



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA**

**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

**INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN "SALVADOR ZUBIRÁN"**

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS, RADIOLÓGICAS, NEUROFISIOLÓGICAS Y SEROLÓGICAS  
DE LOS PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE SÍNDROME PARANEOPLÁSICO  
NEUROLÓGICO EN EL INSTITUTO NACIONAL DE NUTRICIÓN SALVADOR ZUBIRÁN  
(2006-2016)**

**TESIS**

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN:**

**NEUROLOGÍA CLÍNICA**

**PRESENTA:**

**DRA. YTEL JAZMÍN GARCILAZO REYES**

**DIRECTOR DE TESIS:**

**DR. ERWIN CHIQUETE ANAYA**



**México D.F.**

**AGOSTO DE 2016**



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

## **Universidad Nacional Autónoma de México**

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán"

---

### **DR. FELIPE VEGA BOADA**

Profesor Titular del curso de Neurología Clínica  
Departamento de Neurología y Psiquiatría  
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán"

---

### **DR. CARLOS CANTÚ BRITO**

Jefe del Departamento de Neurología Clínica  
Departamento de Neurología y Psiquiatría  
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán"

---

### **DR. SERGIO PONCE DE LEÓN**

Director de Enseñanza  
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán"

---

### **DR. ERWIN CHIQUETE ANAYA**

Asesor de tesis  
Medicina Interna / Neurología  
Neurología Vascul ar / Maestro en ciencias .  
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán"

---

### **DRA. YTEL GARCILAZO REYES**

Residente de tercer año de neurología  
Medicina Interna  
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán"

# AUTORES

---

**DRA. YTEL JAZMÍN GARCILAZO REYES**

Residente de Neurología  
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán

**DR. LUIS DÁVILA MALDONADO**

Neurología/Neuro-oncología  
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán

**DR. FELIPE VEGA BOADA**

Neurología/Neuro-oncología  
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán

**DR. CARLOS NUÑEZ ÁLVAREZ**

Ciencias Biomédicas/ laboratorio de inmunología humoral y Molecular  
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán

## DEDICATORIA

---

*A MI FAMILIA Y A MI ESPOSO, POR SU AMOR , COMPRENSIÓN Y APOYO.*

*A MIS MAESTROS, POR SU TIEMPO, PACIENCIA Y ENSEÑANZAS.*

# ÍNDICE

---

<b>1. Marco teórico</b>	
a) Introducción.....	6
b) Prevalencia e incidencia .....	6
c) Patogénesis.....	7
d) Clasificación .....	9
e) Diagnóstico.....	13
f) Pronóstico y Tratamiento .....	26
<b>2. Planteamiento del problema.....</b>	<b>28</b>
<b>3. Justificación .....</b>	<b>29</b>
<b>4. Trascendencia.....</b>	<b>30</b>
<b>5. Objetivos.....</b>	<b>31</b>
<b>6. Material y Métodos.....</b>	<b>32</b>
a) Diseño	
a. Definiciones operativas	
b) Criterios de inclusión	
c) Criterios de exclusión	
d) Criterios de eliminación	
<b>7. Estadísticas y Variables.....</b>	<b>40</b>
a. Análisis estadístico	
<b>8. Resultados.....</b>	<b>41</b>
<b>9. Discusión de Resultados.....</b>	<b>57</b>
<b>10. Conclusiones .....</b>	<b>59</b>
<b>11. Referencias .....</b>	<b>60</b>

# MARCO TEÓRICO

---

## **Introducción**

El término síndrome paraneoplásico se refiere al conjunto de síntomas y signos resultantes de un daño a órganos o tejidos que están remotos al sitio de una neoplasia maligna o de sus metástasis. Los síndromes paraneoplásicos pueden afectar la mayoría de los órganos y tejidos<sup>1</sup>. El caso de los síndromes paraneoplásicos neurológicos (SxPN) incluye un extenso grupo de condiciones clínicas que afectan cualquier parte del sistema nervioso tanto central como periférico por mecanismos primariamente inmuno-mediados<sup>2</sup>. Cualquier parte del sistema nervioso, desde la neocorteza hasta la unión neuromuscular, el músculo y el sistema nervioso autónomo puede estar involucrado<sup>3</sup>.

Reconocer un síndrome paraneoplásico constituye un reto diagnóstico, sin embargo una detección temprana puede llevar a una pronta detección de una neoplasia oculta.

## **Prevalencia e incidencia**

Desde el siglo pasado, el cáncer era considerado una enfermedad común que paulatinamente se convirtió en un problema importante de salud pública a nivel mundial<sup>4</sup>. En México, desde 1999 se reportaban 53.6 muertes por cada 100 mil habitantes, para el 2001 el cáncer ya estaba colocado como la segunda causa de muerte y constituía el 11.8% de todas las defunciones y de acuerdo al Instituto Nacional de Estadística y Geografía (INEGI) para el 2007 el cáncer continuaba ocupando el segundo lugar como causa de muerte en el país<sup>5</sup>.

Según datos de GLOBOCAN de 2012, se presentaron en el mundo 14.1 millones de casos nuevos de cáncer y en México se registraron 102,657 tumores malignos que corresponden a 101.6 casos por 100,000 habitantes<sup>6</sup>. De forma global los síndromes paraneoplásicos se presentan en .01 a 3% de los

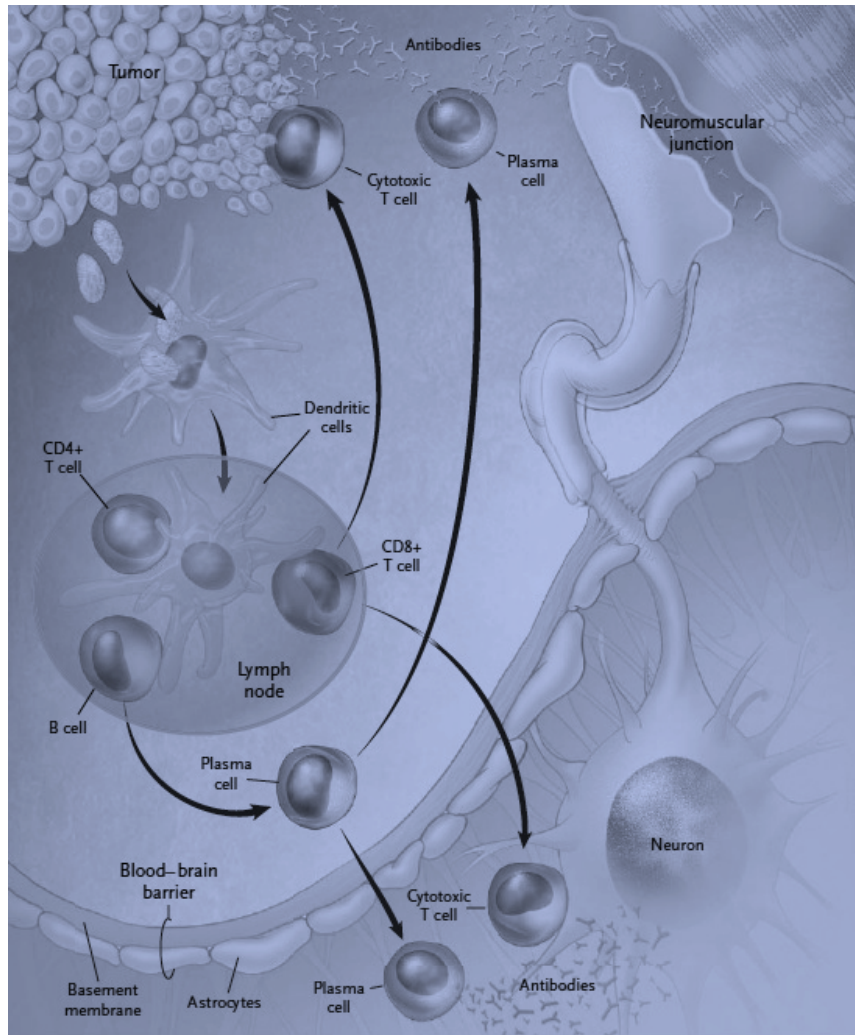
pacientes con cáncer. La mayoría de los síndromes neurológicos representan el .01% de los casos. Sin embargo el síndrome de Lambert–Eaton afecta el 3% de los pacientes con carcinoma pulmonar de células pequeñas<sup>7</sup>, 15% de los pacientes con timoma tienen miastenia<sup>8</sup> y la neuropatía periférica afecta al 50% con síndrome de POEMS (polineuropatía, organomegalia, endocrinopatía, mieloma, cambios en la piel )<sup>9</sup> .Para tumores sólidos la incidencia es menor al 1%<sup>10</sup>.

En el 60% de los pacientes el síndrome paraneoplásico precede al tumor. En el 40% los síntomas se desarrollan después del diagnóstico del tumor o en una recurrencia del tumor. En al menos 40% de los pacientes no se encuentra ningún anticuerpo y en algunos pacientes se puede diagnosticar el anticuerpo en pacientes con cáncer sin síndrome paraneoplásico<sup>11</sup>.

### **Patogénesis**

Actualmente se piensa que la mayoría o prácticamente todos los SxNP son inmunomediados. El mecanismo se basa en la expresión de un antígeno por el tumor que normalmente se expresaría solo en el Sistema nervioso. El antígeno del tumor es idéntico al antígeno neuronal y por causas desconocidas el sistema inmune lo identifica como extraño y monta un ataque inmunológico. El ataque inmunológico controla el crecimiento del cáncer y puede en algunos casos obliterarlo. Sin embargo los anticuerpos y las células citotóxicas T que son específicas para el antígeno tumoral no son suficientes para causar la enfermedad neurológica a menos que crucen la BHE y reaccionen con neuronas que expresan el antígeno onconeuronal<sup>1</sup>.





**Figura 1:** Fisiopatología de los síndromes paraneoplásicos, en donde se esquematiza la expresión de un antígeno por un tumor fuera del SNC y la activación inmune con producción de anticuerpos reactivos al tumor y al sistema nervioso. (Tomado de N Eng J Med 2003; 16: 1543-54)

Las células T juegan un rol importante en la patogénesis de estos síndromes<sup>12</sup>. Es incierto saber si estas células T son efectivas contra el tumor<sup>13</sup>. En general, los desórdenes paraneoplásicos clásicos representan inmunidad mediada por células T en respuesta a **proteínas intracelulares o nucleares** expresadas en el SNC y algunas veces en el SNP. Para los desórdenes paraneoplásicos del sistema nervioso periférico y músculo la evidencia de mecanismos inmunomediados es también abundante pero los antígenos blanco

están menos definidos que en los desórdenes paraneoplásicos del SNC. Y por tanto la evidencia de estos mecanismos inmunomediados recae en la detección de infiltrados inflamatorios compuestos de células T. Con algunas excepciones (anti Hu o anti-CV2/CRMP5) no existen anticuerpos marcadores para las respuestas de células T<sup>14</sup>

En el escenario de las patologías relacionadas a proteínas sinápticas intracelulares, como el caso de GAD 65 (Glutamic acid decarboxylase 65) se sabe que produce GABA en respuesta a actividad sináptica. Interesante mencionar que algunos investigadores han propuesto que los anticuerpos son solo un marcador de respuesta inmune a células CD8.

En resumen, el patrón específico de daño neuronal ocurre como efecto secundario de la interacción entre la neoplasia y la respuesta inmune del hospedero<sup>3</sup>. La expresión aberrante de antígenos por el tumor, que son comunes al SNC pueden iniciar la respuesta inmune. Si la respuesta inmune se inicia y cruza la BHE puede actuar contra tejido nervioso expresando los antígenos<sup>15</sup>.

### **Clasificación**

Una distinción útil y quizás la más ampliamente conocida es la clasificación entre síndromes clínicos clásicos y no clásicos. Entre los clásicos destacan la encefalomiелitis, encefalitis límbica, degeneración subaguda cerebelosa, opsoclonus-mioclonus, neuronopatía subaguda sensitiva, pseudo-obstrucción intestinal, síndrome de Lambert-Eaton y dermatomiositis. Estos últimos se han asociado más frecuentemente a tumores aun en ausencia de anticuerpos antineuronales<sup>11</sup>. Entre los no clásicos encontramos la encefalitis de tallo, síndrome de persona rígida, mielopatía necrotizante, enfermedad de motoneurona, neuropatía sensitivo-motora aguda, neuropatía sensitivo-motora subaguda y crónica, neuropatía asociada a discrasias sanguíneas, neuropatía autonómica pura, neuromiotonía adquirida, vasculitis de nervio o músculo,

miastenia gravis, polimiositis, miopatía aguda necrotizante y neuritis óptica.

Localización	Clásicos	No clásicos
<b>SNC</b>	Encefalomiелitis	Encefalitis de tallo
	Encefalitis límbica	Síndrome de persona rígida.
	Degeneración cerebelosa subaguda	Mielopatía necrotizante
	Opsoclonus-mioclonus	Enfermedad de motoneurona
<b>Nervio periférico y ganglio de la raíz dorsal</b>	Neuronopatía sensitiva subaguda	Neuropatía aguda sensitivo motora (Guillain Barre, plexitis)
	Paresia gastrointestinal	Neuropatía sensitivo-motora subaguda y crónica
	Pseudo-obstrucción	Neuropatía de discrasia de células plasmáticas y linfoma
		Neuropatía autonómica pura
		Neuromiotonía adquirida
		Vasculitis del nervio o músculo
<b>Unión neuromuscular</b>	Lambert-Eaton	Miastenia Gravis
<b>Músculo</b>	Dermatomiositis	Polimiositis
		Miopatía aguda necrotizante
<b>Ojo y retina</b>	Retinopatía asociada a cáncer	Neuritis óptica

**Tabla 1:** clasificación de síndromes paraneoplásicos en clásicos y no clásicos (Tomado de Continuum 2015 Apr;21, Neuro-oncology:452-75).

Recientemente y por su utilidad en respuesta a tratamiento se ha propuesto la clasificación en cuatro grupos de acuerdo al tipo de anticuerpo:

1. Desórdenes neuromusculares paraneoplásicos o del sistema nervioso periférico
2. Desórdenes clásicos paraneoplásicos o del sistema nervioso central
3. Autoanticuerpos a proteínas sinápticas intracelulares
4. Autoanticuerpos contra los epítopes de sinapsis y de proteínas de membrana

- 1. Desórdenes Neuro-musculares paraneoplásicos o del sistema nervioso periférico:** Están encabezados por miastenia gravis (MG) y por lo tanto generalmente involucran autoanticuerpos a la unión neuromuscular o a las proteínas de membrana del nervio periférico que tiene efectos directos fisiopatológicos. Estos desórdenes responden muy bien a inmunoterapia.
- 2. Desórdenes clásicos paraneoplásicos o del sistema nervioso central :** encabezando la lista al anti-Hu, involucran procesos mediados por células T cuyo objetivo son neuronas del SNC o SNP. La asociación con cáncer es fuerte y el pronóstico es más pobre
- 3. Autoanticuerpos a proteínas sinápticas intracelulares:** Tales como 65 ácido-glutámico descarboxilasa (GAD65) y amfifisina; se han asociado síndrome de persona rígida y otros desórdenes de SNC. Es controversial si estos anticuerpos están directamente asociados como patogénicos o es una respuesta mediada por células T o ambos.
- 4. Autoanticuerpos contra los epítopes de sinapsis y de proteínas de membrana:** Tienen asociación variable con tumores y tienen a mejorar con inmunoterapia y el más representativo es el receptor N-metil-D-aspartato (NMDA)<sup>16</sup>.

<b>Grupo</b>	<b>Autoanticuerpos contra</b>	<b>Ejemplo</b>	<b>Respuesta a inmunoterapia y pronóstico</b>
<b>Desórdenes neuro-musculares paraneoplásicos o del sistema nervioso periférico</b>	Proteínas de la Unión neuromuscular  Proteínas de membrana Nervio periférico	Anticuerpo contra el receptor de Acetilcolina	Buena / mejor pronóstico
<b>Desórdenes clásicos paraneoplásicos o del sistema nervioso central</b>	Proteínas intracelulares y nucleares de neuronas del SNC y SNP. * mediado por células T	Anti-Hu	Mala / alta asociación a cáncer y peor pronóstico
<b>Autoanticuerpos a proteínas sinápticas intracelulares</b>	Proteínas sinápticas intracelulares	GAD- 65 Amfifisina	*
<b>Anticuerpos contra lo epítopes de sinapsis y de proteínas de membrana</b>	<b>Epítopes de sinapsis y de proteínas de membrana</b>	NMDA	Buena /asociación a tumor variable

**Tabla 2:** Clasificación por grupos de acuerdo a tipo de auto-anticuerpo.

Los anticuerpos positivos tienen varios significados, uno de ellos es la patogenicidad directa, siendo el ejemplo clásico miastenia gravis. Los anticuerpos también pueden ser marcadores de un proceso inmune específico pero no directamente patogénico, el ejemplo clásico son los onco-neuronales que están involucrados en respuesta celular mediada y eligen como blanco a proteínas intracelulares específicas y no pueden acceder a los antígenos. Pueden aparecer en respuesta a un tumor pero no indicar un proceso autoinmune y finalmente pueden indicar predisposición general a autoinmunidad pero no estar directamente relacionados a la enfermedad<sup>16</sup>.

## **Diagnóstico**

El abordaje clínico más comúnmente utilizado implica inicialmente reconocer el síndrome clínico, asociarlo con la presencia de anticuerpos bien caracterizados o no y la presencia o ausencia de cáncer.

Los anticuerpos bien caracterizados incluyen: anti-Hu, anti-Yo, anti CV2/CRMP5, Anti Ri, anti-Ma2, amfifisina. Los anticuerpos parcialmente caracterizados incluyen TR, Zic 4, PCA2, y ANNA3. Es importante a su vez reconocer que estos anticuerpos se han asociado a ciertos síndromes neurológicos y estos síndromes a ciertos tipos de cáncer con mayor frecuencia.

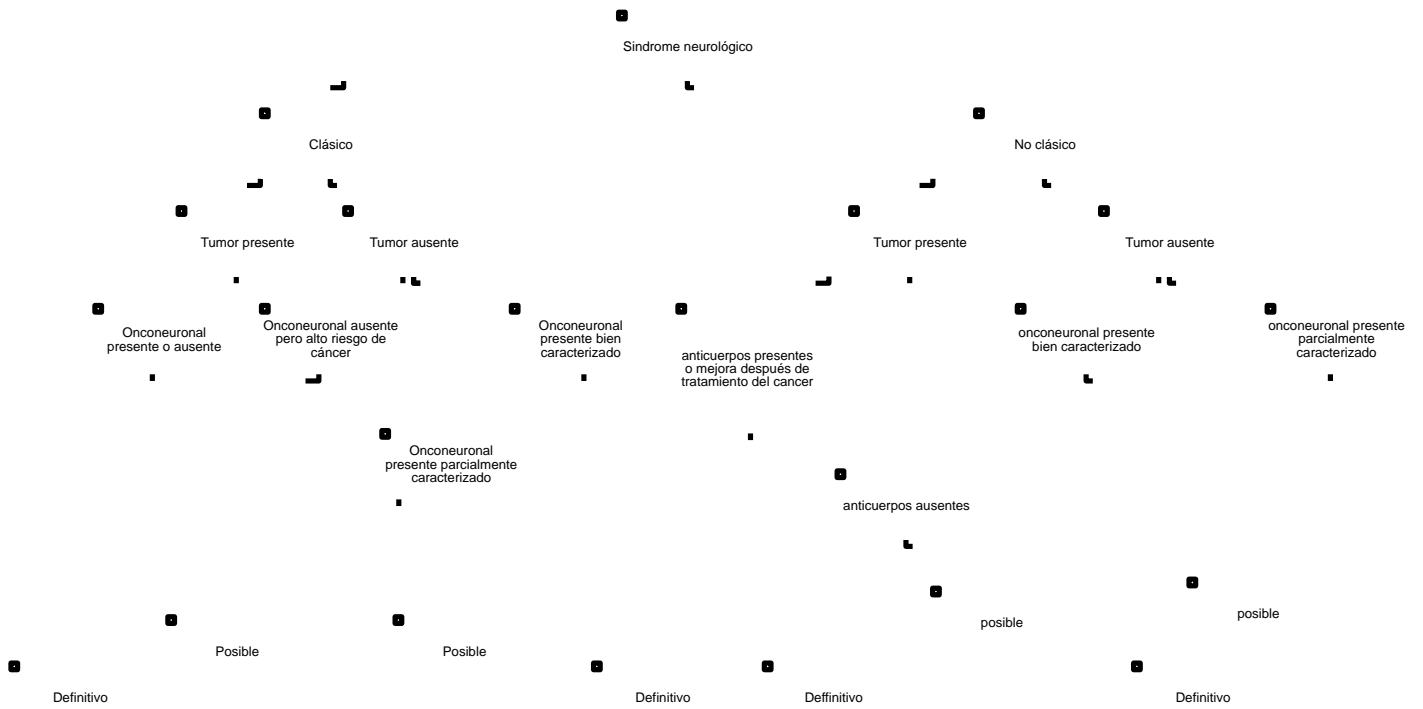
<b>Anticuerpos bien caracterizados</b>				
<b>Anticuerpo</b>	<b>Síndrome frecuentemente asociado</b>	<b>neuroológico</b>	<b>Tumores asociados</b>	<b>frecuentemente</b>
<b>Hu (ANNA 1)</b>	Encefalomiелitis paraneoplásica, sensitiva-motora	neuropatía	Carcinoma de células pequeñas	pulmonar de
<b>Yo (PCA1)</b>	Degeneración paraneoplásica	cerebelosa	Ovario Mama	
<b>CV2 /CRMP5</b>	Diversas		Carcinoma de células pequeñas	pulmonar de
<b>Ma2</b>	Encefalomiелitis Encefalitis de tallo		Timoma Pulmonar Testicular	
<b>Amfifisina</b>	Síndrome de persona rígida Encefalomiелitis		Mama Carcinoma de células pequeñas	pulmonar de

**Tabla 3:** Anticuerpos bien caracterizados (Tomado de Continuum 2015 Abr;21, Neuro-oncology:452-75).

<b>Anticuerpos parcialmente caracterizados</b>					
<b>Anticuerpo</b>	Síndrome frecuentemente	neuroológico asociado	Tumores asociados	frecuentemente	
<b>Tr</b>	Degeneración paraneoplásica	cerebelosa	Hodgkin		
<b>Zic4</b>	Degeneración paraneoplásica	cerebelosa	Carcinoma de células pequeñas	pulmonar	de
<b>PCA2</b>	Diversas		Carcinoma de células pequeñas	pulmonar	de
<b>ANNA3</b>	Diversas		Carcinoma de células pequeñas	pulmonar	de

**Tabla 4:** Anticuerpos parcialmente caracterizados (Tomado de Continuum 2015 Abr;21, Neuro-oncology:452-75).

Una vez identificado si el síndrome clínico es clásico o no, se debe determinar si hay tumor o no y la presencia o ausencia de anticuerpos para poder diagnosticarlo como definitivo o posible.



**Figura 2:** Flujograma para el diagnóstico de acuerdo a evidencia del síndrome neurológico. (Tomado de Neurol Neurosurg Psychiatry 2004;75:1135–1140)

**Síndrome paraneoplásico definitivo**

- 1: Síndrome clásico y cáncer
- 2: Síndrome no clásico que mejora o resuelve después del tratamiento del cáncer
- 3: Síndrome no clásico con anticuerpos paraneoplásicos (bien caracterizados o no) y cáncer
- 4: Síndrome neurológico (clásico o no) con anticuerpos bien caracterizados y sin cáncer detectado

**Síndrome paraneoplásico posible**

- 1: Síndrome clásico, no anticuerpos y no cáncer, pero alto riesgo de desarrollar tumor
- 2: Síndrome neurológico (clásico o no) con anticuerpos paraneoplásicos parcialmente caracterizados y sin cáncer
- 3: Síndrome no clásico con cáncer pero sin anticuerpos

**Tabla 5:** Criterios diagnósticos para síndrome paraneoplásico definitivo y posible (Tomado de Continuum 2015 Apr;21, Neuro-oncology:452-75).



Actualmente con la clasificación propuesta en cuatro grupos, se pretende solicitar los anticuerpos dirigidos y estudios paraclínicos dirigidos al tumor del que más sospecha se tenga. El solicitar los anticuerpos permite una evidencia para apoyar el diagnóstico y para determinar el tratamiento.

1- **Desórdenes paraneoplásicos neuromusculares:** incluyen ganglio, nervio, músculo y placa neuromuscular.

- El antígeno de los pacientes con **miastenia gravis** es por lo general el receptor de acetil colina o tirosina kinasa músculo específica (MuSK). El timoma está presente en 15% de los pacientes con MG con anticuerpos positivos y un 40% de los pacientes con timoma tienen MG<sup>17</sup>.
- En el **síndrome miasteniforme de Lambert Eaton** el 85% tienen anticuerpos contra el antígeno voltaje dependiente de calcio y 50% tienen tumores de pulmón de células pequeñas <sup>18</sup>. Es importante tener en cuenta los factores de riesgo para este síndrome, el género masculino, tabaquismo, edad avanzada y pérdida de peso y ausencia de enfermedad autoinmune<sup>19</sup>.
- En la **neuropatía autonómica autoinmune** el antígeno es el receptor gangliónico de acetilcolina y 10% se asocia a timoma<sup>20</sup>.
- Respecto a las **miopatías inflamatorias** las asociadas a síndrome paraneoplásico son la dermatomiositis, polimiositis, miopatía necrotizante y síndrome de sobreposición. Es importante mencionar que no suelen tener los anti-Jo positivos pero que un 29% de los pacientes con dermatomiositis tiene malignidad hematológica, mama, vejiga o pulmón<sup>21</sup>. En población mexicana se estudiaron las miopatías inflamatorias y su asociación con cáncer encontrándose asociación en 9.3% de los casos. Las neoplasias asociadas fueron cáncer cérvico-uterino, primario desconocido, endometrio, glándula salival, ovario, vías urinarias y apéndice<sup>22</sup>.
- Las **neuropatías asociadas a paraproteinemias** son clínicamente y electrofisiológicamente similares a la CIDP (Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy) y son paraneoplásicas cuando la

paraproteína se asocia a mieloma múltiple, plasmocitoma solitario, leucemia crónica linfocítica o linfoma. El rol del VEGF (vascular endothelial growth factor) es posible como etiología pero aun no es claro<sup>16</sup>. Son múltiples los anticuerpos asociados, sin ser uno en particular el mayormente asociado. Entre ellos se incluyen el anti-Hu, anti-Ma2, CV2/CMP5, anti-Ri, canales de calcio, Trk, anti-Yo y canales de potasio. Las neuropatías no asociadas a paraproteinemias se asocian a cáncer de mama, vejiga, próstata, gástrico, adenocarcinoma<sup>19</sup>.

- La **neuromiotonía adquirida** o síndrome de Isaacs es un desorden del nervio periférico en el que la base autoinmune no está bien comprendida. Algunos pacientes tienen anticuerpos contra canales de potasio dependientes de voltaje y Caspr2 (contactin associated proteinlike 2)<sup>16</sup>.

## 2- Desórdenes paraneoplásicos clásicos

De acuerdo a la clasificación clínica propuesta originalmente, los desórdenes paraneoplásicos clásicos se dividían en los que involucraban al SNC o al SNP. En la nueva clasificación, a los clásicos, se les agrupa particularmente por el tipo de anticuerpo detectado. Como se mencionó previamente, los desórdenes paraneoplásicos clásicos representan inmunidad mediada por células T en respuesta a **proteínas intracelulares o nucleares** expresadas en el SNC y algunas veces en el SNP.

En asociación a cuadro clínico los más representativos del SNC son la encefalomiелitis, la encefalitis límbica, degeneración cerebelosa subaguda, síndrome de persona rígida, encefalomiелitis progresiva con rigidez y mioclonus<sup>16</sup>.

- La **encefalomiелitis paraneoplásica** causa alteración en el estado de alerta, cambios conductuales, problemas de memoria, neuropatías craneales, vértigo, ataxia y mielopatía. El inicio de los síntomas es subagudo, puede coexistir con ganglionopatía de raíz dorsal y el anticuerpo más comúnmente asociado a este fenotipo es el ANNA.a (anti-Hu). Más del 80% de los pacientes tiene tumor particularmente carcinoma pulmonar de

células pequeñas<sup>16</sup>.

- La **encefalitis límbica** causa manifestaciones psiquiátricas subagudas y alteración en la memoria. Son frecuentes las crisis del lóbulo temporal, los estudios de neuroimagen suelen mostrar hiperintensidad en T2 en los temporales. Importante mencionar que existen diferentes respuestas inmunes asociadas a este fenómeno y por ende respuesta diferente a tratamiento. Se incluyen anticuerpos contra antígenos intracelulares (anti Ma2, ANNA-3, ANNA-1) o bien antígenos de membrana. El anti-N-metil-D aspartato (NMDA) se asocia a teratoma ovárico, el receptor AMPA a cáncer de pulmón, mama y timo, en el caso de receptor GABA-B la mitad de los casos asociados a tumor de células pequeñas pulmonares y GABA-A linfoma Hodgkin<sup>16</sup>. El diagnóstico diferencial incluye encefalitis límbica no paraneoplásica, encefalitis herpética, demencia, encefalopatía de Hashimoto, Lupus eritematoso sistémico, Síndrome de Sjögren, vasculopatía autoinmune del SNC, asociada a anticuerpos NMDA, encefalopatía tóxica metabólica<sup>23</sup>.
- La **degeneración paraneoplásica cerebelosa** usualmente se presenta con disfunción cerebelosa progresiva, los pacientes experimentan disartria, vértigo, inestabilidad postural, diplopía, nistagmo y/o disartria generalmente hipofónica. La resonancia es usualmente normal, aunque algunos pacientes tienen reforzamiento o algunas otras anormalidades de señal cerca del cerebelo y a largo plazo se suele apreciar atrofia cerebelar. Debido a que otras causas de afección cerebelosa subaguda sin causa evidente son relativamente raras, buscar una causa paraneoplásica o autoinmune es altamente sugerido<sup>16</sup>. Al inicio de la enfermedad hay pleocitosis y discreta hiperproteinorraquia con IgG elevada y en fases tardías el LCR se vuelve acelular<sup>23</sup>.

Cuando la forma de agruparlos es por el anticuerpo dirigido a proteínas intracelulares o nucleares entonces tendríamos un Anti-Hu, anti-Ri, Anti-Ma, Anti-Yo, anti-PCA2 y anti CRMP5.

Los anticuerpos antineuronales se unen a antígenos de las células de Purkinje y otras neuronas. Los antígenos son generalmente neuronales específicos y su localización celular es tanto citoplasmática como nuclear. Sin embargo se encuentran en pacientes con síndromes neurológicos de etiología incierta y ocasionalmente en individuos sanos. Su presencia por lo tanto no debe ser tomada como la única condición para definir un síndrome paraneoplásico<sup>15</sup>.

El tamizaje se realiza tanto por inmunofluorescencia indirecta o tinción inmunoperoxidasa en tejido cerebelar. El tejido del roedor es adecuado, el tejido del mono puede ser preferible por razones de semejanza antigénica. La preservación del tejido es crítica. Anticuerpos no neuronales pueden agregar complejidad a la interpretación y deben ser diferenciados. 29% de los pacientes con anticuerpos antinucleares tuvieron anti-Hu. El mejor método hasta el momento es análisis por Western blot usando extractos de cerebelo y proteínas recombinantes. Algunos antígenos son expresados tanto en el SNC como en el SNP, mientras que algunos son específicos al SNC y unos pocos son para las células de Purkinje en el cerebelo<sup>15</sup>.

- Los pacientes con **Anti-Hu (antineuronal nuclear antibody type 1 ANNA-1)** tienen varios síndromes neurológicos. Las manifestaciones a SNP son muy comunes y se incluyen la neuronopatía sensitiva o neuropatía sensitivomotora. El involucro a SNC incluye encefalitis límbica y encefalomielitis paraneoplásica o degeneración cerebelosa paraneoplásica. El tumor más frecuentemente asociado es pulmón<sup>24</sup>.  
Este es el anticuerpo mas comúnmente estudiado. Comprende una familia de proteínas nucleares neuronales (HuD, HuC/ple21, Hel-N1 y Hel-M2). Estas son proteínas nucleares que se unen al RNA. la expresión de estas proteínas esta restringido por lo general a neuronas de SNC y periférico. Sin embargo se ha visto que en algunos pacientes con carcinoma pulmonar de células pequeñas, neuroblastomas, sarcomas y cáncer de próstata se ha encontrado la HuD. Los antígenos se cree que regulan el ciclo celular, específicamente en el desarrollo temprano neuronal y en el mantenimiento.

Sin embargo su función precisa y localización origen se desconoce. Se han encontrado en 16% de los pacientes con carcinoma pulmonar de células pequeñas sin manifestaciones neurológicas. No se ha visto correlación entre títulos y severidad <sup>15</sup>.

- Tres antígenos Ma han sido identificados (Ma1/Ma, Ma2/ta y Ma3). Estas son proteínas nucleolares y se expresan en tumores y en tejido neuronal. Los pacientes con **Anti-Ma (paraneoplastic Ma antigen familylike 1 PNMA-1)**, se han asociado con diferentes síndromes clínicos entre ellos encefalitis límbica, déficits de memoria, cambios conductuales, ataxia, demencia y oftalmoplegia<sup>25</sup>.

El **Anti-Ma2 (antineuronal nuclear antibody type 2 PNMA-2, Anti-TA)** se asocia con encefalitis límbica, encefalitis de tallo, degeneración cerebelosa paraneoplásica o neuropatía. Los pacientes que tienen involucro del tallo tienen afectación a movimientos oculares. Esta respuesta inmune se suele ver en jóvenes con tumores de células germinales testiculares por lo que la búsqueda de tumores testiculares es crítica, hasta el 78% de estos anticuerpos están asociados a este tipo de tumor . En la RM suelen verse anomalías en temporales, tallo, diencéfalo y otros<sup>26</sup>.

- Los anticuerpos con blanco en el citoplasma de células de Purkinje son tres. Anti-Yo (PCA1), PCA2 y anti-Tr (PCA-Tr). Cuando se busca los anticuerpos para células de Purkinje el primer paso se realiza por inmunofluorescencia indirecta o tinción con inmunoperoxidasa en tejido cerebelar<sup>15</sup>.

Los **Anti-Yo (Purkinje cell antibody -1, PCA-1)** suelen encontrarse sobre todo en mujeres, se observa un síndrome pancerebeloso, ataxia de la mirada con involucro a extremidades y tronco, neuropatía sensitivo-motora y encefalopatía. El riesgo de cáncer de ovario y mama es de

aproximadamente 90%. En los hombres también se ha reportado gástrico, parotideo y adenocarcinoma esofágico. Los síntomas neurológicos preceden al diagnóstico oncológico generalmente en 50% de los casos, sin embargo el pronóstico depende del tumor de base<sup>27</sup>.

- Los **anti-Ri (Antineuronal nuclear antibody type 2, ANNA-2)** se encuentran en encefalitis de tallo (opsoclonus Mioclonus, parálisis de nervios craneales y disfagia), degeneración paraneoplásica, encefalitis paraneoplásica<sup>28</sup>. Los anticuerpos anti-Ri reconocen dos proteínas Nova 1 y Nova 2. Su expresión está dada únicamente en sistema nervioso central y en el tumor. Este anticuerpo es relativamente raro y el 75% de los casos se relacionan con mama o carcinoma pulmonar de células pequeñas. Otros relacionados son vejiga, ovario y cérvico-uterino<sup>15</sup>.
- El **anti-mediador de respuesta de proteína 5 (CRMP5)** – se asocia a degeneración paraneoplásica cerebelosa, corea, uveítis, retinitis y neuropatías. Este puede coexistir con anti-Hu y algunos pacientes tener comorbilidad con Lambert-Eaton o miastenia. Los tumores de pulmón y timo son comunes. Esta proteína es intracelular pero está muy asociada a la membrana neuronal. Es por ello que también puede ser clasificada razonablemente en desórdenes de sinapsis intracelular<sup>29</sup>.

Otros síndromes raros incluyen PCA-2 y ANNA-3 y se han relacionado diversos síndromes neurológicos paraneoplásico<sup>30,31</sup>. Los PCA 2 han reportado asociación con encefalitis límbica en 50%, ataxia cerebelosa 30%, neuropatía autonómica en 10% y neuropatía sensitiva o motora en 10%<sup>15</sup>.

### **3- Autoanticuerpos a proteínas sinápticas intracelulares**

Debido a que los antígenos están intracelulares pero en áreas de recambio

membranoso dinámico es poco claro si los anticuerpos pueden ejercer efectos directos. Los anticuerpos reconocen las proteínas blanco pero no pueden en la mayoría de las condiciones penetrar las neuronas. Las respuestas a inmunoterapia son diversas. Los anticuerpos reconocen las proteínas sinápticas blanco pero no pueden en la mayoría de los casos penetrar las neuronas<sup>16</sup>.

Los **anticuerpos contra la descarboxilasa del ácido glutámico GAD 65** se han reportado en pacientes con síndrome de persona rígida y degeneración cerebelosa paraneoplásica. Se encuentran presentes en muchos pacientes con DM1. Estos anticuerpos suelen coexistir con otros anticuerpos como contra el receptor GABA-B y el receptor ácido alfa-amino-3-hidroxi-5-metilisoazole-4-propiono (AMPA). Usualmente estos pacientes no tienen tumores<sup>32</sup>.

La **anfifisina** es una proteína sináptica intracelular que ayuda a reciclaje de vesículas sinápticas. La presencia de anticuerpos anfifisina de forma aislada ocurre sobre todo en mujeres con síndrome de persona rígida o encefalomiелitis en asociación con cáncer de mama o pulmonar. No se sabe si es un marcador o genera toxicidad directa<sup>33</sup>.

Recordar que los anti-CV2/CRMP5, mencionados anteriormente y anti-anfifisina se consideran anticuerpos bien caracterizados<sup>15</sup>.

#### **4- Anticuerpos contra lo epítopes de sinapsis y de proteínas de membrana**

Abarcan anticuerpos diversos a proteínas membrana de neuronal. Los antígenos incluyen receptores ionotrópicos y metabotrópicos. Esta es un área muy dinámica recientemente en la neurología.

- Ionotrópicos :
  - N-Methyl-D-Aspartate Receptor antibodies (NMDA)
  - A-Amino-3-Hydroxy 5Methylisoazole-4-Propionic Acid Receptor Antibodies (AMPA)
  - $\gamma$  – aminobutyric Acid A receptor (GABA-A)

- GlyR.
- Metabotrópicos:
  - $\gamma$  – aminobutyric Acid B receptor (GABA-B)
  - Receptor metabotrópico de receptor de glutamato 1 (mGluR1)
  - Receptor metabotrópico de glutamato (mGluR5)
  - Receptor D2 de dopamina (DRD2)
  - Leucine-rich glioma inactivated 1 (LGI1)
  - Contactin associated proteinlike2 (Caspr2)
  - Homer-3
  - Notch like epidermal growth factor-related receptor (DNER).

Los **anticuerpos anti NMDA** pueden ser encontrados en pacientes con encefalitis no específica pero más frecuentemente asociados con un síndrome clínico multi-etapa que puede comenzar después de un pródromo viral. El cuadro clínico incluye alteraciones neuropsiquiátricas, convulsiones e inestabilidad autonómica. Por imagen hiperintensidad T2 en lóbulo temporal medial. En LCR se suele encontrar pleocitosis, bandas oligoclonales y proteinorraquia <sup>34</sup>. El teratoma ovárico es el único constantemente asociado a este padecimiento.

Los **anticuerpos contra el receptor AMPA** se encuentran en pacientes con encefalitis sobre todo mujeres mayores con cáncer de mama o pulmonar <sup>35</sup>. Los síntomas iniciales suelen ser igualmente psiquiátricos sin embargo estos se pueden internalizar resultando en una señal reducida de receptor AMPA <sup>36</sup>

Los **anticuerpos anti receptor GABA-A** se han asociado a estado epiléptico o epilepsia parcial continua. Debido a que este neurotransmisor es el mas prevalente ionotrópico inhibitorio y los anticuerpos selectivamente disminuyen en las sinapsis; la clínica de epilepsia severa es un resultado esperado de esta enfermedad <sup>37</sup>.

Los **anticuerpos anti receptor Gly** se encuentran en síndrome de persona rígida o encefalomiелitis progresiva con rigidez y Mioclonus. Esto resulta en hipereplexia



y pueden coexistir con los anticuerpos GAD65<sup>38</sup>

Los **anticuerpos anti receptor GABA-B** se asocian a una encefalitis severa con crisis epilépticas severas o bien estado epiléptico. La mitad de los pacientes tienen carcinoma pulmonar de células pequeñas. Sin embargo la mayoría de los pacientes responden a la terapia inmunosupresora y con el tratamiento del tumor.

Los **anticuerpos LGI1** se han asociado con una forma leve de encefalitis<sup>39</sup>. La LGI1 es una proteína secretada que se une tanto a proteínas presinápticas (metalopeptidase domain 23, ADAM 23) y postsinápticas (metalopeptidase domain 22, ADAM 22) para organizar receptores AMPA y Voltage-gated Potassium Channel Complex antiboides (VGKCs) en las sinapsis del SNC. Muchas ocasiones por las mioclonías se puede pensar en enfermedad por priones y no hay usualmente tumor asociado<sup>16</sup>.

Los **anticuerpos anti receptor mGluR5** se encuentran en el síndrome de Ofelia. Un desorden raro de memoria en pacientes con linfoma de Hodgkin que resuelve con el tratamiento del tumor<sup>40</sup>. Este es importante en la transmisión sináptica del hipocampo.

Los **anticuerpos anti receptor mGluR1** se encuentran en pacientes con degeneración cerebelosa paraneoplásica. La mitad de ellos tienen linfoma de Hodgkin y el otro tumor asociado es cáncer de próstata. Este neurotransmisor juega un papel importante en la transmisión sináptica del cerebelo<sup>41</sup>.

Los **anticuerpos anti receptor Homer-3** tienen como blanco la proteína postsináptica de andamiaje importante para modular el grupo de receptores glutamatérgicos metabotrópicos del grupo 1 (mGluR1 y mGluR5). Dos pacientes con ataxia cerebelosa y un patrón de reactividad similar a mGluR1 se han reportado<sup>42</sup>

Los **anticuerpos anti receptor DNER** se encuentran en pacientes con degeneración cerebelosa paraneoplásica. Un 90% de los pacientes se asocian a casos de linfoma Hodgkin. El receptor es un ligando de muesca expresado en

neuronas cerebelosas de Purkinje. No se conocen los mecanismos exactos<sup>43</sup>.

Los **anticuerpos anti receptor DRD2** han sido reportados en niños con encefalitis de núcleos de la base. Típicamente tienen tanto trastornos del movimiento como manifestaciones psiquiátricas <sup>44</sup> Responden algunos a tratamiento con inmunoglobulina IV (IVIg) o esteroides. Se cree que estos anticuerpos tienen efecto directo en la funcionalidad del receptor.

Antígeno	Síndrome clínico	Tumor
NMDA	Alucinaciones, movimientos anormales, disautonomía, crisis convulsivas	Teratoma ovárico
AMPA	Encefalitis límbica o manifestaciones psiquiátricas	Pulmón Timo Mama
GABA B	Encefalitis límbica con crisis severas o estado epiléptico	50% carcinoma pulmonar de células pequeñas
GABA A	Estado epiléptico o epilepsia parcial continua	Linfoma de Hodgkin
LG1	Encefalitis con presentación menos severa que NMDA	No suele asociarse a tumor
Caspr2	Neuromiotonía, encefalitis o Síndrome de Morvan	Timoma
GlyR	Persona rígida. Puede coexistir con GAD	Linfoma de Hodgkin
mGluR1	Degeneración cerebelosa paraneoplásica	Próstata Linfoma de Hodgkin
Homer 3	Degeneración cerebelosa paraneoplásica	No asociación
DNER	Degeneración cerebelosa paraneoplásica	Linfoma de Hodgkin

**Tabla 6:** antígenos del grupo 4 (Tomado de Continuum 2015 Apr;21, Neuro-oncology:452-75).

## **Pronóstico y tratamiento**

La evidencia en tratamiento es limitada, la respuesta a éste se puede determinar en la localización del antígeno blanco. Es por ello que la clasificación por grupos pretende dirigir una mejor terapéutica con el objetivo de mejorar desenlaces. En general los anticuerpos dirigidos contra antígenos de superficie responden bien a tratamiento y su blanco es la respuesta humoral. En cambio los síndromes con blanco dirigido a antígenos intracelulares responden de forma menos favorable sin embargo teóricamente deberían responder mejor a terapias basadas en respuesta celular T. En ambos casos el tratamiento del tumor está indicado<sup>45</sup>.

- **Desórdenes neuromusculares:** Como se mencionó previamente en general estos desórdenes responden bien a terapia inmunomoduladora (inmunoglobulina, plasmaféresis o esteroide).
- **Desórdenes clásicos:** como grupo por la localización de los antígenos su respuesta a inmunoterapia es menos favorable. Particularmente los Anti-Hu tienen pobre respuesta, para el caso de los Anti-Ma2 la respuesta a tratamiento es mejor que los Anti-Hu pero no tan buena como en los anticuerpos dirigidos a antígenos de superficie
- **Anticuerpos a proteínas sinápticas intracelulares:** Las enfermedades asociadas a este grupo tienen en general mejor respuesta a inmunoterapia
- **Anticuerpos contra lo epítopes de sinapsis y de proteínas de membrana:** Quizá los más recientemente estudiados y con un diverso grupo de manifestaciones y/o síndromes neurológicos. Estos anticuerpos se deben pedir en LCR, aunque se puede pedir también en suero pero disminuye su sensibilidad y especificidad. En contraste con los anticuerpos intracelulares sinápticos, estos anticuerpos de superficie reconocen el epítopes blanco en neuronas vivas. En general la plasmaféresis puede ser menos efectiva en reducir el número de anticuerpos comparado con los

anticuerpos periféricos, por ejemplo en miastenia. Rituximab y Ciclofosfamida pueden ser alternativas de segunda línea. Algunos autores prefieren usar azatioprina o micofenolato pero no existe evidencia en la eficacia de estos tratamientos<sup>16</sup>. La importancia de detectar estas enfermedades de forma pronta es que los pacientes son buenos respondedores a inmunoterapia. Para el caso particular de los NMDA Los protocolos comienzan con esteroides IV e inmunoglobulina IV, seguido de ciclofosfamida o Rituximab si los primeros dos no fueron efectivos. Una minoría de los pacientes recae y no se sabe si la inmunosupresión continua prevenga esto.

En conclusión, esta nueva forma de clasificarlos es una forma útil desde el punto de vista terapéutico. Incluye un mayor espectro de síndromes clínicos y manifestaciones neurológicas que de ser utilizada sistemáticamente podría llevar a tratamiento temprano con mejores desenlaces o bien permitir desde el inicio conocer la naturaleza y pronóstico del padecimiento al que se enfrenta al cínico.

## PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

---

Los síndromes paraneoplásicos representan un desafío clínico y financiero en el ejercicio de la neurología, debido a que en el 60% de los pacientes los síntomas neurológicos inician antes del diagnóstico oncológico y solo el 40% tienen anticuerpos positivos.

Exceptuando algunos esfuerzos aislados, en México los síndromes paraneoplásicos se encuentran mal caracterizados, principalmente por lo infrecuente del fenómeno, limitados recursos diagnósticos y baja sospecha clínica, provocando un retraso en el diagnóstico temprano y oportunidad de tratamiento.

A nuestro conocimiento, no existe en México un estudio epidemiológico que describa el comportamiento clínico, serológico, radiológico y neurofisiológicos de estas entidades, lo que limita delinear una estrategia diagnóstica y terapéutica apropiada y estandarizada de acuerdo a las capacidades de nuestro sistema de salud.

## JUSTIFICACIÓN

---

De acuerdo a la Dirección General de Epidemiología de la Secretaría de Salud, México reportó 102,657 casos de cáncer en el 2012, estimando una incidencia del 0.01 al 3% de síndromes paraneoplásicos, se esperan de 1026 a 3080 nuevos casos por año. El presente trabajo desea establecer un referente sobre el comportamiento clínico de este fenómeno, identificar las neoplasias mas frecuentemente asociadas, los recursos diagnósticos utilizados y la respuesta a las maniobras médicas implementadas que conlleve a un mejor entendimiento de la enfermedad y sienta las bases para próximos estudios epidemiológicos mas robustos, que permitan un diagnóstico y tratamiento eficiente.

## TRASCENDENCIA

---

Este estudio es a nuestro conocimiento el primero en México en describir las características de los síndromes neurológicos paraneoplásicos. Aportará a la literatura la frecuencia de los subtipos de síndromes paraneoplásicos, definiendo su asociación con los subtipos de cáncer, comportamiento serológico y respuesta a tratamiento limitado a la experiencia del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”, como centro de referencia de tercer nivel del sistema nacional de salud.

# OBJETIVOS

---

## **Objetivo primario**

- Describir la evolución de los síndromes paraneoplásicos neurológicos, detallando sus características epidemiológicas, clínicas e inmunológicas, señalando algunos aspectos radiológicos y electrofisiológicos asociados a los mismos en pacientes atendidos en el Instituto Nacional de Nutrición Salvador Zubirán en los últimos 10 años.

## **Objetivos secundarios**

- Determinar la frecuencia y tipos de síndromes paraneoplásicos neurológicos en nuestro centro de concentración.
- Describir los subtipos de cáncer a los que los síndromes paraneoplásicos neurológicos asociados.
- Describir las características de los estudios inmunológicos específicos para la determinación de estos padecimientos.



# MATERIAL Y MÉTODOS

---

## DEFINICIONES OPERATIVAS

- **Síndromes clínicos clásicos**

Encefalitis límbica  
Degeneración cerebelosa  
Opsoclonus Mioclonus  
Neuronopatía sensitiva subaguda  
Dermatomiositis  
Lambert- Eaton  
Retinopatía asociada a cáncer  
Melanoma asociada a retinopatía

- **Síndromes clínicos no clásicos**

Encefalitis de tallo  
Síndrome de persona rígida  
Mielopatía necrotizante  
Enfermedad de motoneurona  
Neuropatía sensitivomotora aguda (Guillain-Barré, plexitis)  
Neuropatía sensitivo motora subaguda y crónica  
Neuropatía de discrasias de células plasmáticas o linfoma  
Neuromiotonía adquirida  
Neuropatía autonómica pura  
Miopatía aguda necrotizante  
Polimiositis  
Miastenia gravis

- **Síndrome paraneoplásico definitivo**

1: Síndrome clásico y cáncer  
2: Síndrome no clásico que mejora o resuelve después del tratamiento del cáncer

- 3: Síndrome no clásico con anticuerpos paraneoplásicos (bien caracterizados o no) y cáncer
- 4: Síndrome neurológico (clásico o no) con anticuerpos bien caracterizados y sin cáncer detectado

- **Síndrome paraneoplásico posible**

- 1: Síndrome clásico, no anticuerpos y no cáncer, pero alto riesgo de desarrollar tumor
- 2: Síndrome neurológico (clásico o no) con anticuerpos paraneoplásicos parcialmente caracterizados y sin cáncer detectado
- 3: Síndrome no clásico con cáncer pero sin anticuerpos

- **Anticuerpos bien caracterizados (anticuerpos contra antígenos neuronales específicos)**

Anti-Hu

Anti-Yo

Anti-CV2/CRMP5

Anti-Ri

Anti-Ma2

Anti-Anfifisina

- **Anticuerpos por grupos disponibles en nuestra institución**

- 1- Neuromuscular

- a. Anti-rACh
- b. Anti-Musk
- c. Anti-Jo
- d. Anti-VGKC

- 2- Clásico

- a. Anti-Hu
- b. Anti-Yo
- c. Anti-CV2/CRMP5

- d. Anti-Ri
- e. Anti-Ma2
- 3- Autoanticuerpos a proteínas sinápticas intracelulares
  - a. GAD 65
  - b. Anfifisina
- 4- Anticuerpos contra lo epítopes de sinapsis y de proteínas de membrana
  - a. NMDA

### **TIPO DE ESTUDIO**

- Estudio observacional
- Retrospectivo

### **FECHA DE INICIO Y CONCLUSIÓN**

- Enero de 2005 a junio de 2016

### **ÁMBITO**

- Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán
  - o Pacientes con registro en el instituto

### **METODO DE OBTENCIÓN DE DATOS**

- Registros médicos de pacientes con clave de acuerdo Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE-10) de:
  - o D48.9 : síndrome paraneoplásico
- Registros médicos de pacientes con clave de acuerdo Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE-10) de los síndromes clínicos clásicos y no clásicos reportados en nuestra institución:
  - o G60.8: Neuropatía sensitiva
  - o G90.9: Neuropatía periférica autónomica
  - o G70.0: Miastenia gravis

- G04.9: Encefalomiелitis
  - G31.9: Degeneración cerebelosa
  - G73.1: síndrome de Lambert Eaton
  - G25.8: síndrome de persona Rígida
  - G61.8: otras polineuropatías inflamatorias
  - G61.0: polineuropatía aguda, Guillain Barré
  - G71.1: neuromiotonia
  - G12.2: Esclerosis lateral amiotrófica
  - G31.8: Neuronopatía
  - D75.9: Discrasia sanguínea
  - D47.7: Síndrome de POEMS
  - M33.1: Dermatomiositis
  - M33.2: Polimiositis
- Revisión de expedientes físicos de acuerdo a base de datos obtenida por CIE-10 y revisión de expedientes electrónicos de la misma base por medio de sistemas eCHos e INNSZnet
  - Registros de laboratorio de inmunología pertenecientes a pacientes del Instituto con anticuerpos solicitados (**Anticuerpos anti-neuronales y/o anticuerpos contra antígenos neuronales específicos**) con posterior revisión de expediente físico y electrónico de los mismos.
  - Revisión de estudios de imagen por medio del sistema Carestream
  - Revisión de estudios de laboratorio por medio del sistema Labsis
  - Protocolo de búsqueda de la bibliografía internacional y nacional disponible en pubmed, medline, medigraphic. Palabras clave “síndrome paraneoplásico” “síndromes neurológicos paraneoplásicos” “síndromes paraneoplásicos del sistema nervioso”, “síndromes neurológicos paraneoplásicos”+ “México”, “paraneoplastic neurologic syndrome”

## **POBLACIÓN DE ESTUDIO**

- Hombres y mujeres mayores de 16 años con diagnóstico de síndrome paraneoplásico neurológico posible y definitivo atendidos en el INCMNSZ.

## **CRITERIOS DE SELECCIÓN**

- **Criterios de inclusión**

- Personas mayores de 16 años que cumplieran criterios para diagnóstico posible o definitivo de síndrome paraneoplásico neurológico de acuerdo al PNS Euronetwork Consortium.

- **Criterios de eliminación**

- Pacientes menores de 16 años
- Pacientes del laboratorio de inmunología con anticuerpos anti-neuronales y/o anticuerpos contra antígenos neuronales específicos no pertenecientes al instituto
- Neuritis óptica y Vasculitis del nervio y músculo

- **Criterios de exclusión**

- Pacientes de reciente diagnóstico neurológico quienes se encuentren aun en abordaje

## **MÉTODO DE OBTENCIÓN DE DATOS**

Se realizó un estudio retrospectivo y observacional en base a los registros de archivo clínico y laboratorio de inmunología desde enero de 2006 hasta junio de 2016 en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”.

En el archivo clínico las palabras de búsqueda fueron: síndrome paraneoplásico y posteriormente cada uno de los síndromes clínicos clásicos y no clásicos:

“Encefalitis límbica” “Degeneración cerebelosa“ “Opsoclonus Mioclonus”  
“Neuronopatía sensitiva subaguda” “Dermatomiositis” “Lambert- Eaton”  
“Retinopatía paraneoplásica”, “Encefalitis de tallo” “Síndrome de persona rígida”  
”Mielopatía necrotizante” ”Enfermedad de motoneurona”, ”Neuropatía sensitivomotora aguda (guillain-Barre, plexitis)””Neuropatía sensitivo motora subaguda y crónica” ”Neuropatía de discrasias de células plasmáticas o linfoma”  
“Neuromiotonía adquirida” ”Neuropatía autonómica pura” “Miopatía aguda necrotizante” ”Polimiositis” “Miastenia gravis” . Se agregó a búsqueda “Síndrome de POEMS”

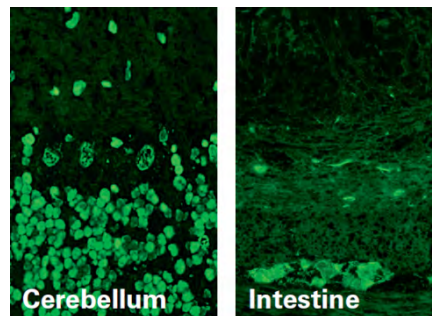
De acuerdo al CIE-10 y registro disponible en nuestra institución no se obtuvieron registros de acuerdo a criterio de búsqueda de “retinopatía asociada a cáncer”, “melanoma asociado a retinopatía”, “síndrome de opsoclonus Mioclonus” y “encefalitis límbica”; esta última se incluyó en “encefalomielitis”.

Del total de pacientes con esos criterios de búsqueda, se revisó expediente físico y electrónico. La información de imágenes se completó a través del sistema “Carestream”, estudios laboratorio adicional por medio del sistema “Labsis” y consultas de seguimiento por todas las especialidades a través del sistema “Echos” e “INNSZnet” . Los resultados de patología se corroboraron por medio del sistema “Cpam”. La revisión de estudios de neurofisiología se obtuvo del mismo expediente físico, el cual tiene anexada interpretaciones y gráficas de los respectivos estudios.

Se revisaron además, en el laboratorio de inmunología todas las solicitudes de orden de anticuerpos anti-neuronales y de Anticuerpos contra antígenos neuronales específicos en las fechas establecidas. Se eliminaron aquellas que correspondían a pacientes sin registro en nuestra institución. Posteriormente se revisaron expedientes físicos y electrónicos. Para seleccionar a los pacientes con criterios de síndrome neurológico paraneoplásico posible y definitivo igualmente se revisó después el sistema de imágenes, estudios de laboratorio, estudios de neurofisiología y resultados patología. Este tipo de búsqueda se realizó para

reclutar aquellos pacientes que no hubiesen quedado registrados en el archivo clínico de la institución con alguno de los criterios de búsqueda solicitados y así poder ampliar el universo de pacientes.

En el laboratorio de inmunología para los **Anticuerpos anti-neuronales (anti-Neu)** la técnica ocupada fue mediante detección de anticuerpos anti-Neu de isotipo IgG por inmunofluorescencia indirecta (IFI). Se emplea un equipo comercial (Sustrato antigénico: cerebelo y musculo liso de mono; EUROIMMUN; Lübeck, Germany). Se utiliza una dilución inicial del suero 1:10. La laminilla se examina al microscopio de epifluorescencia (aumento 400x) en busca de una tinción específica. Las muestras positivas se titulan realizando diluciones doble seriadas hasta donde se observa tinción fluorescente de forma específica. Adicionalmente, un control específico anti-Hu es utilizado en cada procedimiento para validar la prueba



**Figura 3:** Imagen representativa (tomada de Shoenfeld Y. Autoantibodies, 2ª edición . 2007)

Los **Anticuerpos contra antígenos neuronales específicos** de isotipo IgG se detectan mediante inmuno ensayo lineal (LIA) empleando un equipo comercial (EUROIMMUN; Lübeck, Germany). La prueba permite identificar simultáneamente anticuerpos específicos contra: Hu, Ri, Yo, PNMA2/Ta, CV2 y anfifisina. Dilución inicial del suero 1:100. La interpretación y análisis de las bandas es realizado con el programa EUROLIne Scan Software (EUROIMMUN).

Aquellos pacientes de quienes no se encontró físicamente el resultado en equipo comercial se procedió a búsqueda directamente en el registro de laboratorio de inmunología del hospital.

No se realizó búsqueda por tumoraciones que más frecuentemente han sido asociadas a síndromes paraneoplásicos neurológicos, por ejemplo: “carcinoma pulmonar de células pequeñas” “timoma” “teratoma” “linfoma” “mama”.

### **LIMITACIONES Y POSIBLES SESGOS DEL ESTUDIO**

- Los pacientes en los años iniciales del periodo de estudio no cuentan con la información completa de anticuerpos específicos del tipo Ma2, CV2, anfifisina
- Algunos pacientes perdieron seguimiento y por su padecimiento de base son pacientes que corresponderían al grupo de pacientes finados sin embargo la institución no siempre es informada.
- Particularmente los anticuerpos contra lo epítopes de sinapsis y de proteínas de membrana a excepción del NMDA, que también es de reciente uso como diagnóstico, no se encuentran disponibles en nuestro centro.
- Debido al tipo de centro de referencia de nuestro Instituto, existe una tendencia mayor con padecimientos que comparten clínica reumatológica.
- Consideramos que por el hecho de que existen varias especialidades en el abordaje de los pacientes muchas ocasiones se puede caer en un sobrediagnóstico y abuso del recurso inmunológico.

### **PROBLEMAS ÉTICOS**

No se requirió consentimiento informado debido a que es estudio con revisión de expedientes y estudios inmunológicos. Este estudio no tiene riesgos según el reglamento de la ley General en salud en Materia de Investigación para la Salud.



## ESTADÍSTICA Y VARIABLES

---

Los datos demográficos se presentan como frecuencias relativas simples, en porcentaje. Las variables cuantitativas continuas se analizan y presentan como media con desviación estándar (DE) y mediana con rango intercuartilar (RIC, es decir, percentiles 25 y 75), ya que por el tamaño de la muestra, ambos datos proveen mayor precisión de la descripción. La prueba chi cuadrada de Pearson será usada para comparar las frecuencias de variables nominales cualitativas, entre dos grupos, o para evaluar la homogeneidad en la distribución de dichas variables en tres o más grupos. En la prueba chi cuadrada se empleará la corrección de Yates cuando la frecuencia de una calificación de alguna variable nominal en un grupo determinado sea  $< 5$ , y la prueba exacta de Fisher cuando dicha frecuencia sea  $= 0$ . La prueba  $t$  de Student será usada en la comparación de variables cuantitativas continuas de distribución normal, entre dos o más grupos. Todos los valores de  $p$  para comparaciones y correlaciones serán calculados a dos colas y considerados como significativos cuando  $p < 0.05$ . El paquete estadístico SPSS v20.0 será usado en todos los cálculos.

Se realizarán adicionalmente análisis actuariales con el método de Kaplan-Meier para evaluar la sobrevida asociada a variables tales como la edad, género, síndrome paraneoplásico o tipo de tumor asociado.

## RESULTADOS

---

Se obtuvieron 2219 registros de pacientes con esos criterios de búsqueda CIE-10 del archivo clínico. De ese total se obtuvieron 219 pacientes con criterio D48.9 de síndrome paraneoplásico, 338 con G04.9 de Encefalomiелitis, 18 pacientes con G31.9 de Degeneración cerebelosa, 45 pacientes con criterio G60.8 de Neuropatía sensitiva , 7 pacientes con G61.8 de otras polineuropatías inflamatorias, 86 pacientes con G90.9 de Neuropatía periférica autonómica, 510 pacientes con D75.9 de discrasia sanguínea, 18 pacientes con D47.7 de Síndrome de POEMS, 99 pacientes con G61.0 de polineuropatía aguda tipo Guillain Barré, 22 pacientes con G25.8 de síndrome de persona Rígida, 22 pacientes con G71.1 de neuromiotonía, 11 con G31.8 de Neuronopatía, 327 pacientes con G70.0 para Miastenia gravis, 2 pacientes con G73.1 de síndrome de Lambert Eaton, 157 pacientes con G12.2 de Esclerosis lateral amiotrófica, 249 pacientes con M33.1 de dermatomiositis y 89 con M33.2 de Polimiositis.

Del total de pacientes por búsqueda a través del archivo clínico por clave CIE-10 se obtuvieron 71 pacientes cumpliendo criterios de síndrome paraneoplásico neurológico posible o definitivo ( Tabla resultados 1).

**Tabla resultados 1:** Selección por archivo clínico de acuerdo a código CIE-10 y obtención de pacientes por este criterio de búsqueda.

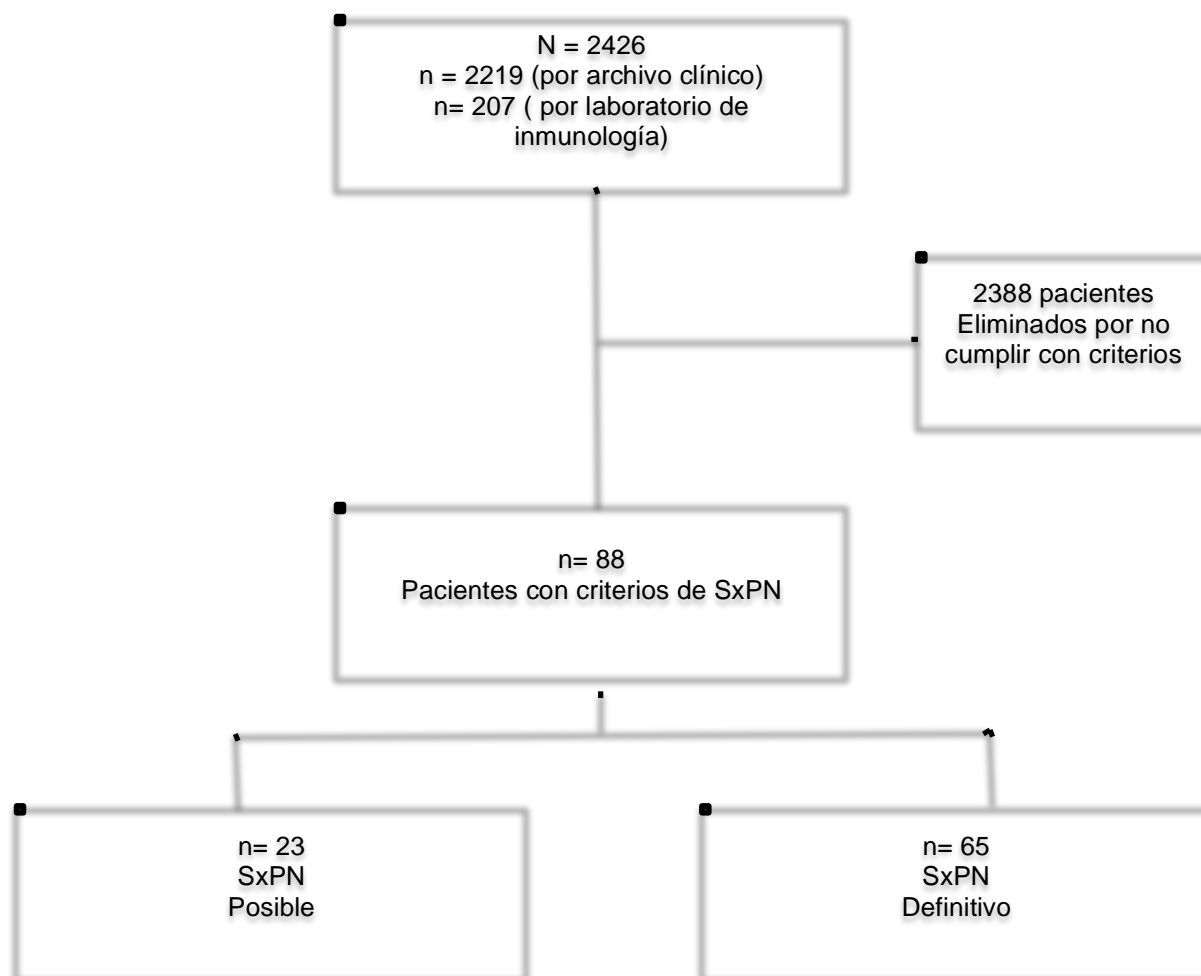
<b>Criterio de selección por archivo clínico de acuerdo a CIE -10</b>		
<b>Código solicitado</b>	<b>Número de pacientes n = 2219</b>	<b>Pacientes con criterios para SxPN n=71</b>
D48.9 Síndrome paraneoplásico	219	11  - Neuropatía sensitivo motora subaguda o crónica (5) - Dermatomiositis (2) - Neuropatía asociada a discrasia (2) - Encefalitis límbica (1) - Encefalomiелitis (1)
G04.9 de Encefalomiелitis	338	4  Encefalomiелitis (2) Encefalitis límbica (2)
G31.9 de Degeneración cerebelosa	18	1
G60.8 de Neuropatía sensitiva	45	2 <sup>a</sup>
y G61.8 otras polineuropatías inflamatorias (CIDP)	7	
G90.9 de Neuropatía periférica autónomica	86	1
D75.9 Discrasia sanguínea	510	10 <sup>b</sup>
D47.7 de Síndrome de POEMS	18	
G61.0 Polineuropatía aguda (Guillain Barré)	99	2
G25.8 de síndrome de persona Rígida	22	0
G71.1 de neuromiotonía	22	1
G31.8 Neuronopatía	11	0
G70.0: Miastenia gravis	327	15
G73.1 de síndrome de Lambert Eaton	2	0
G12.2 de ELA	157	1
M33.1 Dermatomiositis	249	20 <sup>c</sup>
M33.2 Polimiositis	89	3

<sup>a</sup> Clasificadas al final como neuropatía sensitivo motora subaguda y crónica. Un paciente corresponde a un caso de CIDP

<sup>b</sup> Trece pacientes corresponden a síndrome de POEMS

<sup>c</sup> Un paciente corresponde al subtipo de dermatomiositis amiopática

En la revisión de pacientes de inmunología, se obtuvieron 207 con registro en el Instituto de los cuales 17 pacientes cumplieron con criterios para síndrome paraneoplásico neurológico posible o definitivo. El total mediante estos dos criterios de selección fue de 23 (26.1%) pacientes para síndrome paraneoplásico neurológico posible y 65 (73.9%) para definitivo (Flujograma 1)



**Flujograma resultados 1** obtención de pacientes con diagnóstico de síndrome paraneoplásico Neurológico (SxPN) definitivo y posible

La mediana de edad de los pacientes fue 55 años, la mitad hombres y la mitad mujeres. Solo 9 pacientes (10.2%) tuvieron comorbilidad autoinmunes. El 43% de los pacientes se encuentran vivos, el 23.9% de los pacientes están finados y el 33% tiene un estatus indeterminado ya que perdieron seguimiento en consulta externa u hospitalización (Tabla resultados 2).

**Tabla resultados 2:** Características basales de la población

<b>Características</b>	<b>n= 88</b>
Edad al diagnóstico neurológico, mediana (RIC), años	<b>55 (45-62)</b>
Género, n (%)	<b>44 (50.0)</b>
Comorbilidades cardiovasculares, n (%) <sup>a</sup>	<b>31 (35.2)</b>
Comorbilidades metabólicas n (%) <sup>b</sup>	<b>32 (36.4)</b>
Comorbilidades autoinmunes n (%) <sup>c</sup>	<b>9 (10.2)</b>
Pacientes vivos al final del estudio n (%)	<b>38 (43.2)</b>
Pacientes finados n (%)	<b>21 (23.9)</b>
Secundario a patología oncológica	<b>10 (11.4)</b>
Secundario a patología neurológica	<b>3 (3.4)</b>
Se desconoce	<b>1 (1.1)</b>
Otra causa	<b>8 (9.1)</b>
Pacientes que perdieron seguimiento n (%) (estatus indeterminado)	<b>29 (33.0)</b>

<sup>a</sup> Comorbilidades tales como hipertensión, cardiopatía isquémica, fibrilación auricular, *cor pulmonale* y trombosis venosa profunda, entre otras.

<sup>b</sup> Comorbilidades tales como diabetes mellitus, distiroidismo, dislipidemia, entre otras.

<sup>c</sup> Comorbilidades tales como Lupus eritematoso generalizado, Raynaud, esclerosis sistémica

**Tabla resultados 3:** Síndromes Neurológicos Paraneoplásicos .

Características	Pacientes con diagnóstico	M	H
	SxPN No (%) (n = 88)	n (%) n = 44	n (%) n = 44
<b>SNC</b>			
Encefalomiелitis	4 (4.5)	3 (3.4)	1 (1.1)
Encefalitis límbica	4 (4.5)	2 (2.3)	2 (2.3)
Degeneración cerebelosa	1(1.1)	1(1.1)	0 (0)
Enfermedad de motoneurona	1(1.1)	0 (0)	1(1.1)
<b>Nervio periférico y ganglio de la raíz dorsal</b>			
Neuronopatía subaguda sensitiva	1 (1.1)	0 (0)	1 (1.1)
Paresia gastrointetinal o pseudobstrucción	1 (1.1)	0 (0)	1 (1.1)
Neuropatía aguda sensitivo motora (Guillain-Barré)	3 (3.4)	1 (1.1)	2 (2.3)
Neuropatía sensitivo-motora subaguda y crónica	10 (11.3)	7 (8)	3 (3.4)
Neuropatía autonómica pura	1 (1.1)	0 (0)	1 (1.1)
Neuropatía de discrasias de células plasmáticas y linfoma	13 (14.7)	2 (2.3)	11 (12.5)
Neuromiotonía adquirida	1 (1.1)	1 (1.1)	0 (0)
<b>Unión neuromuscular</b>			
Miastenia gravis	16 (18.2)	4 (4.5)	12 (13.6)
<b>Músculo</b>			
Dermatomiositis <sup>a</sup>	27 (30.6)	21 (23.8)	6 (6.8)
Polimiositis	3 (3.4)	2 (1.1)	1 (1.1)
<b>Otros (síndromes compartidos)</b>			
Síndrome convulsivo y neuropatía sensitivo motora subaguda y crónica	1 (1.1)	0 (0)	1 (1.1)
Paresia gastrointetinal o pseudobstrucción con neuropatía sensitivo motora subaguda y crónica	1 (1.1)	0 (0)	1 (1.1)

<sup>a</sup> De total de pacientes con dermatomiositis, dos con subtipo amiopática

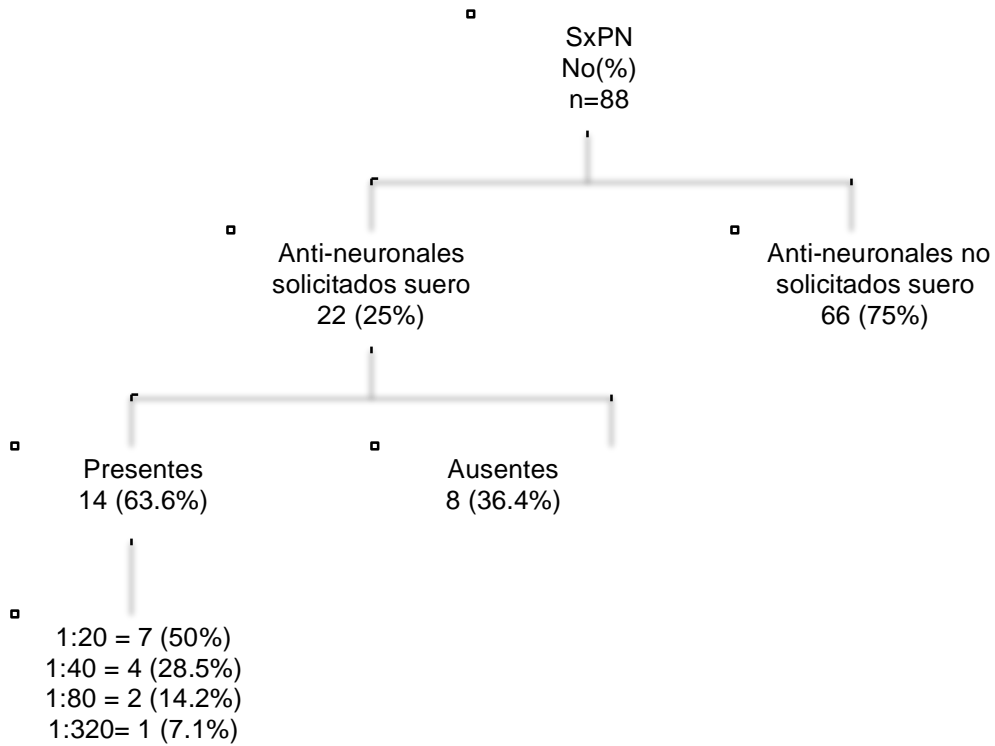
En 86 pacientes (96.6%) se logró definir un síndrome clínico único, solo 2 pacientes (2.3%) tuvieron manifestaciones neurológicas compartidas. A pesar de que el síndrome convulsivo no es un síndrome definido como clásico o no clásico, se decidió resaltar la presencia de este padecimiento neurológico ya que fue la manifestación neurológica inicial. Los SxPNs de sistema nervioso central fueron menos frecuentes que los de sistema nervioso periférico. Del grupo de Nervio periférico el padecimiento mas frecuente fue la neuropatía de discrasias de células plasmáticas 14.7%, seguida de la neuropatía sensitivo motora subaguda y crónica en 11.3%, 3 pacientes con Guillain-Barré (3.4%), solo 1 paciente con neuronopatía (1.1%), 1 con neuropatía autonómica pura (1.1%), 1 con paresia gastrointesitnal (1.1%) y 1 con neuromiotonía adquirida (1.1%). Del grupo de unión

neuromuscular el miastenia gravis tuvo una frecuencia de 18.2% y en músculo la dermatomiositis con 30.6%, que fue el síndrome paraneoplásico más frecuente de toda la población (Tabla resultados 3).

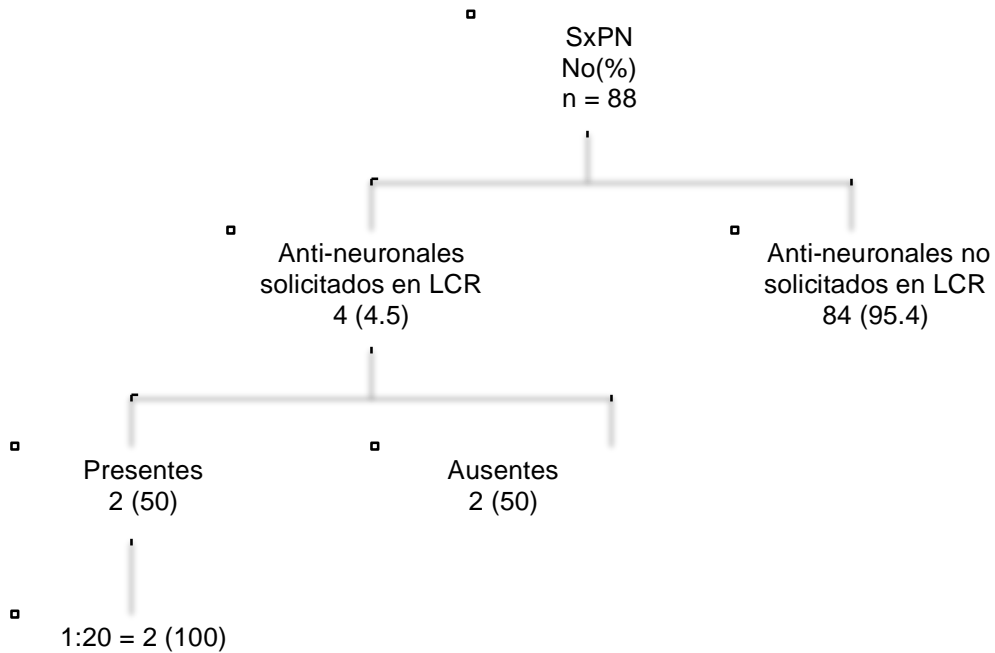
En lo que respecta al perfil inmunológico de la población, los pacientes tiene solicitados anticuerpos anti-neuronales (anti-Neu) y/o anticuerpos contra antígenos neuronales específicos. Del total de la población se solicitan existe una solicitud equiparable de ambas pruebas. Los Anticuerpos anti-neuronales solicitados en suero fueron de 22 y los de LCR fueron 4 dando un total de 26 anticuerpos anti-neuronales solicitados. Los anticuerpos específicos ya sea en suero o LCR fueron 25 (Flujograma resultados 2,3,4) .

Respecto a los anticuerpos anti-neuronales (anti-Neu) en suero, al 75% de los pacientes no le fueron solicitados y al 25% de los que si les fueron solicitados 14 de ellos correspondientes al 63.6% fueron positivos. La mayoría de los anticuerpos antineuronales se encontraron a títulos bajos el 50% en títulos 1:20 (Flujograma resultados 2)





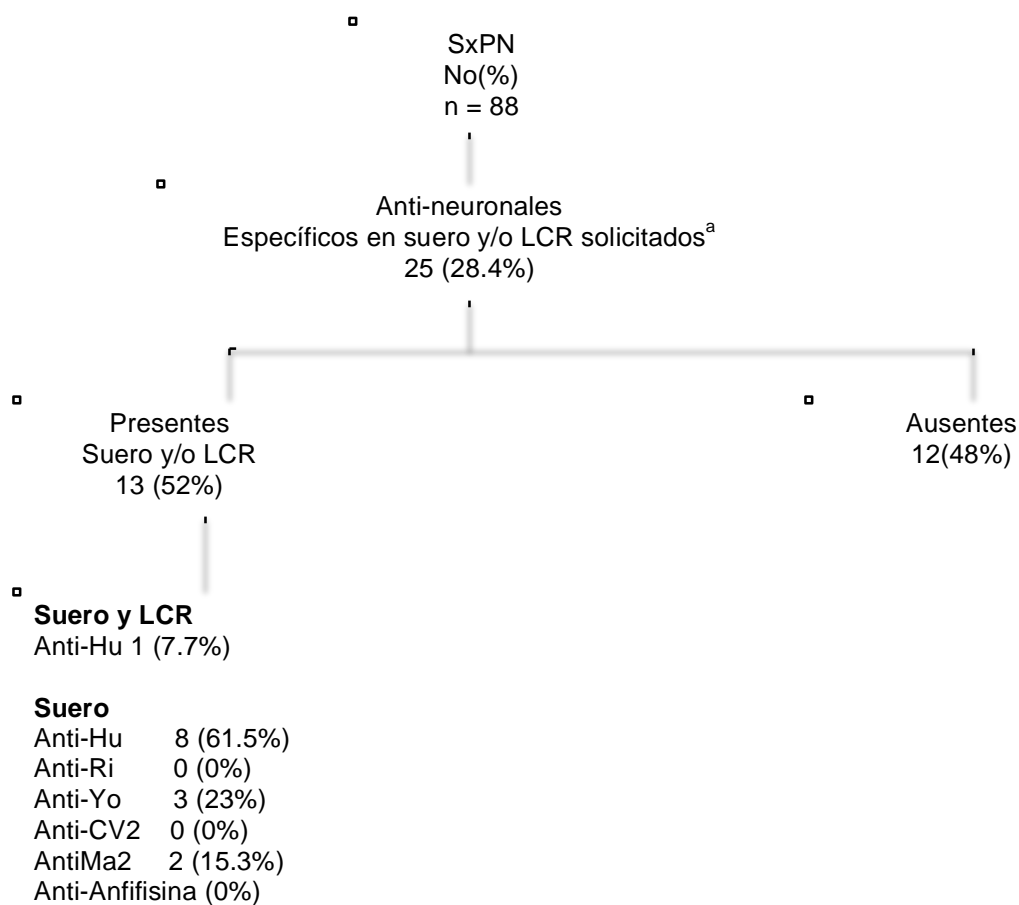
**Flujograma resultados 2:** solicitud y presencia de anti-neuronales en suero



**Flujograma resultados 3:** solicitud y presencia de anti-neuronales en LCR

En el LCR los anticuerpos anti-neuronales fueron menos solicitados, únicamente 4 (4.5%). De los cuales el 50% estuvieron presentes (flujograma resultados 3) .

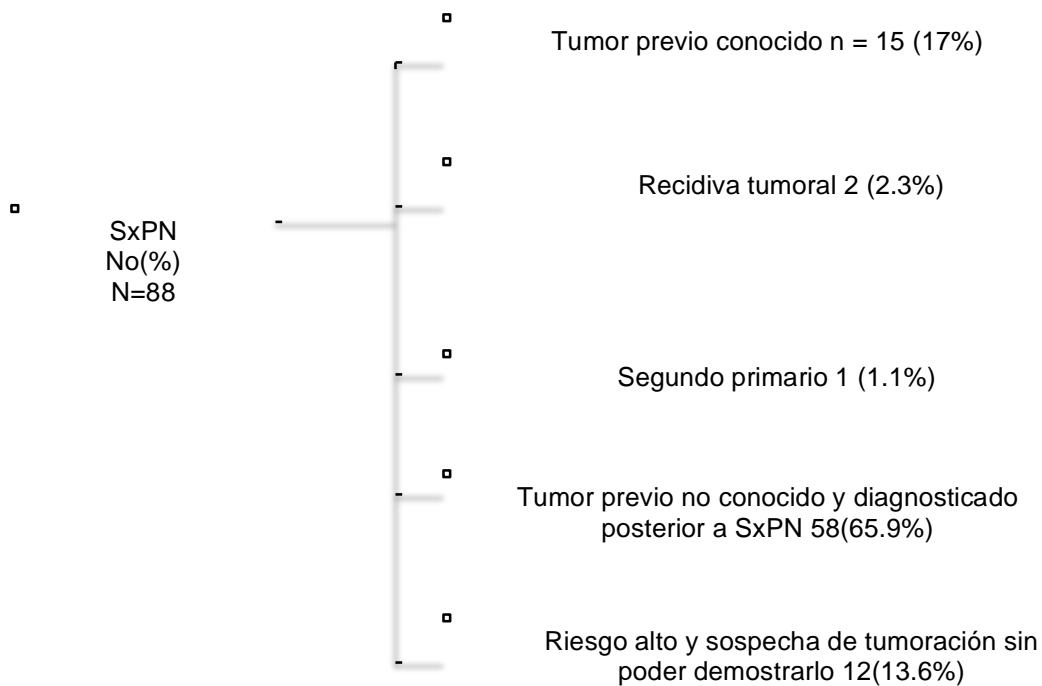
Respecto a los anticuerpos contra antígenos neuronales específicos, fueron solicitados en 25 pacientes (28.4%) de los cuales 13 (52%) estuvieron presentes. El anticuerpo mas frecuente fue el anti-Hu con 8 casos (61.5%) en suero, y 1 paciente (7.7%) lo tuvo presente en suero y LCR (flujograma resultados 4) .



**Flujograma resultados 4:** Solicitud y presencia de Anticuerpos contra antígenos neuronales específicos en LCR y/o suero.

<sup>a</sup> El total incluye a todos los anticuerpos pedidos y pacientes con anticuerpos selectivamente pedidos

En relación al perfil tumoral, se dividieron para mejor caracterización en aquellos con diagnóstico tumoral previo conocido, aquellos que recidivaron, quienes presentaron un segundo primario, quienes no tenían padecimiento oncológico previamente conocido y éste fuese diagnosticado posterior al SxPN y aquellos quienes cumplían el criterio de riesgo alto de tumoración sin poder demostrarlo mediante resultado histopatológico.



**Flujograma resultados 5:** Perfil tumoral de pacientes con diagnóstico de SxPN

El 17% de los pacientes ya tenían un diagnóstico oncológico previo, mientras que el 65.9% debutaron con el SxPN y posteriormente se les descubrió la neoplasia. De los pacientes con cáncer previamente conocido, el cáncer de mama fue el más frecuente en 6 pacientes (6.8%), seguido de Timoma en 2 pacientes (2.3%) y ovario 2(2.3%). Los pacientes que ya tenían una tumoración previa y que recidivaron fueron 2 (2.3%) del tipo Timoma y solo 1 paciente (1.1%) fue diagnosticada con un segundo primario. El primero mama y el segundo adenocarcinoma gástrico. Para las neoplasias diagnosticadas después del SxPN, las neoplasias hematológicas fueron menos frecuentes que los tumores sólidos, timoma fue diagnosticado en 17 pacientes (19.3%) , seguido de 9 (10.2%) síndromes de POEMS, mama en 5 pacientes (5.7%), con la misma frecuencia de 3 pacientes (3.4%) se diagnosticó al Linfoma no Hodgkin y al pulmonar de células no pequeñas (Tabla resultados 4) .

**Tabla resultados 4:** Perfil de padecimientos oncológicos asociados a Síndromes Neurológicos paraneoplásicos

Perfil oncológico	No (%) n= 88
<b>Tumor conocido previo a SxPN</b>	
Mama	6 (6.8)
Timoma	2 (2.3)
Mieloma	1 (1.1)
Mieloma/POEMS	1 (1.1)
Hepatocarcinoma	1 (1.1)
Seminoma primario	1 (1.1)
Linfoma Hodgkin	1 (1.1)
Próstata	1 (1.1)
Ovario	2 (2.3)
Colon	1 (1.1)
<b>Tumor conocido y recidivante</b>	
Timoma	2 (2.3)
<b>Tumor conocido y segundo primario</b>	
Mama-Gástrico	1 (1.1)
<b>Tumor previo no conocido y diagnosticado posterior a SxPN</b>	
Mama	5 (5.7)
Timoma	17 (19.3)
Mieloma	1 (1.1)
Mieloma/POEMS	9 (10.2)
Cervico-uterino	2 (2.3)
Parótidas	1 (1.1)
Renal de células claras	2(2.3)
Tiroides papilar	2(2.3)
Ovarico	2 (2.3)
Pancreas	1 (1.1)
Linfoma Hodgkin	2 (2.3)
Linfoma no Hodgkin	3 (3.4)
Pulmonar de células pequeñas	1 (1.1)
Pulmonar de células no pequeñas	3 (3.4)
Vesical	1 (1.1)
Colon	2 (2.3)
Recto	1 (1.1)
Feocromocitoma	1 (1.1)
Adenocarcinoma Gástrico	2 (2.3)
Epidermoide (primario desconocido)	1 (1.1)
GIST <sup>a</sup>	1 (1.1)
Carcinoma Uterino	1 (1.1)
<b>Riesgo alto y sospecha de tumoración sin poder demostrarlo</b>	<b>12 (13.6)</b>

<sup>a</sup>Gastrointestinal stromal tumor (GIST)

**Tabla resultados 5:** Asociación de síndrome clínico con tipo de tumor

Características	Pacientes con diagnóstico SxPN No (%) (n= 88 )	Tumor conocido Previo a SxPN (n=15)	Tumor diagnosticado posterior a SxPN (n=58)	Tumor recidivante o segundo primario n=3	Riesgo alto sin diagnóstico Tumoral confirmado (n=12)
<b>SNC</b>					
Encefalomiелitis	4 (4.5)	1 (6.7)	1(1.7)	0 (0)	2 (16.7)
Encefalitis límbica	4 (4.5)	1 (6.7)	3 (5.2)	0 (0)	0 (0)
Degeneración cerebelosa	1(1.1)	0 (0)	1 (1.7)	0 (0)	0 (0)
Enfermedad de motoneurona	1(1.1)	0 (0)	1 (1.7)	0 (0)	0 (0)
<b>Nervio periférico y ganglio de la raíz dorsal</b>					
Neuronopatía subaguda sensitiva	1(1.1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (8.3)
Paresia gastrointestinal o pseudobstrucción	1(1.1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (8.3)
Neuropatía aguda sensitivo motora (Guillian Barré)	3 (3.4)	2 (13.3)	1 (1.7)	0 (0)	0 (0)
Neuropatía sensitivo-motora subaguda y crónica	10(11.3)	3 (20.0)	5 (8.6)	1 (33.3)	1 (8.3)
Neuropatía autonómica pura	1(1.1)	0 (0)	1 (1.7)	0 (0)	0 (0)
Neuropatía de discrasias de células plasmáticas y linfoma	13 (14.7)	2(13.3)	11 (19)	0 (0)	0 (0)
Neuromiotonía adquirida	1(1.1)	1 (6.7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
<b>Unión neuromuscular</b>					
- Miastenia Gravis	16(18.2)	0 (0)	14 (24.1)	2 (66.7)	0 (0)
<b>Músculo</b>					
- Dermatomiositis <sup>a</sup>	27(30.6)	4 (26.7)	18 (31.0)	0(0)	5 (41.7)
- Polimiositis	3 (3.4)	1 (6.7)	2 (3.4)	0 (0)	0 (0)
<b>Otros (síndromes compartidos)</b>					
- Síndrome convulsivo y Neuropatía sensitivo motora subaguda y crónica	1(1.1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (8.3)
- Paresia gastrointestinal o pseudobstrucción con Neuropatía sensitivo motora subaguda y crónica	1(1.1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (8.3)

<sup>a</sup> Dos pacientes con diagnóstico de Dermatomiositis amiopática

La asociación tumoral con respecto al síndrome neurológico fue de la siguiente manera, los pertenecientes al grupo del SNC tuvieron mayor número de detección tumoral posterior al debut neurológico 2 casos en total previos al SxPN y 6 pacientes con diagnóstico oncológico posterior. Existió un comportamiento semejante para los diagnósticos del grupo de nervio periférico ganglio de raíz

dorsal siendo en la neuropatía asociada a discrasias de células plasmáticas linfoma donde más pacientes fueron diagnosticados 11 (19%) seguido de la neuropatía sensitivo-motora subaguda y crónica con 5 pacientes (8.6%). Para los padecimientos neuromusculares 14 pacientes (24.1) fueron diagnosticados una vez que se había hecho el diagnóstico de miastenia gravis. Para los casos músculo, la mayoría de los pacientes tuvieron diagnóstico de dermatomiositis aquí se incluyó a los diagnosticados con dermatomiositis amiopática, 18 pacientes fueron diagnosticados posterior al SxPN y en 5 de ellos no fue posible encontrar el primario (Tabla resultados 5).

Para las opciones terapéuticas se dividió en tratamiento del tumor y tratamiento del SxPN, En el tratamiento del SxPN se subdividió en el inicial y en el de seguimiento. La mayoría de los pacientes tuvo tratamiento con esteroides VO o IV al inicio 46 (56.3%), 9 pacientes fueron tratados con plasmaféresis (10.2%), 2 (2.3%) con inmunoglobulina o con la combinación de inmunosupresor mas esteroide, 29 de ellos (33%) no recibieron ningún tratamiento.

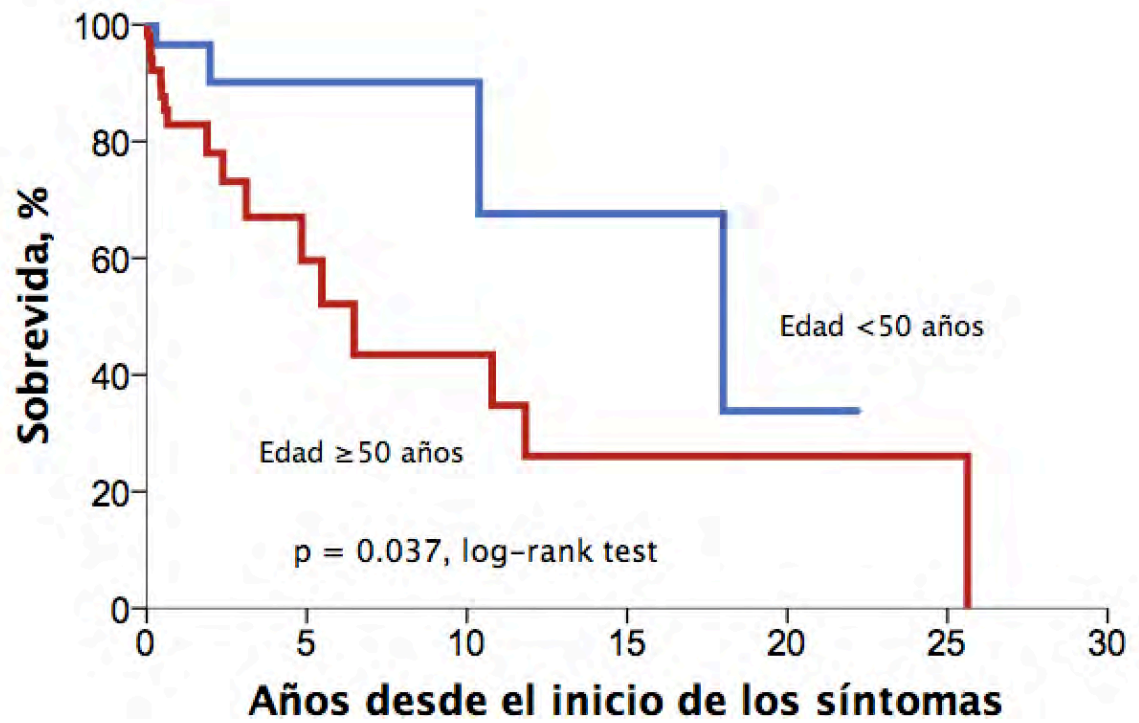
En el seguimiento 33 pacientes (37.9%) no recibieron tratamiento y de 3 (3.4%) se desconoce, el resto ocupo esteroide o alguno tipo de inmunosupresor. El 79.5% de los pacientes fueron tratados de su padecimiento oncológico y 7 no fueron tratados (8%) por diversas razones (tabla resultados 6) .

**Tabla resultados 6:** Perfil de tratamiento

<b>Tratamiento</b>	<b>Pacientes con diagnóstico SxPN No (%) (N= 88 )</b>
<b>SxPN Inicial</b>	
Esteroides al inicio	46 (56.3)
Inmunoglobulina	2 (2.3)
Plasmaféresis	9 (10.2)
Inmunosupresores + esteroide	2 (2.3)
Ningún tratamiento	29 (33)
<b>Seguimiento</b>	
Esteroide	18 (20.7)
Azatioprina	19 (21.8)
Rituximab	1 (1.1)
Ciclofosfamida	4 (4.6)
Metotexate	4 (4.6)
Hidroxicloroquina	3 (3.4)
Micofenolato	1 (1.1)
Esteroide + Azatatioprina	1(1.1)
Se desconoce	3 (3.4)
Ninguno	33 (37.9)
<b>Tumor</b>	
Tratado	70 (79.5)
No tratado	7 (8.0)
No aplica	11 (12.5)

Se analizó la sobrevida de acuerdo a la edad y se encontró que ser mayor de 50 años disminuía la sobrevida significativamente independientemente de la patología paraneoplásica o tumoral (Gráfica resultados 1).





Gráfica resultados 1: curvas de supervivencia de acuerdo a edad

## DISCUSIÓN

---

Este es el estudio a nuestro conocimiento más grande en lo que respecta a Síndromes paraneoplásicos neurológicos en nuestro país. El 73.9 de los casos de este estudio cumplen criterios para síndrome paraneoplásico definitivo. En cuanto al perfil clínico y basal de la población, un porcentaje considerable (33%) de los pacientes se encuentra como estatus indefinido. Por el padecimiento oncológico y neurológico la probabilidad es que estos pacientes hallan fallecido, sin embargo al no tener documentada la fecha precisa de fallecimiento se agruparon así. Comparativamente con la literatura de los pacientes que se logra documentar la causa de fallecimiento es mayor debido a patología tumoral que respecto a patología neurológica.

Por la características de nuestra institución, la mayoría de las patologías paraneoplásicas vistas pertenecen al sistema nervioso periférico y siendo la dermatomiositis y la miastenia gravis los dos síndromes neurológicos paraneoplásicos mas frecuentemente vistos. Y seguidos de neuropatías asociadas a discrasias y las sensitivo motoras crónicas como las mas frecuentes del grupo de nervio periférico.

Consideramos que debido al perfil clínico de nuestros pacientes ( mayor número del grupo de unión neuromuscular y músculo) y quizás a una inadecuada estandarización para el abordaje de pacientes con sospecha de síndrome paraneoplásico algunos pacientes tienen únicamente solicitados anticuerpos anti-neuronales y anticuerpos anti-neuronales específicos en suero. Sin embargo de los pacientes con anticuerpos anti-neuronales específicos la positividad fue del 63.6 % es equiparable con la literatura internacional.

De acuerdo a otros estudios, la mayoría de los pacientes con SxPN no se conocen con tumoración sólida o hematológica previa. En este trabajo, prácticamente en el

66% de los pacientes el SxPN precedió a la neoplasia que es un número muy semejante al 60% reportado. Igualmente las neoplasias sólidas son mas frecuentes que las hematológicas tanto en el grupo de los conocidos previamente con neoplasia como en los diagnosticados posterior al síndrome neurológico. La distribución de tumores confirmados independientemente de si fueron diagnosticados previo o posterior al SxPN son timoma, mama, mieloma, pulmonar de células no pequeñas, gástrico y linfoma de Hodgkin.

Se observó que la edad y la mortalidad tienen una relación estadísticamente significativa para los pacientes mayores de 50 años. Siendo esta una variable que per se confiere mal pronóstico.

Se han usado diferentes inmunoterapias basados en el principio que esta patología es inmunomediada, incluidos esteroides, inmunoglobulinas y recambio plasmático. Por los recursos de nuestro centro la inmunoglobulina no es un tratamiento al que se tenga fácil acceso y por ello consideramos que la terapia más utilizada, quizá en parte por el síndrome clínico de base, es con esteroides seguido de la plasmaféresis. Una vez hecho el diagnóstico tumoral, el tratamiento en prácticamente el 80% de nuestra población fue a base de quimioterapia, radioterapia o cirugía individualizado a la naturaleza del padecimiento oncológico.

## CONCLUSIONES

---

El presente estudio confirma el comportamiento epidemiológico, clínico y serológico de los síndromes neurológicos paraneoplásicos reportado en la literatura internacional con la experiencia de un centro de concentración en México. Describe el perfil de temporalidad del padecimiento oncológico respecto al síndrome neurológico, demostrando que al ser una patología que su mayor porcentaje precede al diagnóstico tumoral también en nuestro centro es de relevancia sospecharla y abordarla adecuadamente con los recursos que se disponen en nuestro ámbito. Demuestra que la patología tumoral continua siendo la causa primaria de muerte. Finalmente, expone que la edad es una variable de mal pronóstico en la sobrevida independiente de la patología neoplásica o neurológica.

## REFERENCIAS

---

1. Darnell, RB, Posner JB. Paraneoplastic syndromes involving the Nervous System. *N Eng J Med* 2003; 16: 1543-54.
2. Dalmau J, Rosenfeld MR. Paraneoplastic neurologic syndromes. In: Kasper DL, Braunwald E, Fauci AS, et al, eds. *Harrison's principles of internal medicine*. Edi 16. New York: McGraw-Hill 2005: 571– 575.
3. Darnell RB, Posner JB. Paraneoplastic síndromes affecting the nervous system. *Semin Oncol* 2006; 33(3):270–98.
4. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. *Global cancer statistics, 2002*
5. Kuri MP, Vargas CM, López SZ, Rizo RP. Epidemiología del cáncer en México. En: Pérez-Tamayo R. *El cáncer en México*. México: El Colegio Nacional 2003.
6. Secretaría de Salud. Dirección General de Epidemiología, compendio de Cancer 2000. Mortalidad/Morbilidad. Registro histopatológico de Neoplasias Malignas 2000.
7. Sculier J-P, Feld R, Evans WK, et al. Neurologic disorders in patients with small cell lung cancer. *Cancer* 1987;60:2275-8.
8. Levy Y, Afek A, Sherer Y, et al. Malignant thymoma associated with autoimmune diseases: a retrospective study and review of the literature. *Semin Arthritis Rheum* 1998;28: 73-9.
9. Latov N. Pathogenesis and therapy of neuropathies associated with monoclonal gammopathies. *Ann Neurol* 1995;37:Suppl 1:S32-S42.
10. Rudnicki SA, Dalmau J. Paraneoplastic syndromes of the spinal cord, nerve, and muscle. *Muscle Nerve* 2000;23:1800 –1818.
11. Graus F, Delattre JY, Antoine JC, et al. Recommended diagnostic criteria for paraneoplastic neurological syndromes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004;75:1135 –1140.
12. Dalmau J, Gultekin HS, Posner JB. Paraneoplastic neurologic syndromes: pathogenesis and physiopathology. *Brain Pathol* 1999;9:275 – 284.

13. Bataller L, Dalmau JO. Paraneoplastic disorders of the central nervous system: update on diagnostic criteria and treatment. *Semin Neurol* 2004a; 24:461– 471.
14. Antoine JC, Honnorat J, Camdessanche JP, et al. Paraneoplastic anti-CV2 antibodies react with peripheral nerve and are associated with a mixed axonal and demyelinating peripheral neuropathy. *Ann Neurol* 2001; 49:214-221.
15. Shoenfeld Y, Gershwin M, Meroni . capítulo 77 y 78. *Autoantibodies*, 2ª edición 2007.
16. Lancaster E, Paraneoplastic Disorders. *Continuum* 2015 Apr;21, Neuro-oncology:452-75
17. Marx A, Pfister F, Schalke B, et al. The different roles of the thymus in the pathogenesis of the various myasthenia gravis subtypes. *Autoimmun Rev* 2013;12(9): 875-884
18. Burk K, Wick M, Roth G, et al. Antineuronal antibodies in sporadic late-onset cerebellar ataxia. *J Neurol* 2010;257(1):59-62.
19. Cacho B, Estañol B. Síndromes neurológicos paraneoplásicos parte II. Sistema nervioso periférico y autonómico. *Revista Mexicana de Neurociencias* Mayo-Jun 2010, 11:226-233.
20. Vernino S, Lennon VA. Neuronal ganglionic acetylcholine receptor autoimmunity. *Ann NY Acad Sci* 2003;998:211- 214.
21. Andras C, Ponyi A, Constantin T, et al. Dermatomyositis and polymyositis associated with malignancy: a 21-year retrospective study. *J Rheumatol* 2008;35(3):438-444.
22. López B, Cacho B. Asociación entre miopatías inflamatorias idiopáticas con neoplasias: Experiencia en México. Trabajo libre. Asociación de Médicos del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán Octubre 06-09, Aguascalientes, Ags.
23. Cacho B. Síndromes neurológicos Paraneoplásicos (parte 1). Abordaje y características. *Revista Mexicana de Neurociencias*. Marzo-Abril 2010 11,2: 150-159.

24. Graus F, Keime-Guibert F, Rene R, et al. Anti-Hu-associated paraneoplastic encephalomyelitis: analysis of 200 patients. *Brain* 2001;124(pt 6):1138-1148).
25. Hoffmann LA, Jarius S, Pellkofer HL, et al. Anti-Ma and anti-Ta associated paraneoplastic neurological syndromes: 22 newly diagnosed patients and review of previous cases. *J Neurol Neurosurg, Psychiatry* 2008;79(7):767-773.
26. Dalmau J, Graus F, Villarejo A, et al. Clinical analysis of anti-Ma2-associated encephalitis. *Brain* 2004;127(pt 8):1831-1844.
27. Peterson K, Rosenblum MK, Kotanides H, Posner JB. Paraneoplastic cerebellar degeneration. I. A clinical analysis of 55 anti-Yo antibody-positive patients. *Neurology* 1992;42(10):1931-1937
28. Pittock SJ, Lucchinetti CF, Lennon VA. Anti-neuronal nuclear autoantibody type 2: paraneoplastic accompaniments. *Ann Neurol* 2003;53(5):580-587
29. Honnorat J, Cartalat-Carel S, Ricard D, et al. Onco-neural antibodies and tumour type determine survival and neurological symptoms in paraneoplastic neurological syndromes with Hu or CV2/CRMP5 antibodies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2009;80(4): 412-416.
30. Vernino S, Lennon VA. New Purkinje cell antibody (PCA-2): marker of lung cancer-related neurological autoimmunity. *Ann Neurol* 2000;47(3):297-305
31. Chan KH, Vernino S, Lennon VA. ANNA-3 anti-neuronal nuclear antibody: marker of lung cancer-related autoimmunity. *Ann Neurol* 2001;50(3):301-311.
32. Burton AR, Baquet Z, Eisenbarth GS, et al. Central nervous system destruction mediated by glutamic acid decarboxylase-specific CD4+ T cells. *J Immunol* 2010;184(9):4863-70.
33. Pittock SJ, Lucchinetti CF, Parisi JE, et al. Amphiphysin autoimmunity: paraneoplastic accompaniments. *Ann Neurol* 2005;58(1): 96-107.
34. Dalmau J, Lancaster E, Martinez-Hernandez E, et al. Clinical experience and laboratory investigations in patients with anti-NMDAR encephalitis. *Lancet Neurol* 2011;10(1):63-74

35. Lai M, Hughes EG, Peng X, et al. AMPA receptor antibodies in limbic encephalitis alter synaptic receptor location. *Ann Neurol* 2009;65(4):424-434
36. Gleichman AJ, Panzer JA, Baumann BH, et al. Antigenic and mechanistic characterization of anti-AMPA receptor encephalitis. *Ann Clin Transl Neurol* 2014;1(1):180-189.
37. Petit-Pedrol M, Armangue T, Peng X, et al. Encephalitis with refractory seizures, status epilepticus, antibodies to the GABAA receptor: a case series, characterisation of the antigen, and analysis of the effects of antibodies. *Lancet Neurol* 2014;13(3):276-286.
38. Hutchinson M, Waters P, McHugh J, et al. Progressive encephalomyelitis, rigidity, and myoclonus: a novel glycine receptor antibody *Neurology* 2008;71(16):1291-1292.
39. Lai M, Huijbers MG, Lancaster E, et al. Investigation of LGI1 as the antigen in limbic previously attributed to potassium channels: a case series. *Lancet Neurol* 2010;9(8):776-785.
40. Lancaster E, Martinez-Hernandez E, Titulaer MJ, et al. Antibodies to metabotropic glutamate receptor 5 in the Ophelia syndrome. *Neurology* 2011;77(18):1698-1701.
41. Coesmans M, Smitt PA, Linden DJ, et al. Mechanisms underlying cerebellar motor deficits due to mGluR1-autoantibodies. *Ann Neurol* 2003;53(3):325-336.
42. Hoftberger R, Sabater L, Ortega A, et al. Patient with homer-3 antibodies and cerebellitis. *JAMA Neurol* 2013;70(4):506-509.
43. de Graaff E, Maat P, Hulsenboom E, et al. Identification of delta/notch-like epidermal growth factor-related receptor as the Tr antigen in paraneoplastic cerebellar degeneration. *Ann Neurol* 2012;71(6): 815-824.
44. Dale RC, Merheb V, Pillai S, et al. Antibodies to surface dopamine-2 receptor in autoimmune movement and psychiatric disorders. *Brain* 2012;135(pt 11):3453-3468.
45. Paul N, Kleinig T. Therapy of paraneoplastic disorders of the CNS. *Expert Rev Neurother.* 2015; 15(2): 187-93.