. *N Engl J Med* 1990;322:1844-51
23. Furneaux H; Reich L; Posner J. Autoantibody synthesis in the Central Nervous System of patients with paraneoplastic syndromes. *Neurology* 1990; 40:1085-91
24. Giometto B; Taraloto B; Graus F. Autoimmunity in Paraneoplastic Neurological Syndromes. *Brain Pathol* 1999; 9(2):261-73

25. Graus F; Cordon-Cardo C; Posner JB. Neuronal Antinuclear Antibody in Sensory Neuronopathy from Lung Cancer. *Neurology* 1985;35(4):538-43
26. Graus F; Elkon KB; Cordon-Cardo; Posner JB. Sensory Neuronopathy and small Cell Lung Cancer, Antineural Antibody that also reacts with the tumor. *A M J Med* 1986;80(1):45-52
27. Graus F; Rene R, Clinical and Pathol advances on Central Nervous system Paraneoplastic Syndromes. *Rev Neurol(Paris)* 1992; 148(6-7):496-501
28. Greenberg HS. Paraneoplastic cerebellar degeneration. A clinical and TC study. *J Neurooncol* 1984;2(4):377-82
29. Greenle JE; Brashear HR. Antibodies to cerebellar purkinje cells in patients with paraneoplastic cerebellar degeneration and ovarian carcinoma. *Ann Neurol* 1983; 14(6):609-13
30. Greenle JE; Sun M. Immunofluorescent Labeling of non Human cerebellar tissue with sera from patients with systemic cancer and paraneoplastic cerebellar degeneration. *Acta Neuropathol* 1985;67(3-4):226-9
31. Gultekin SH; Rosemfeld MR; Voliz R; Eichen J; Posner JB; Dalmau J, Paraneoplastic Limbic Encephalitis: Neurological Symptoms. Immunological findings and tumor association in 50 patients. *Brain* 2000;123(Pt7):1481-94
32. Guy J; Aptsiauri N. Treatment of Paraneoplastic visual loss with intravenous immunoglobulin: Report of 3 cases. *Arch Ophthalmol* 1999; 117(4):471-7
33. Hattori A; Umegae Y; Katakis S; Nakajima T. Small Cell Carcinoma of the Lung with Leser-Trelat sign. *Arch Dermatol* 1982; 118:1017-18
34. Honnorat J; Rogemond V; Antoine JC. Mechanisms of Paraneoplastic Neurological Syndromes. *Rev Med Interne* 1999;20(8):670-80
35. Jacobsen F; Abildtrup N; Laursen S; et al. Acrokeratosis Paraneoplastica (Bazex Syndrome). *Arch Dermatol* 1984;120:502-504
36. Jaechle KA; Graus F; Hoghton A; Cordon-Cardo C; Nielsen SL; Posner JB. Autoimmune response of patients with Paraneoplastic degeneration to a Purkinje cell cytoplasmic protein antigen. *Ann Neurol* 1985;18(5):592-600
37. Kearsley JH; Jhonson P; Halmagyig M. Paraneoplastic cerebellar degeneration disease. Remission with excision of the primary tumor. *Arch Neurol* 1985;42(12):1208-10

38. Liblau R; Benyahia B; Delattre JY. The Pathophysiology of Paraneoplastic Syndromes. *Ann Med Interne(Paris)*1998;149(8):512-20
39. Luiz JE; Lee AG; Keltner JL; Thirkill CE; Lai EC. Paraneoplastic Optic Neuronopathy and Autoantibody production in Small-Cell Carcinoma of the Lung. *J Neuroophthalmol* 1998;18(3):178-81
40. Marchioli CC; Graziano SL. Paraneoplastic Syndromes associated with small Cell Lung cancer. *Chest Surg Clin Nam* 1997;7(1):65-80
41. Moll J; Antoine JC; Brashear H; 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. October 22-23 1994, in Rotterdam. The Netherlands. *Neurology* 1995;45:1937-1941
42. Newson-Davis J; Murray N. Plasma exchange and immunosuppressive drug. Treatment in the Lambert-Eaton Myasthenic Syndrome. *Neurology* 1984;34:480-5
43. Poole S; Fenske N. Cutaneous markers of internal malignancy I. Malignant involvement of the skin and the genodermatoses. *J Am Acad Dermatol* 1993;28(1):1-13
44. Poole S; Fenske N. Cutaneous markers of internal malignancy II. Paraneoplastic dermatoses and environmental carcinogens. *J Am Acad Dermatol* 1993; 28(2Pt1):147-64
45. Posner JB. Pathogenesis of Central System Paraneoplastic Syndromes. *Rev Neurol(Paris)* 1992; 148:6-7,502-512
46. Posner JB; Dalmau JO. Paraneoplastic syndromes of the Nervous System. *Clin Chem Lab Med* 2000; 38(2):117-22
47. Prandoni P; Lensing A; Buller H; et al. Deep-vein thrombosis and the incidence of subsequent symptomatic cancer. *N Engl J Med* 1992; 327:1128-33
48. Rees J. Paraneoplastic Syndromes. *Curr Opin Neurol* 1998;11(6):633-7
49. Sakai K; Mitchell DJ; Tsukamoto T; Steinman L. Isolation of a complementary DNA clone encoding an auto antigen recognized by an anti-neuronal cell antibody from the patient with paraneoplastic cerebellar degeneration. *Ann Neurol* 1991;30(5):738

50. Scaravilli F; An SF; Groves M; Thom M. The Neuropathology of Paraneoplastic Syndromes. *Brain Pathol* 1999;9(2):251-60
51. Sherer Y; Shoenfeld Y. A malignancy work up in patients with cancer-associated (Paraneoplastic). Autoimmune disease: Pemphigus and Myasthenic Syndromes as cases in point. *Oncol Rep* 1999;6(3):665-8
52. Sigurgeirsson B; Lindelof B; Edhag O; Allander E. Risk of cancer in patients with Dermatomyositis or Polymyositis. *N Engl J Med* 1992;326:363-7
53. Sivestris N; Cheta G; Sasso N; Lucarelli A; Berardi T. Mucocutaneous Paraneoplastic Syndromes (MCSP). A Clinical Pathologic Review. *J Exp Clin Cancer Res* 1998;17(4):453-64
54. Szabo A; Dalmau J; Manley G; Rosemfeld M; Wong E; Henson J; Posner JB; Furneaux H. Hu D, a paraneoplastic encephalomyelitis antigen, contains RNA-binding domains and homologous to Elav and Sex-Letal . *Cell* 1991;67(2)325-33
55. Wilkinson PC; Zeromski J. Immunofluorescent detection of antibodies against neurons in sensory carcinomatous neuropathy. *Brain* 1965;88:529-38