



UNIVERSIDADE DA BEIRA INTERIOR
Ciências da Saúde

Síndromes Paraneoplásicas Neurológicas: relação anticorpo, síndrome clínica e neoplasia

João Pedro Gomes de Oliveira

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em
Medicina
(ciclo de estudos integrado)

Orientador: Prof. Doutor Francisco José Álvarez Pérez

Covilhã, maio de 2015

Dedicatória

Aos meus pais que sempre me mostraram o caminho da honestidade e me ensinaram o valor do trabalho.

Aos meus irmãos que me acompanham sempre.

Agradecimentos

Ao Professor Doutor Francisco José Álvarez Pérez, um exemplo de dedicação, pela ajuda que me prestou na realização deste projecto.

À Faculdade de Ciências da Saúde, à Universidade da Beira Interior e à cidade da Covilhã por todos os ensinamentos transmitidos ao longo destes 6 anos.

Aos meus pais por me terem proporcionado esta oportunidade e por me terem encorajado a percorrer este caminho.

A toda a minha família pelo orgulho demonstrado e por estar sempre presente, nos bons e nos maus momentos.

Aos meus amigos da Covilhã, que foram a minha família nesta cidade, um enorme obrigado por estes 6 anos maravilhosos.

Aos meus amigos de infância, companheiros de uma vida.

Resumo

As síndromes paraneoplásicas neurológicas são distúrbios neurológicos mediados pelo sistema imunitário, os quais surgem em associação a uma neoplasia maligna mas são independentes dos efeitos do tumor primário ou de metástases. Representam um conjunto heterogéneo de distúrbios, que surgem de forma aguda ou subaguda, e podem afetar qualquer parte do sistema nervoso central e periférico, incluindo a junção neuromuscular. Calcula-se que atinjam 0,01-1% dos pacientes diagnosticados com cancro, sendo que a síndrome neurológica precede o seu diagnóstico em 70% dos casos.

A fisiopatologia destas síndromes não se encontra bem estabelecida. Acredita-se que a expressão de proteínas neuronais pelo tumor inicie uma resposta imunológica que acaba por ser erradamente direcionada contra o sistema nervoso. Esta resposta imunológica ocorre por intermédio de anticorpos que reagem contra antígenos expressos pelo tumor e pelo sistema nervoso. Os anticorpos podem ser directamente patogénicos, no caso dos anticorpos ativos contra antígenos da superfície neuronal, ou podem ser o componente humoral de uma complexa resposta imune, possivelmente mediada por células T citotóxicas, no caso dos anticorpos ativos contra antígenos intracelulares. Estes anticorpos antineuronais podem ser detetados no plasma ou no líquido cefalorraquidiano, e são auxiliares importantíssimos para diagnosticar esta patologia. A presença de anticorpos ativos contra antígenos intracelulares sugere fortemente uma etiologia paraneoplásica, enquanto a detecção de anticorpos activos contra antígenos da superfície neuronal não diferencia os casos paraneoplásicos dos não-paraneoplásicos.

As diferentes síndromes paraneoplásicas neurológicas possuem características clínicas que as distinguem umas das outras, e cada uma associa-se a um espectro de anticorpos e de neoplasias característico. As mais comuns são a degenerescência cerebelosa subaguda, a neuropatia sensitiva e a encefalite límbica. Apesar de praticamente qualquer neoplasia poder originar estas disfunções neurológicas, os tumores mais frequentemente envolvidos são o carcinoma pulmonar de pequenas células, o cancro da mama, o do ovário, o do pulmão de não pequenas células e o timoma.

Em 2004 foram elaborados alguns critérios de diagnóstico, contudo, dada a rápida evolução do estudo destas síndromes, estes necessitam de ser revistos.

Após o diagnóstico de uma síndrome paraneoplásica neurológica é fundamental identificar e tratar a neoplasia subjacente, a qual se encontra frequentemente num estágio precoce e

localizado, podendo deste modo ser tratada mais facilmente. Os anticorpos antineuronais são um auxiliar importante pois ajudam a focar a pesquisa neoplásica.

O tratamento específico das síndromes paraneoplásicas neurológicas baseia-se na imunoterapia, que é usada empiricamente. A eficácia potencial do tratamento pode ser antecipada de acordo com o tipo de anticorpo presente. A elucidação do mecanismo patogénico destas síndromes poderá permitir o desenvolvimento de novas estratégias imunoterapêuticas.

Palavras-chave

Paraneoplásico, sistema nervoso, cancro, síndrome, anticorpos.

Abstract

Paraneoplastic neurological syndromes are immune-mediated neurological disorders associated with cancers that are not caused by invasion of the tumor or its metastases. They represent a heterogeneous group of disorders, which onset are often acute or subacute, and can affect any part of the central and peripheral nervous system, including the neuromuscular junction. It is estimated that they affect 0.01-1% of patients diagnosed with cancer, wherein the neurological syndrome precedes the cancer diagnose in 70% of cases.

The pathophysiology of these syndromes is not well established. It is believed that the expression of neuronal proteins by a tumor provokes an immune response that is misdirected against the nervous system. This immune response is mediated by antibodies that react against antigens expressed by the tumor and the nervous system. Antibodies can be directly pathogenic, in the case of antibodies that target neuronal-surface antigens, or may be the humoral component of a complex immune response, possibly mediated by cytotoxic T cells, in the case of antibodies that target intracellular antigens. These antineuronal antibodies can be detected in serum or cerebrospinal fluid, and are very important tools to diagnose this pathology. The presence of antibodies to intracellular antigens strongly suggests a paraneoplastic origin, while the detection of antibodies to neuronal-surface antigens doesn't differentiate paraneoplastic cases of non-paraneoplastic.

The different paraneoplastic neurological syndromes have clinical features that differentiate each other, and each one is associated with a characteristic spectrum of antibodies and cancers. The most common are subacute cerebellar degeneration, sensory neuronopathy and limbic encephalitis. Although virtually any cancer can produce these neurological disorders, the tumors most frequently involved are small-cell lung carcinoma, breast and ovary cancers, non-small cell lung cancer and thymoma.

In 2004 some diagnostic criteria were developed, however, given the rapid evolution of these syndromes study, they need to be revised.

After the diagnosis of a paraneoplastic neurological syndrome it is essential to identify and treat the underlying cancer, which is often in an early and confined stage and may be thus treated more easily. Antineuronal antibodies can help focusing the neoplastic search.

The specific treatment of paraneoplastic neurological syndromes is based in immunotherapy, which is used empirically. The potential effectiveness of treatment may be anticipated according to the detected antibody type. Elucidation of the pathogenic mechanism of these syndromes may allow the development of new immunotherapeutic strategies.

Keywords

Paraneoplastic, nervous system, cancer, syndrome, antibodies.

Índice

Dedicatória.....	iii
Agradecimentos	v
Resumo	vii
Palavras-chave	viii
Abstract.....	ix
Keywords	x
Lista de Figuras.....	xiii
Lista de Tabelas.....	xv
Lista de Acrónimos.....	xvii
Capítulo 1. Introdução	1
Capítulo 2. Metodologia	3
Capítulo 3. Considerações gerais.....	5
3.1 Epidemiologia	6
3.2 Anticorpos e patogênese	7
3.2.1 Anticorpos contra antígenos neuronais intracelulares.....	8
3.2.2 Anticorpos contra antígenos da superfície neuronal.....	12
Capítulo 4. Síndromes paraneoplásicas neurológicas específicas	15
4.1 Síndromes que afetam o sistema nervoso central	15
4.1.1 Degenerescência cerebelosa subaguda	15
4.1.2 Encefalomielite.....	17
4.1.3 Encefalite límbica	18
4.1.4 Encefalite anti-NMDAR	20
4.1.5 Opsoclónus-mioclónus.....	21
4.1.6 Síndrome da pessoa rígida.....	22
4.1.7 Síndromes que afetam o sistema visual.....	22
4.2 Síndromes que afetam o sistema nervoso periférico	24
4.2.1 Neuropatia sensitiva.....	24
4.2.2 Vasculite de nervos e músculos	25
4.2.3 Neuropatia periférica associada a gamopatias monoclonais malignas	25
4.2.4 Neuropatia autonômica	25
4.2.5 Hiperexcitabilidade dos nervos periféricos.....	26
4.2.6 Síndrome miastênica de Eaton e Lambert.....	27
4.2.7 Miastenia gravis	28
4.2.8 Dermatomiosite	28
4.2.9 Miopatia necrosante aguda.....	29

Capítulo 5. Abordagem diagnóstica	31
Capítulo 6. Tratamento.....	35
6.1 Tratamento antitumoral.....	35
6.2 Imunoterapia	35
6.3 Considerações adicionais	36
Capítulo 7. Conclusões e perspectivas futuras.....	37
Bibliografia.....	39

Lista de Figuras

Figura 1: Um mecanismo proposto para a degeneração neuronal paraneoplásica 11

Lista de Tabelas

Tabela 1: Síndromes paraneoplásicas neurológicas clássicas e não-clássicas.....	5
Tabela 2: Critérios de diagnóstico (2004) das síndromes paraneoplásicas neurológicas.....	6
Tabela 3: Listagem dos anticorpos ativos contra antígenos intracelulares, juntamente com os antígenos por estes reconhecidos, as neoplasias e as síndromes neurológicas a que estão associados	8
Tabela 4: Listagem dos anticorpos ativos contra antígenos da superfície celular, juntamente com os antígenos por estes reconhecidos, as neoplasias e as síndromes neurológicas a que estão associados	12

Lista de Acrónimos

AChR	Recetor de acetilcolina
AMPA	α -amino3-hidroxi-5-metilisoxazol-4-propionato
AON	Anticorpos onconeuronais
APC	Células apresentadoras de antígenos
CASPR2	<i>Contactin-associated protein-like 2</i>
CDR2	<i>Cerebellar degeneration-related protein</i>
CK	Creatina fosfoquinase
CMH	Complexo major de histocompatibilidade
CPPC	Carcinoma pulmonar de pequenas células
DSCA	Degenerescência cerebelosa subaguda
DNER	<i>Delta/notch-like epidermal growth factor-related receptor</i>
EEG	Eletroencefalografia
EM	Encefalomielite
EMG	Eletromiografia
ERG	Eletrorretinografia
FDG	Fluorodesoxiglicose
GABA _B	Ácido γ -aminobutírico do tipo B
GAD	Descarboxilase do ácido glutâmico
HLA	Antígeno leucocitário humano
HNP	Hiperexcitabilidade dos nervos periféricos
IgG	Imunoglobulina G
IgIV	Imunoglobulina intravenosa
LCR	Líquido cefalorraquidiano
LG11	<i>Leucine-rich glioma-inactivated 1</i>
MG	Miastenia gravis
mGluR	Recetor metabotrópico de glutamato
Musk	<i>Muscle-specific tyrosine kinase</i>
NMDAR	Recetor de N-metil-D-aspartato
NS	Neuropatia sensitiva
OM	Opsclónus-mioclónus
PET	Tomografia emissora de positrões
RAC	Retinopatia associada ao cancro
RAM	Retinopatia associada ao melanoma
RM	Ressonância magnética
SNC	Sistema nervoso central
SNP	Sistema nervoso periférico
SMEL	Síndrome miasténica de <i>Eaton e Lambert</i>
SPN	Síndromes paraneoplásicas neurológicas
TC	Tomografia computadorizada
VEGF	Fator de crescimento vascular endotelial
VGCC	Canais de cálcio dependentes de voltagem
VGKC	Canais de potássio dependentes de voltagem
VS	Velocidade de sedimentação

Capítulo 1. Introdução

Em 1949, *Guichard e Vignon* utilizaram o termo “paraneoplásico” no diagnóstico diferencial de um paciente com múltiplas neuropatias cranianas e radiculares provocadas por metástases decorrentes de uma neoplasia uterina.⁽¹⁾ *Guichard* e colaboradores posteriormente estudaram três pacientes com suspeita de neuropatias metastáticas similares, cujas autópsias não demonstraram invasão metastática.⁽²⁾ Posto isto, os autores propuseram a utilização do termo “paraneoplásico” para descrever tais neuropatias. O mesmo termo foi mais tarde utilizado para descrever muitas complicações neoplásicas que não podiam ser atribuídas a mecanismos identificáveis, como metástases, infecções, coagulopatias ou efeitos secundários da terapia antineoplásica.

As síndromes paraneoplásicas neurológicas (SPN) são tradicionalmente definidas como uma síndrome neurológica aguda ou subaguda, que surge associada a uma neoplasia maligna. A sua fisiopatologia é independente de efeitos diretos do tumor primário, de metástases, de efeitos da radioterapia ou quimioterapia, de infecções ou de défices vitamínicos. Contudo, tendo em conta o conhecimento atual, esta definição deve ser atualizada para síndromes neurológicas mediadas pelo sistema imune associadas a neoplasias.⁽³⁾ As SPN representam um conjunto heterogêneo de distúrbios neurológicos que podem afetar qualquer parte do sistema nervoso central e periférico, incluindo a junção neuromuscular. Apesar de se tratar de uma condição rara, assume particular importância uma vez que na maioria das vezes precede as manifestações clínicas da neoplasia subjacente, oferecendo assim a possibilidade de detetar o tumor numa fase precoce, e deste modo aumentar as hipóteses de tratamento.⁽⁴⁾

A descoberta, há cerca de 50 anos atrás, de anticorpos circulantes ativos contra antigénios neuronais intracelulares, específicos das SPN, revolucionou a compreensão desta patologia, estabelecendo a sua etiologia autoimune e facilitando o seu diagnóstico.⁽⁵⁾ A maioria das SPN está associada a anticorpos que reconhecem antigénios expressos tanto pelo tumor como pelo sistema nervoso. Estes anticorpos são muitas vezes essenciais para diagnosticar uma SPN específica, orientando também a investigação diagnóstica subsequente para a deteção da neoplasia subjacente. Apesar do papel destes anticorpos no desenvolvimento dos distúrbios neurológicos ainda não estar totalmente clarificado, têm surgido alguns estudos nos últimos anos que têm reforçado a sua influência.⁽³⁾

A recente descoberta da existência de anticorpos ativos contra antigénios neuronais membranares, como canais iónicos ou recetores celulares, transformou o conceito das SPN.⁽⁶⁾ Estes anticorpos parecem ter um papel direto na génese dos distúrbios neurológicos a que estão associados, e podem surgir em pacientes que não têm uma neoplasia associada.

Nos últimos anos, o aperfeiçoamento dos métodos de pesquisa tem permitido a identificação de novos anticorpos, os quais estão associados a um espectro característico de distúrbios neurológicos e a um determinado subgrupo de neoplasias.

Com este trabalho pretende-se realizar uma revisão bibliográfica atualizada e alargada das síndromes paraneoplásicas neurológicas, focando a relação entre os anticorpos e as síndromes clínicas e neoplasias associadas. Primeiramente serão abordados aspetos de índole geral, aludindo aos dados epidemiológicos disponíveis, anticorpos conhecidos e conhecimento atual da fisiopatologia. Seguidamente serão caracterizadas individualmente as diferentes síndromes conhecidas. Por fim, é proposto um esquema de abordagem diagnóstica a pacientes com suspeita de uma SPN, e são descritos os recursos disponíveis para o tratamento, bem como as suas indicações.

Capítulo 2. Metodologia

Para a elaboração desta monografia procedeu-se a uma revisão sistemática da literatura científica sobre esta temática, com recurso às bases de dados *Pubmed*, *Medscape* e *B-on*. Estas foram escolhidas pela credibilidade, amplo espectro de informação e impacto na comunidade científica. Utilizaram-se como palavras-chave: “*paraneoplastic*”, “*nervous system*”, “*cancer*”, “*syndrome*” e “*antibodies*”. Não foi imposta qualquer limitação temporal, no entanto foi dada preferência aos artigos mais atuais. O idioma foi restringido para português, inglês e espanhol. Recorreu-se também a algumas referências bibliográficas citadas em artigos selecionados durante a pesquisa. A pesquisa foi realizada entre os dias 29 de setembro de 2014 e 10 de abril de 2015. Foram também consultados livros de referência, os quais se encontram devidamente referenciados na bibliografia.

Capítulo 3. Considerações gerais

As diferentes síndromes neurológicas não se associam a neoplasias com a mesma assiduidade, e deste modo, podem ser divididas em dois grupos. No primeiro, SPN clássicas, associam-se frequentemente a tumores, enquanto no segundo, SPN não-clássicas, muitas vezes não existe nenhuma neoplasia subjacente (tabela 1).⁽⁷⁾

Em 2004, um conjunto de neurologistas europeus pulicou uma lista de critérios de diagnóstico das SPN. Estes baseiam-se sobretudo no reconhecimento de uma neoplasia subjacente, na identificação da síndrome paraneoplásica como sendo clássica ou não-clássica, e na identificação de anticorpos bem-caracterizados. Tendo em consideração estes três elementos, e excluindo causas alternativas para os sintomas, é possível então caracterizar as SPN em 2 diferentes níveis de diagnóstico: “definitivas” e “possíveis” (tabela 2).⁽⁸⁾

Tabela 1: Síndromes paraneoplásicas neurológicas clássicas e não-clássicas.^(8,9)

	Síndromes clássicas	Síndromes não-clássicas
Sistema nervoso central	Encefalomielite	Encefalite do tronco cerebral
	Encefalite límbica	Neurite ótica
	Degenerescência cerebelosa subaguda	Retinopatia associada ao cancro
	Opsoclónus-mioclónus	Retinopatia associada ao melanoma
		Síndrome da pessoa rígida
		Mielite
		Mielopatia necrotizante
Sistema nervoso periférico		Síndromes do neurónio motor
	Neuropatia sensitiva	Neuropatia sensório-motora
	Pseudo-obstrução gastrointestinal crónica	Neuropatia e paraproteinemia
	Síndrome miasténica de Eaton e Lambert	Neuropatia autonómica
	Dermatomiosite	Vasculite de nervos e músculos
		Miastenia gravis
		Neuromiotonia adquirida
	Miopatia necrosante aguda	

Tabela 2: Critérios de diagnóstico (2004) das síndromes paraneoplásicas neurológicas.⁽⁸⁾

SPN definitiva
1. Uma síndrome clássica e um cancro que se desenvolve durante os 5 anos que se seguem ao diagnóstico da disfunção neurológica.
2. Uma síndrome não-clássica que resolve ou melhora substancialmente após o tratamento do cancro sem a utilização concomitante de imunoterapia, sabendo-se que a síndrome não é suscetível a remissão espontânea.
3. Uma síndrome não-clássica com anticorpos onconeuronais (bem-caracterizados ou não) e um cancro que se desenvolve durante os 5 anos que se seguem ao diagnóstico da disfunção neurológica.
4. Uma síndrome neurológica (clássica ou não) com anticorpos onconeuronais bem-caracterizados (anti-Hu, anti-Yo, anti-CV2/CRMP5, anti-Ri, anti-Ma2 ou antianfifisina) sem um cancro associado.
SPN possível
1. Uma síndrome clássica, sem anticorpos onconeuronais, sem um cancro presente, mas com elevado risco de vir a desenvolver uma neoplasia.
2. Uma síndrome neurológica (clássica ou não) com anticorpos onconeuronais parcialmente caracterizados sem neoplasia.
3. Uma síndrome não-clássica, sem anticorpos onconeuronais, com uma neoplasia presente nos primeiros 2 anos após o diagnóstico da disfunção neurológica.

3.1 Epidemiologia

Tendo em conta o facto de o diagnóstico ser complexo e a ausência de estudos específicos, a exata incidência e prevalência das SPN não é conhecida. Sabe-se no entanto que é uma patologia rara, apesar da sua real prevalência provavelmente ser subestimada.⁽¹⁰⁾ Calcula-se que atinja entre 0,01% e 1% dos pacientes diagnosticados com cancro, sendo que a síndrome neurológica precede o seu diagnóstico em 70% dos casos.^(9,11)

Apesar de praticamente qualquer neoplasia poder originar uma SPN, alguns tumores fazem-no mais frequentemente. Os tumores comumente envolvidos expressam proteínas neuro-endócrinas, como o neuroblastoma, afetam órgãos envolvidos no sistema imunitário, como o timoma, ou contêm tecido neuronal, como o teratoma. 3-5% dos pacientes com carcinoma pulmonar de pequenas células, 15-20% dos com timoma e 3-10% dos com neoplasia de células B ou de plasmócitos desenvolvem uma SPN. A prevalência das SPN noutros neoplasmas, incluindo o cancro da mama ou ovário, é inferior a 1%.⁽⁹⁾

A frequência das diferentes SPN foi recentemente avaliada pelo *PNS Euronetwork database*, que incluiu dados de 20 centros europeus. Entre 2000 e 2008, reuniram 979 pacientes com SPN, representando desta forma a maior investigação até à data nesta área. Este estudo

confirmou a elevada prevalência das SPN clássicas (78% dos pacientes), sendo que as mais frequentes foram a degenerescência cerebelosa subaguda (24,3%), a neuropatia sensitiva (23,4%) e a encefalite límbica (10%). Ainda neste mesmo estudo, os cancros mais frequentemente encontrados foram o do pulmão de pequenas células, o do ovário, o da mama e o do pulmão de não pequenas células, representando em conjunto 66,5% dos tumores encontrados.⁽¹²⁾

A incidência das SPN tem vindo a aumentar à medida que novas síndromes vão sendo descobertas. A título de exemplo refira-se o caso da encefalite anti-NMDAR, com mais de 500 casos descritos na literatura científica durante os primeiros 4 anos após a sua descoberta em 2007.⁽³⁾

3.2 Anticorpos e patogénese

A maioria das SPN é mediada pelo sistema imunológico. Acredita-se que a expressão de proteínas neuronais pelo tumor inicie uma resposta imunológica que acaba por ser erradamente direcionada contra o sistema nervoso. Estas proteínas são normalmente expressas apenas no tecido nervoso, mas, num processo de carcinogénese, podem ser detetadas em neoplasias localizadas fora do sistema nervoso, e por isso são designadas antigénios onconeuronais.⁽¹³⁾ Esta hipótese é sustentada pela presença de anticorpos, tanto no plasma como no LCR, que reagem contra antigénios expressos pelo tumor e pelo sistema nervoso.⁽⁴⁾

Aparentemente, neste grupo de pacientes as neoplasias são menos avançadas, as metástases menos frequentes, a sobrevida global melhor, e foram ainda reportados alguns casos de regressão tumoral. Estes dados clínicos sugerem a existência de uma resposta imune antitumoral nos doentes com SNP. Deste modo, o facto de existirem algumas SPN em que não é possível identificar uma neoplasia associada, pode resultar da erradicação tumoral levada a cabo por esta resposta imunológica.⁽¹⁴⁾

No entanto, não é possível detetar anticorpos antineuronais em algumas síndromes. O estudo conduzido pelo *PNS Euronetwork database* demonstrou que apesar de diagnosticados com SPN definitivas, 18,3% desses doentes não apresentava nenhum anticorpo identificável. Esta situação pode ser devida ao facto de nesse estudo não terem sido pesquisados alguns anticorpos só mais recentemente descobertos, ou ao facto de esses casos estarem associados a anticorpos ainda por desvendar.⁽¹²⁾

Nenhum mecanismo fisiopatológico preciso foi descrito para as várias SPN até agora, no entanto, este parece ser completamente diferente dependendo do tipo de anticorpo

associado. Os anticorpos ativos contra antígenos neuronais intracelulares são frequentemente designados anticorpos onconeuronais (AON), pois a sua presença indica uma elevada probabilidade de existir uma neoplasia associada. Estes estão frequentemente ligados a SPN do SNC que geralmente não respondem à imunoterapia. Já os anticorpos ativos contra antígenos expressos na superfície da célula neuronal, descobertos só mais recentemente, são usualmente designados anticorpos neuronais, pois a sua deteção não indica que determinado distúrbio é paraneoplásico. De facto, a frequência com que existe uma neoplasia associada varia entre os diferentes anticorpos neuronais e nunca é superior a 70%. Encontram-se predominantemente ligados a SPN do sistema nervoso periférico que geralmente respondem bem à imunoterapia.^(4,15) Dentre os diferentes anticorpos, aqueles que são mais comumente encontrados nas SPN são o anti-Hu (38,8%) e o anti-Yo (13,4%).⁽¹²⁾

A fisiopatologia das SPN associadas a linfomas apresenta algumas particularidades que merecem ser mencionadas. Nestes casos, as células tumorais não expressam antígenos onconeuronais, sugerindo um diferente mecanismo patogénico. Além disso, anticorpos contra antígenos neuronais estão ausentes na maioria dos casos.⁽¹⁶⁾

3.2.1 Anticorpos contra antígenos neuronais intracelulares

Existem dois sistemas de nomenclatura para alguns AON: um que utiliza as primeiras duas letras do apelido do paciente em que o anticorpo foi detetado pela primeira vez, outro que nomeia os anticorpos de acordo com a sua distribuição tecidual.⁽¹⁷⁾ Na tabela 3 estão listados os diferentes AON conhecidos, bem como os antígenos por estes reconhecidos, as neoplasias e as síndromes neurológicas a que estão associados.

Tabela 3: Listagem dos anticorpos ativos contra antígenos intracelulares, juntamente com os antígenos por estes reconhecidos, as neoplasias e as síndromes neurológicas a que estão associados.^(9,18)

Anticorpo	Antígeno alvo	Síndrome neurológica	Neoplasias
Anti-Hu (ANNA-1)	Hu	Encefalomielite, encefalite focal, degenerescência cerebelosa, neuropatia sensitiva, disfunção autonómica	CPPC (>98%) e outras
Anti-Yo (PCA-1)	CDR2	Degenerescência cerebelosa	Cancros da mama e do ovário (90%), outros cancros ginecológicos
Anti-Ri (ANNA-2)	NOVA-1 e NOVA-2	Degenerescência cerebelosa, encefalite do tronco encefálico, opsclónus-mioclónus	CPPC (46%), cancro da mama (32%), cancros ginecológicos

Anti-CV2/CRMP5	CRMP	Encefalomielite, degenerescência cerebelosa, coreia, uveíte, neurite ótica, neuropatia periférica	CPPC (60%), timoma (13%) e outras
Anti-Ma	Ma1 e Ma2	Encefalite límbica, do tronco encefálico e do hipotálamo, degenerescência cerebelosa (raramente)	Tumor testicular de células germinativas [anti-Ma2 (52%)], outros tumores sólidos
Antianfifisina	Anfifisina	Síndrome da pessoa rígida, encefalomielite	Cancro da mama (80%), CPPC (20%)
Anti-SOX	SOX1, SOX2 e SOX3 (nalguns casos apenas SOX1)	Síndrome miasténica de <i>Eaton</i> e <i>Lambert</i>	CPPC
Anti-ZIC 4	ZIC4	Degenerescência cerebelosa	CPPC
ANNA-3	Desconhecido	Várias SPN do SNC	CPPC
Anti-PCA2	Desconhecido	Várias SPN do SNC	CPPC
Antirrecoverina	Recoverina	Retinopatia associada ao cancro	CPPC
Anticélulas bipolares	Desconhecido	Retinopatia associada ao melanoma	Melanoma
Anti-GAD	GAD	Síndrome da pessoa rígida, ataxia cerebelosa, encefalite límbica	>90% sem neoplasia, timoma
ANNA: anticorpo nuclear antineuronal; PCA: <i>purkinje cell cytoplasmatic antibody</i> ; CDR2: <i>cerebellar degeneration-related protein 2</i> ; CRMP: <i>collapsin response mediator proteins</i> ; ZIC4: <i>zinc-finger protein 4</i> ; GAD: descarboxilase do ácido glutâmico; CPPC: carcinoma pulmonar de pequenas células.			

Quando os anticorpos são ativos contra antígenos intracelulares, a maioria das síndromes está associada a extensos infiltrados de células T CD4+ e CD8+, ativação microglial, gliose e perda neuronal variável.⁽⁶⁾ Apesar de serem extremamente úteis no diagnóstico das SPN, o papel destes anticorpos na fisiopatologia destas síndromes ainda não está clarificado. Ainda que tenha sido demonstrada a sua produção intratecal, como os antígenos são intracelulares é pouco provável que sejam atingidos diretamente pelos AON. Ensaio clínico têm demonstrado que a plasmaferese, uma intervenção terapêutica que remove os anticorpos da circulação, raramente tem efeitos positivos na progressão da doença.^(19,20) Além disso, tentativas para criar modelos animais das SPN demonstraram que nem a transferência passiva de anticorpos nem a imunização ativa foram capazes de induzir a doença em animais de laboratório.⁽²¹⁻²³⁾ No entanto, estudos mais recentes demonstraram que pelo menos alguns AON podem induzir a doença. Com o objetivo de estimar os efeitos da IgG em culturas de frações do cerebelo, foi demonstrado que tanto o anti-Yo como o anti-Hu são captados pelas células de Purkinje e estão associados a morte celular.^(24,25) Deste modo, os AON provavelmente representam o componente humoral de uma complexa resposta imunológica, possivelmente mediada por

células T citotóxicas contra os mesmos antígenos onconeuronais. Esta hipótese é sustentada por algumas evidências. Em primeiro lugar, estudos *post-mortem* demonstraram proeminentes infiltrados inflamatórios perivasculares e parenquimatosos nas regiões afetadas do sistema nervoso e em concordância com os sinais clínicos e sintomas característicos da doença.^(26,27) Em segundo lugar, estudos imunohistoquímicos revelaram que estes infiltrados inflamatórios continham células T em estreito contacto com os neurónios.⁽²⁸⁾ Em terceiro lugar, células T citotóxicas CD8+ específicas para os antígenos Hu e Yo foram identificadas no plasma e no LCR de pacientes com AON contra estes mesmos antígenos.⁽²⁹⁻³¹⁾

A constatação de que existe uma resposta mediada por células T citotóxicas em resposta aos antígenos onconeuronais implica que estes sejam apresentados às células T CD8+. Um modelo proposto sugere um mecanismo de apresentação cruzada, por intermédio de células dendríticas, dos antígenos tumorais resultantes de células tumorais apoptóticas às células T. De acordo com este modelo, as células tumorais apoptóticas são fagocitadas por células dendríticas imaturas e transportadas até aos gânglios linfáticos para serem apresentadas às células T. As células T CD8+ ativadas tornam-se então aptas para impedir o crescimento tumoral e para atacar o sistema nervoso. Contudo, nem todos os antígenos que são submetidos a uma apresentação cruzada resultam numa resposta imunológica mediada por células T CD8+, uma vez que a ativação destas células é modulada por células T CD4+. Os plasmócitos tanto podem diferenciar-se a partir de linfócitos B circulantes no SNC como podem eles próprios cruzar a barreira hemato-encefálica, resultando em títulos elevados de anticorpos no LCR. Estes anticorpos podem induzir, provavelmente de uma forma pouco eficaz, apoptose neuronal. Os neurónios apoptóticos podem assim ser captados por APC residentes no SNC, como as microglia, ampliando desta forma a resposta autoimune. Este processo pode posteriormente ser expandido pela produção de citocinas através das células T, promovendo o recrutamento de células T adicionais e induzindo a expressão de moléculas da classe I do CMH nos neurónios, tornando-os assim reconhecíveis pelas células T.⁽³²⁾ Na figura 1 está representado este modelo.

Apesar dos antígenos Hu serem frequentemente expressos no CPPC, nem todos os pacientes com este cancro desenvolvem SPN. Isto pode ser explicado pela imunogenicidade deste antígeno que é acompanhada por inibição das reações mediadas por células, resultando em tolerância ao antígeno, e deste modo, a maioria dos pacientes não desenvolve uma reação imunológica.⁽³³⁾ Além disso, em alguns pacientes, determinados antígenos onconeuronais desencadeiam uma resposta imunológica antitumoral sem que se desenvolva uma resposta autoimune. Este facto é evidenciado pela significativa proporção (aproximadamente 20%) de pacientes com CPPC que apresentam baixos títulos de anticorpos anti-Hu mas que no entanto não desenvolvem nenhuma disfunção neurológica. Esta discrepância pode ser explicada, pelo menos em parte, por polimorfismos genéticos no sistema HLA. De facto, aparentemente, os alelos HLA-DQ2 e HLA-DR3 são mais comuns em pacientes com SPN envolvendo anticorpos

anti-Hu. De igual modo, em pacientes com DCSA associada a anticorpos anti-Yo foi demonstrada uma elevada frequência do alelo HLA-A24.⁽³³⁾ Adicionalmente, tendo em conta que os títulos de anticorpos são mais reduzidos nesses pacientes comparativamente aos que apresentam atingimento neurológico, é provável que esta resposta imunológica precise superar um determinado limiar para conseguir atingir o imunologicamente privilegiado SNC.⁽³⁴⁾

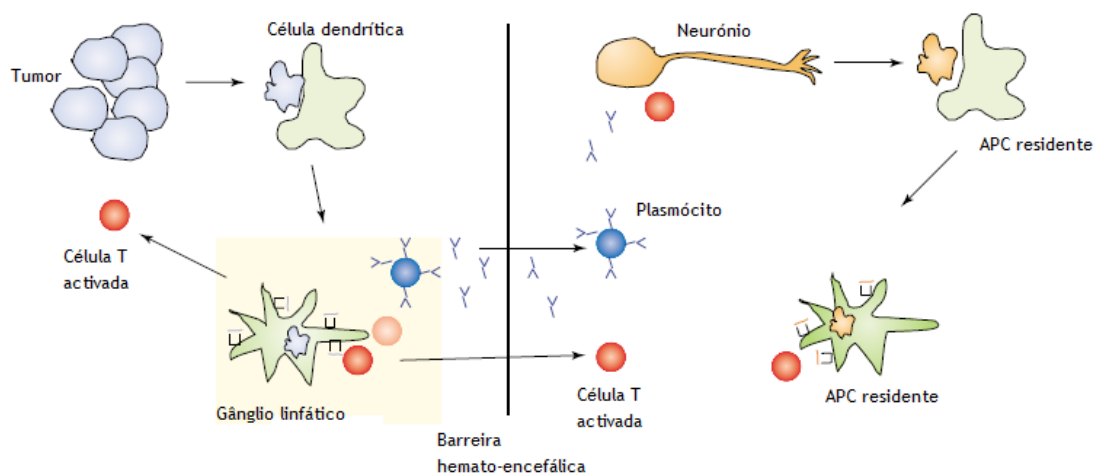


Figura 1: Um mecanismo proposto para a degeneração neuronal paraneoplásica: células tumorais são fagocitadas por células dendríticas imaturas e transportadas até aos gânglios linfáticos para serem apresentadas às células T. As células T CD8⁺ ativadas tornam-se então aptas para impedir o crescimento tumoral e para atacar o sistema nervoso. Os plasmócitos tanto podem diferenciar-se a partir de linfócitos B circulantes no SNC como podem eles próprios cruzar a barreira hemato-encefálica, resultando em títulos elevados de anticorpos no LCR. Estes anticorpos podem induzir, provavelmente de uma forma pouco eficaz, apoptose neuronal. Os neurónios apoptóticos, resultantes deste ataque, podem assim ser captados por APC residentes no SNC ampliando desta forma a resposta autoimune.⁽³²⁾

A análise do LCR dos pacientes com SPN associadas a AON revela uma pleocitose que se encontra presente sobretudo nos primeiros 3 meses após o início dos sintomas neurológicos. Este facto sugere a hipótese de que estas síndromes apresentem inicialmente um período inflamatório que posteriormente cursa numa fase neurodegenerativa.

Ainda neste grupo de anticorpos contra antígenos intracelulares, importa referir três casos especiais. Tanto os anticorpos anti-SOX como os anti-ZIC, apesar de reconhecerem antígenos expressos no CPPC e no SNC, aparentemente não têm qualquer função patogénica nas SPN a que se associam.⁽¹⁵⁾ Já os anticorpos contra a anifisina poderão ter um papel patogénico direto no desenvolvimento das disfunções neurológicas. Num estudo realizado, a injeção de IgG, proveniente de pacientes com a síndrome de pessoa rígida e anticorpos antianifisina, em ratos de laboratório, levou-os a desenvolver espasmos transitórios e rigidez. De facto, a anifisina é uma proteína envolvida na reciclagem de vesículas sinápticas e possivelmente é transitoriamente exposta aos anticorpos na membrana celular.⁽³⁵⁾

3.2.2 Anticorpos contra antígenos da superfície neuronal

Os diferentes anticorpos neuronais associados a SPN estão listados na tabela 4, juntamente com os antígenos por estes reconhecidos e espectro de síndromes neurológicas e de tumores a que cada um se associa.

Tabela 4: Listagem dos anticorpos ativos contra antígenos da superfície celular, juntamente com os antígenos por estes reconhecidos, as neoplasias e as síndromes neurológicas a que estão associados.^(9,36)

Anticorpo	Antígeno alvo	Síndrome neurológica	Neoplasias
Anti-Tr	DNER	Degenerescência cerebelosa	Linfoma de <i>Hodgkin</i> (92%)
Anti-NMDAR	Subunidade NR1 do NMDAR	Encefalite	Em 60% dos casos Teratoma do ovário (38%)
Anti-AChR	AChR (muscular)	Miastenia Gravis	Timoma (10%)
	AChR (neuronal)	Neuropatia autonómica	Raramente (20%) CPPC
Anti-VGCC	VGCC	Ataxia cerebelosa, Síndrome miasténica de <i>Eaton e Lambert</i>	CPPC (74%)
Anti-VGKC	LGI1	Encefalite límbica	Raramente (8%)
	Caspr2	Síndrome de <i>Morvan</i> , neuromiotonia	Timoma (22%)
Anti-AMPAR	Subunidade GluR1 e/ou GluR2 do AMPAR	Encefalite límbica	Em 66% dos casos CPPC, cancro da mama e timoma
Anti-GlyR	Subunidade GlyR α 1 do GlyR	Encefalomielite, síndrome da pessoa rígida	Raramente (19%) Timoma, cancro do pulmão
Anti-GABA β R	Subunidade GABA β 1 do GABA β R	Encefalite límbica com convulsões proeminentes	CPPC (60%)
Anti-mGluR1	mGluR1	Ataxia cerebelosa	Linfoma de <i>Hodgkin</i> , carcinoma prostático
Anti-mGluR5	mGluR5	Síndrome de <i>Ophelia</i>	Linfoma de <i>Hodgkin</i>

DNER: *delta/notch-like epidermal growth fator-related receptor*; NMDAR: recetor de N-metil-D-aspartato; AChR: recetor de acetilcolina; VGCC: canais de cálcio dependentes de voltagem; VGKC: canais de potássio dependentes de voltagem; LGI1: *leucine-rich glioma-inactivated 1*; Caspr2: *contactin-associated protein-like 2*; AMPAR: recetor de α -amino3-hidroxi-5-metilisoxazol-4-propionato; GlyR: recetor de glicina; GABA β R: recetor de ácido γ -aminobutírico do tipo B; mGluR: recetor metabotrópico de glutamato; CPPC: carcinoma pulmonar de pequenas células.

Contrastando com os AON, os anticorpos contra antígenos da superfície neuronal, como recetores ou canais iónicos, parecem ter um papel direto na patogenia das SPN. Existem vários argumentos que sustentam esta hipótese. Em primeiro lugar, a morte neuronal é muito menos pronunciada nestes casos e frequentemente é possível reverter completamente os sintomas após imunoterapia. Em segundo lugar, os níveis dos anticorpos neuronais no LCR do

paciente variam com a clínica e tornam-se indetetáveis após a cura. Em terceiro lugar, as lesões neuropatológicas caracterizam-se pela presença de aglomerados de linfócitos B e não de células T. Em quarto lugar, para a maioria das respostas imunológicas foi possível reproduzir os sintomas e as anormalidades eletrofisiológicas associados em modelos animais. Por último, as anormalidades neurológicas desenvolvidas pelos pacientes são, às vezes, bastante semelhantes ao que se verifica após a inibição farmacológica de recetores reconhecidos pelos anticorpos neuronais.^(9,10)

Tal como já foi referido, a deteção de anticorpos contra antigénios da superfície neuronal não indica que o distúrbio neurológico seja paraneoplásico. No entanto, existem três casos que podem constituir exceções e que por isso merecem ser particularizados. Anticorpos anti-Tr, cujo antigénio alvo foi recentemente identificado como sendo o DNER, estão associados ao linfoma de *Hodgkin* em 92% dos casos de DCSA com este anticorpo, pelo que constituem marcadores importantes de um linfoma de *Hodgkin* em pacientes com DCSA. Além disso, e ao contrário do que seria expectável, estes casos não apresentam uma boa resposta à imunoterapia, pelo que mecanismos citotóxicos poderão também estar envolvidos na fisiopatologia destes casos.^(36,37) Anticorpos contra o recetor metabotrópico de glutamato tipo 5 (mGluR-5) foram descritos em apenas três pacientes, sendo que todos eles apresentavam uma variante rara da encefalite límbica no contexto de um linfoma de *Hodgkin*.⁽³⁶⁾ Deste modo, a presença de anticorpos anti-mGluR5 pode significar que uma disfunção neurológica é paraneoplásica, ainda que sejam necessários mais casos para comprovar esta associação. Anticorpos contra os canais de cálcio dependentes de voltagem do tipo P/Q (VGCC), apesar do seu comprovado papel no desenvolvimento da síndrome miasténica de *Eaton e Lambert* (SMEL), foram encontrados também em pacientes com DCSA, isolada ou associada à SMEL, no contexto de cancro do pulmão. Este facto, e a constatação de que no contexto de uma DCSA não-paraneoplásica estes anticorpos são indetetáveis ou apresentam níveis baixos, indicam que a deteção destes anticorpos neuronais num paciente com DCSA sugere fortemente a presença de um cancro do pulmão. Recentemente foi demonstrado pela primeira vez que a injeção intratecal de IgG, proveniente de um paciente com DCSA associada à SMEL e anticorpos contra os VGCC do tipo P/Q, em ratos de laboratório, os levou a desenvolver ataxia cerebelosa, provando o seu papel patogénico no desenvolvimento desta síndrome.⁽³⁸⁾ Outro aspeto de particular relevância é que nestes casos a ataxia cerebelosa tem uma resposta limitada à imunoterapia.⁽¹⁵⁾ Foi sugerida a hipótese de que quando os anticorpos têm como alvo antigénios cerebelares, o dano funcional na atividade sináptica pode levar a uma perda neuronal irreversível.⁽³⁸⁾

Capítulo 4. Síndromes paraneoplásicas neurológicas específicas

As SPN podem afetar diversas áreas do sistema nervoso, incluindo o sistema límbico, o tronco encefálico, o cerebelo, a medula espinal e os gânglios das raízes dorsais, o sistema autonômico e a junção neuromuscular. Os sintomas refletem as áreas afetadas, ainda que alguns pacientes possam surgir com sinais sugestivos de envolvimento de múltiplas áreas do sistema nervoso. Diferentes anticorpos podem estar associados a uma ou mais síndromes clínicas, e o prognóstico pode variar dependendo do tipo de anticorpo envolvido e da neoplasia subjacente.⁽⁷⁾

4.1 Síndromes que afetam o sistema nervoso central

4.1.1 Degenerescência cerebelosa subaguda

A degenerescência cerebelosa subaguda (DCSA) é uma das mais comuns SPN, afetando os dois sexos, sendo que as mulheres são atingidas com bastante mais frequência que os homens.⁽³⁹⁾ Os pacientes afetados com DCSA apresentam uma idade média de 63 anos.⁽⁴⁰⁾ Os défices neurológicos são por vezes precedidos por um pródromo, que pode incluir tonturas, náuseas, vômitos ou assemelhar-se a uma síndrome gripal. Segue-se o desenvolvimento de ataxia da marcha e dos membros, habitualmente simétrica, e que pode estar associada a diplopia, disartria e disfagia. Alguns pacientes apresentam também visão turva, oscilopsia, nistagmo com batimentos descendentes e opsoclónus transitório.⁽⁹⁾ O início da DCSA é habitualmente subagudo ou abrupto, e após progredir ao longo de algumas semanas a meses, os sintomas estabilizam, deixando o paciente severamente debilitado, sendo que apenas 34% dos pacientes é capaz de andar após esta estabilização.⁽⁴⁰⁾ As manifestações clínicas da DCSA surgem como consequência da extensa degeneração das células de *Purkinje*, que pode estar associada a infiltrados inflamatórios no córtex cerebeloso, no núcleo profundo cerebeloso e no núcleo olivar inferior. No início da evolução da doença, a RM é normal na maioria dos doentes, enquanto a PET com fluorodesoxiglicose (FDG) pode demonstrar hipermetabolismo cerebelar. Com a progressão da doença, a PET-FDG revela hipometabolismo, e recorrendo à RM, torna-se perceptível a atrofia cerebelosa.⁽⁹⁾ A análise do LCR raramente é normal (menos de 20%), apresentando tipicamente pleocitose, hiperproteínorráquia, aumento dos níveis de IgG e bandas oligoclonais.⁽³⁾

A DCSA foi encontrada em associação a múltiplas neoplasias, mas as mais frequentemente envolvidas são o carcinoma pulmonar de pequenas células (CPPC), o cancro da mama, câncros ginecológicos e o linfoma de *Hodgkin*.

Esta síndrome pode surgir isolada ou associada a sinais de um atingimento mais abrangente do sistema nervoso, dependendo do anticorpo presente. Diferentes anticorpos foram detetados na DCSA, sendo que os mais comuns são o anti-Yo e o anti-Hu.⁽⁴⁰⁾ Dentre a vasta gama de anticorpos que podem estar presentes apenas dois são específicos desta disfunção cerebelosa, o anti-Yo e o anti-Tr. O anticorpo anti-Yo, cujo antigénio alvo é o CDR2 localizado nas células de Purkinje, é tipicamente encontrado em mulheres que têm um cancro da mama ou um cancro ginecológico, e a DCSA é nestes casos frequentemente pura e proeminente. O anticorpo anti-Tr surge principalmente em jovens do sexo masculino com um linfoma de *Hodgkin*, precedendo o diagnóstico do linfoma em 80% dos casos.⁽¹⁶⁾ Tal como acontece quando o anticorpo envolvido é o anti-Yo, também nestes casos os sintomas tendem a ser limitados ao cerebelo. A DCSA é observada em 22% dos pacientes com o anticorpo anti-Hu, sendo que nestes casos, contrastando com os dois anticorpos acima referidos, é frequente o envolvimento extracerebelar, podendo atingir o sistema límbico, os nervos cranianos, o tronco encefálico ou outro local do sistema nervoso, não se restringindo à destruição das células de Purkinje. O mesmo acontece quando esta síndrome se encontra associada ao anticorpo anti-CV2/CRMP5, atingindo sobretudo homens, e, assim como nos casos associados ao anti-Hu, na maior parte das vezes a neoplasia subjacente é um CPPC. Outros anticorpos que podem estar presentes na DCSA incluem o anti-VGCC, frequentemente associado a um CPCC, podendo surgir no contexto de ataxia cerebelosa isolada ou associada à SMEL; o antianfifisina, o anti-PCA2 e o anti-ANNA3, todos associados ao CPPC; o anti-Ri, fortemente associado ao cancro da mama, mas também ao CPPC; o anti-Ma2, associado ao cancro da mama, do cólon e a tumores de células germinativas; e o anti-ZIC, em que a neoplasia subjacente é um CPPC.^(3,7,9) Um facto interessante é que uma percentagem significativa dos pacientes com DCSA, provavelmente mais de 50%, não apresenta qualquer anticorpo detetável. Tendo em conta que nestes casos a frequência dos tumores associados é diferente quando comparados com os casos seropositivos, a investigação diagnóstica na procura de uma neoplasia deve ser também ela distinta. Sendo assim, no caso de se tratar de um doente do sexo masculino seronegativo, o foco diagnóstico deve ser a procura de um cancro do pulmão, de um linfoma ou de um cancro geniturinário. Já no caso de ser uma doente do sexo feminino, deve ser investigada a possibilidade de um cancro ginecológico, de um linfoma ou de um cancro do pulmão.⁽⁴¹⁾

Quanto ao tratamento, a ressecção tumoral, quando possível, pode ajudar a estabilizar ou a melhorar os sintomas neurológicos. A imunoterapia também pode ajudar alguns pacientes. Contudo, a maioria dos casos de DCSA não melhora com nenhuma destas opções terapêuticas

devido ao dano permanente dos neurónios. As síndromes com défices neurológicos mais severos (Yo, Hu, CRMP5) são também mais refractárias ao tratamento.⁽⁹⁾

O prognóstico é significativamente pior nos casos associados aos anticorpos anti-Yo e anti-Hu do que nos associados aos anti-Tr ou anti-Ri, com uma sobrevida média, desde o momento do diagnóstico, de 13 e 7 meses para os dois primeiros, respetivamente, e de mais de 113 e de 69 meses para os dois últimos, respetivamente. Pacientes que recebem tratamento antitumoral têm também uma melhor sobrevida.⁽⁴⁰⁾

4.1.2 Encefalomielite

A encefalomielite (EM) define-se como um processo inflamatório com envolvimento multifocal do sistema nervoso. A EM pode afetar diferentes áreas do sistema nervoso, como o cérebro, o tronco encefálico, o cerebelo e a medula espinal. Défices sensoriais e autonómicos acompanham frequentemente esta síndrome, como consequência do envolvimento dos gânglios das raízes dorsais e dos nervos e gânglios simpáticos ou parassimpáticos. As manifestações clínicas são determinadas pelas áreas predominantemente afetadas, ainda que estudos patológicos revelem quase sempre anormalidades além das regiões sintomáticas. Deste modo, na EM diversas síndromes clínico-patológicas podem ocorrer em combinação. Muitos pacientes desenvolvem neuropatia sensitiva e disfunção cerebelar. A encefalite límbica e/ou do tronco cerebral é comum, acometendo mais de um terço dos pacientes. O envolvimento dos neurónios motores inferiores, secundariamente a mielite, acontece em cerca de 20% dos casos. Aproximadamente um quarto dos pacientes com EM desenvolve disfunção do sistema nervoso autónomo. Menos frequentemente, os pacientes podem desenvolver uma encefalite cortical focal que se pode manifestar como epilepsia parcial contínua.^(3,4)

A EM pode estar associada a praticamente qualquer neoplasia, no entanto, em cerca de 80% dos casos é um cancro do pulmão que está subjacente a esta síndrome, tipicamente um CPPC. Quanto aos anticorpos, a maioria dos pacientes apresenta o anti-Hu, o anti-CV2/CRMP5 ou o antianfifisina, sendo que o anti-Hu surge com maior frequência e essencialmente associado ao CPPC.^(3,42) Alguns pacientes desenvolvem coreia e outros distúrbios do movimento relacionados, habitualmente no contexto de uma EM associada ao anti-CV2/CRMP5.⁽⁴³⁾

O prognóstico neurológico é mau, assim como a sobrevida global, uma vez que não existe nenhum tratamento efetivo. Raramente é possível estabilizar ou melhorar os sintomas com o tratamento do tumor subjacente e com imunoterapia.⁽⁴⁾

4.1.3 Encefalite límbica

A encefalite límbica é um processo inflamatório estritamente confinado às estruturas do sistema límbico, que causa uma rápida disfunção comportamental em associação com sintomas neurológicos. Clinicamente caracteriza-se pela evolução, ao longo de dias a semanas, de sintomas psiquiátricos como distúrbios do humor, irritabilidade, alucinações, distúrbios de personalidade e disfunções cognitivas, como por exemplo perda de memória que pode evoluir para demência, juntamente com distúrbios do sono, convulsões e confusão.⁽⁴⁴⁾ Nos últimos tempos tem sido sugerido a adoção de um termo mais abrangente para classificar esta síndrome tendo em conta a descrição de casos com envolvimento de outras estruturas neurológicas além do sistema límbico.⁽³⁾

Esta é uma das poucas SPN em que os métodos de neuro-imagem são frequentemente úteis. A RM é anormal na maioria dos pacientes (70-80%), apresentando um hipersinal em T2 na porção medial de um ou dos dois lobos temporais. A PET com FDG pode demonstrar hipermetabolismo num ou em ambos os lobos temporais, que pode preceder as alterações vistas na RM ou as manifestações clínicas. Foi identificada uma associação entre os achados na PET com FDG e o tipo de anticorpos associados, sendo que anticorpos contra antígenos intracelulares se associam a anormalidades na região temporal, enquanto anticorpos contra antígenos de superfície se relacionam tanto com achados normais como com anormalidades fora da região temporal.⁽⁴⁵⁾ Uma eletroencefalografia (EEG) usualmente revela focos de atividade epilética nas regiões temporais ou atividade lenta focal ou generalizada.⁽⁹⁾

Os tumores mais frequentemente associados a esta síndrome incluem o CPPC, o tumor testicular de células germinativas, o linfoma de *Hodgkin*, o timoma, e o teratoma.⁽⁴⁾

Algumas variantes da encefalite límbica paraneoplásica associam-se a anticorpos específicos, e a sua identificação pode ser especialmente importante para o prognóstico neurológico, que pode variar com a localização do antígeno alvo.⁽⁷⁾ Os principais antígenos intracelulares envolvidos nesta síndrome são o Hu, o Ma2 e, menos comumente, o CV2/CRMP5 e a anfifisina. Em pacientes que apresentam o anticorpo anti-Hu, a encefalite límbica é geralmente um fragmento da EM, apesar de poder ser a síndrome predominante ou a sintomatologia de apresentação inicial. Esta síndrome está presente em 21,3% das SPN associadas ao anti-Hu, sendo que nestes casos a neoplasia subjacente é quase sempre um CPPC.⁽³⁾ Apenas 50% dos pacientes com CPPC e encefalite límbica têm anticorpos anti-Hu, e o prognóstico é pior nestes casos comparativamente com os que não apresentam estes anticorpos.⁽⁴⁶⁾ O anticorpo anti-Ma2 é raro, representando menos de 5% dos casos de SPN reportados no centro de dados europeus.⁽¹²⁾ Associa-se a uma encefalite que caracteristicamente afeta o sistema límbico, o hipotálamo e o tronco encefálico. Cerca de um terço dos pacientes desenvolve sonolência excessiva diurna como resultado da disfunção hipotalâmica, apresentando baixos níveis de hipocretina no LCR.⁽⁴⁴⁾ Em pacientes do sexo masculino que apresentam este anticorpo, um

tumor testicular de células germinativas é frequentemente a neoplasia subjacente, sobretudo naqueles com menos de 50 anos de idade. Em homens mais velhos e mulheres, os tumores mais frequentes são o cancro do pulmão e o cancro da mama.⁽⁹⁾ Nos casos em que o anticorpo presente é o anti-CV2/CRMP5, os achados clínicos e imagiológicos raramente se restringem ao sistema límbico, e alguns pacientes desenvolvem distúrbios do circuito fronto-estriatal e nos gânglios da base com conseqüente comportamento obsessivo-compulsivo e défices cognitivos. Os tumores mais frequentemente envolvidos são o timoma e o CPPC. Em pacientes com CPPC, o anti-CV2/CRMP5 pode coexistir com o anti-Hu ou o anti-ZIC, sendo que nestes casos desenvolvem usualmente sintomas multifocais ou EM.⁽⁴⁾ A associação de encefalite límbica com o linfoma de *Hodgkin* é também conhecida como síndrome de *Ophelia*. O anticorpo anti-mGluR5, apesar de ter sido identificado ainda em poucos casos, associa-se frequentemente à síndrome de *Ophelia*. A encefalite límbica associada ao linfoma de *Hodgkin* apresenta melhor prognóstico.⁽¹⁶⁾

Os anticorpos contra antigénios intracelulares representaram a maioria dos casos de encefalite límbica até à recente descoberta de anticorpos contra proteínas sinápticas ou recetores. Um exemplo deste último grupo de anticorpos é o anti-VGKC, cujos antigénios alvo são 2 proteínas que formam um complexo com os VGKC, a LGI1, no caso de uma encefalite límbica típica, e a CASPR2, mais específica para o desenvolvimento de neuromiotonia ou da síndrome de *Morvan* (encefalite associada a sintomas psiquiátricos, alucinações, hiperexcitabilidade periférica, hiperidrose e outros sintomas de disfunção autonómica).⁽⁹⁾ Os anticorpos contra a LGI1 inibem a interação desta proteína com os recetores ADAM22 e ADAM23, mecanismo patológico pelo qual surge a encefalite límbica caracterizada por convulsões e amnésia.⁽⁴⁷⁾ Nos pacientes que apresentam o anti-VGKC é comum o desenvolvimento de hiponatrémia e de distúrbios do sono REM. Apenas 20% dos casos são paraneoplásicos, sendo que o CPPC e o timoma são os tumores mais frequentemente envolvidos. O LCR destes pacientes é normal em 59% dos casos.⁽³⁾ Pacientes com anticorpos contra o recetor de AMPA habitualmente apresentam-se com um início agudo de uma disfunção límbica, ou, menos frequentemente, com sintomas psiquiátricos proeminentes. Estes anticorpos estão presentes sobretudo em mulheres de meia-idade, e em cerca de 70% dos casos existe uma neoplasia no pulmão, na mama ou no timo. O anticorpo contra o recetor de GABA_B também se pode associar à encefalite límbica, e nestes casos é frequente a existência de convulsões proeminentes. É comum a presença simultânea de outros anticorpos, e aproximadamente metade dos pacientes tem um CPPC ou um tumor neuroendócrino do pulmão.⁽⁴⁾

A incidência de casos de encefalite límbica paraneoplásica sem qualquer anticorpo detetável é difícil de avaliar. Aparentemente não existem diferenças significativas quanto à sintomatologia psiquiátrica e às anormalidades na RM comparativamente com os casos associados ao anti-Hu. Esta encefalite límbica seronegativa, apesar de raramente

paraneoplásica, pode ter um prognóstico pior comparativamente com os casos associados a anticorpos ativos contra antígenos da superfície neuronal.⁽³⁾

A encefalite límbica é a SPN com maior probabilidade de melhorar com o tratamento do tumor e terapias imunomoduladoras. O sucesso do tratamento é maior quando a síndrome está associada a anticorpos ativos contra proteínas sinápticas ou recetores. Os casos associados a anticorpos contra o recetor de AMPA têm tendência a recidivas neurológicas, no entanto estas respondem bem a imunoterapia.⁽⁴⁾ A encefalite límbica causada pelo anti-VGKC responde rapidamente à imunoterapia, com cerca de 80% dos pacientes melhorando neurologicamente e radiologicamente dentro de 2 meses, ainda que a melhoria neuropsicológica não seja tão robusta.⁽⁴⁴⁾ Quando os anticorpos são ativos contra antígenos intracelulares, o tratamento é frequentemente desapontante. Uma exceção é a encefalite associada ao anti-Ma, na qual o tratamento do tumor juntamente com imunoterapia resulta em melhoria neurológica em cerca de 35% dos casos e estabilização dos sintomas em 20 a 40% das ocorrências.⁽⁹⁾

4.1.4 Encefalite anti-NMDAR

A exata incidência da encefalite anti-NMDAR não é conhecida, no entanto pensa-se que possa ser muito mais comum que qualquer outra forma de encefalite paraneoplásica. O recetor de NMDA desempenha um importante papel na transmissão sináptica e na neuroplasticidade, e a subunidade NR1 deste recetor é o antígeno alvo dos anticorpos responsáveis pelo desenvolvimento desta forma de encefalite.⁽³⁾ Esta síndrome atinge sobretudo mulheres jovens e crianças, embora também possa ser observada em homens e indivíduos idosos de ambos os sexos.⁽⁴⁾ Clinicamente a maioria dos pacientes experiencia inicialmente um pródromo que se assemelha a uma doença viral, a que se segue, alguns dias depois, o desenvolvimento de sintomas psiquiátricos proeminentes, como ansiedade, insónias, delírios com alucinações visuais ou auditivas e distúrbios do humor, de convulsões e de perda de memória de curto prazo. Esta fase inicial da doença é habitualmente seguida por diminuição do nível de consciência, que pode alternar períodos de agitação com catatonia. Nesta altura é comum a existência de distúrbios do movimento, sobretudo discinesias oro-faciais, e de instabilidade autonómica. Os pacientes podem também desenvolver hipoventilação central, por vezes necessitando de suporte ventilatório. Deste modo, a sintomatologia pode ser muito debilitante, com alguns doentes a necessitarem de suporte numa unidade de cuidados intensivos.⁽⁴⁸⁾

A RM cerebral é normal em cerca de metade dos casos. A EEG é anormal na maioria dos pacientes mas inespecífica, revelando atividade lenta e desorganizada, algumas vezes com descargas epiléticas.⁽³⁾ O hipermetabolismo frontotemporal associado a hipometabolismo

occipital na PET constitui um achado característico que se pode correlacionar com a gravidade da doença.⁽⁴⁹⁾ A pesquisa do anticorpo anti-NMDAR é mais sensível no LCR do que no soro, e as concentrações deste anticorpo são mais elevadas nos casos com pior prognóstico ou com um tumor presente comparativamente com as situações em que o prognóstico é melhor ou que não têm nenhuma neoplasia associada.⁽⁵⁰⁾

Uma origem paraneoplásica é observada em aproximadamente 60% dos casos, a grande maioria com um teratoma do ovário subjacente.⁽³⁾ A presença de uma neoplasia é dependente da idade, do sexo e da etnia, sendo mais frequente em mulheres com mais de 18 anos e, ainda que apenas ligeiramente, em mulheres de raça negra.⁽⁴⁸⁾

A maioria dos pacientes responde bem à imunoterapia independentemente da gravidade da doença. A identificação e remoção do tumor subjacente é importante, uma vez que nos casos em que este não é removido a recuperação é mais lenta e associa-se a recidivas. A recuperação ocorre em ordem inversa ao desenvolvimento dos sintomas, pode ser lenta e demorar alguns meses e associa-se a um declínio na concentração de anticorpos.^(48,51)

4.1.5 Opsoclónus-mioclónus

O opsoclónus-mioclónus (OM) associa um distúrbio dos movimentos oculares (opsoclónus), que se caracteriza por movimentos curtos, rápidos, involuntários, arrítmicos e caóticos, que ocorrem em todas as direções do olhar, a mioclonias dos membros e do tronco e ataxia. Trata-se de uma síndrome neurológica rara, que pode ter uma etiologia paraneoplásica, com esta última a apresentar pior prognóstico neurológico comparativamente com as outras etiologias.⁽⁷⁾ Apesar do mecanismo fisiopatológico subjacente permanecer desconhecido, a desinibição do núcleo fastigial do cerebelo parece estar envolvida. Em crianças, hipotonia, irritabilidade e alterações comportamentais são sintomas adicionais frequentes.⁽⁹⁾

O OM constitui a SPN mais comum nas crianças, atingindo sobretudo crianças pequenas (entre 6 meses e 3 anos de idade), e está principalmente relacionado com a presença de um neuroblastoma oculto. Crianças que têm um neuroblastoma associado a sintomas paraneoplásicos possuem melhor prognóstico do que aquelas que têm um neuroblastoma sem uma SPN associada.⁽⁵²⁾ Já nos adultos, os tumores mais frequentemente envolvidos são os da mama e do ovário e o CPPC.⁽⁹⁾

A maioria dos pacientes não possui nenhum anticorpo paraneoplásico detetável. O anti-Ri pode raramente ser encontrado, principalmente em adultos com um cancro da mama ou do ovário.⁽⁹⁾

O OM associado a um neuroblastoma responde bem a imunoterapia e ao tratamento do tumor. Contudo, é comum a persistência de distúrbios residuais motores, da fala, do comportamento e do sono. Nos adultos, o OM paraneoplásico é menos responsivo à imunoterapia, a menos que a neoplasia subjacente tenha sido tratada. Neste grupo de pacientes, se o tumor não for tratado, a síndrome pode evoluir para encefalopatia, coma e morte.^(4,9)

4.1.6 Síndrome da pessoa rígida

A síndrome da pessoa rígida é um distúrbio neurológico raro, que se caracteriza por progressiva rigidez muscular associada a espasmos musculares dolorosos intermitentes, desencadeados por estímulos emocionais, auditivos ou sensoriais. A rigidez muscular atinge sobretudo a musculatura axial inferior e os músculos proximais dos membros inferiores, ainda que os membros superiores e o pescoço também possam ser afetados. A sintomatologia melhora com o sono e anestésicos. Exames eletrofisiológicos demonstram atividade contínua nas unidades motoras dos músculos afetados.⁽⁴⁾

Esta síndrome tem uma etiologia paraneoplásica em cerca de 5% dos casos, surgindo habitualmente associada a um cancro da mama, ainda que também tenham sido relatadas situações associadas ao CPPC. O principal anticorpo detetável na apresentação paraneoplásica é o antianfifisina. Por outro lado, anticorpos anti-GAD ocorrem em alguns pacientes com neoplasias, porém estão presentes muito mais frequentemente no distúrbio não-paraneoplásico.⁽⁷⁾

O tratamento desta síndrome requer medidas terapêuticas para a neoplasia subjacente e corticoterapia. Fármacos que aumentam a transmissão GABA-érgica ajudam a melhorar os sintomas.⁽⁴⁾

4.1.7 Síndromes que afetam o sistema visual

Este grupo de distúrbios envolve a retina e, menos frequentemente, a úvea e o nervo ótico. A retinopatia associada ao cancro (RAC) é uma disfunção paraneoplásica dos cones e bastonetes. Clinicamente caracteriza-se pelo desenvolvimento progressivo, indolor e habitualmente bilateral de fotossensibilidade, perda da visão e da percepção das cores, escotomas centrais ou anelares e cegueira noturna. A eletrorretinografia (ERG) regista uma atenuação das respostas fotóticas e escotópicas. A fundoscopia é habitualmente normal mas pode revelar alterações inespecíficas. A análise do LCR pode apresentar ligeira pleocitose e hiperproteínoorráquia mas geralmente é irrelevante. Esta síndrome encontra-se mais

frequentemente associada ao CPPC e raramente aos câncros do ovário, do endométrio e do colo do útero. A maioria dos pacientes apresenta o anticorpo antirrecoverina, ainda que tenham sido identificados mais de 20 outros anticorpos.^(4,7,53)

A retinopatia associada ao melanoma (RAM) afeta pacientes com um diagnóstico de melanoma já estabelecido, manifestando-se meses a anos após o diagnóstico desta neoplasia. A fisiopatologia desta síndrome parece envolver anticorpos ainda desconhecidos que têm como alvo principal as células bipolares. Clinicamente manifesta-se pelo início agudo de cegueira noturna e de fotopsias trémulas, oscilantes ou pulsáteis. Os sintomas frequentemente progridem para perda visual completa. A ERG regista ondas b ausentes ou com amplitude diminuída e ondas a normais, sendo útil para distinguir esta síndrome da RAC. A análise do LCR apresenta-se normal.⁽⁵³⁾

A neurite ótica e a uveíte são muito incomuns e habitualmente acompanham a EM. Pacientes com neurite ótica desenvolvem perda visual bilateral e podem apresentar anticorpos anti-CV2/CRMP5.⁽⁴⁾

Não existe nenhum tratamento eficaz para as retinopatias paraneoplásicas, embora tenham sido relatados raros casos de respostas a imunoterapia.⁽⁵³⁾

4.2 Síndromes que afetam o sistema nervoso periférico

4.2.1 Neuropatia sensitiva

A neuropatia sensitiva (NS) é uma das mais prevalentes SPN e raramente surge isolada, sendo mais frequente no contexto de uma EM. Resulta da destruição dos neurónios sensitivos localizados nos gânglios das raízes dorsais, e caracteriza-se pelo desenvolvimento agudo ou subagudo de défices sensitivos e de parestesias dolorosas. Os défices sensitivos são frequentemente multifocais, assimétricos numa fase inicial e os membros superiores são quase invariavelmente envolvidos. Todas as modalidades sensoriais e qualquer região corporal, incluindo a face e o tronco, podem ser afetadas. Sentidos especializados, como a gustação e a audição, também podem ser acometidos. A perda da sensibilidade profunda e propriocetiva pode resultar em ataxia, instabilidade da marcha e movimentos pseudo-atetóides. Os reflexos tendinosos profundos estão frequentemente ausentes, contudo a função motora é habitualmente preservada. Geralmente esta disfunção neurológica progride ao longo de semanas a meses podendo tornar-se significativamente incapacitante. Exames eletrofisiológicos revelam redução da amplitude ou ausência dos potenciais de ação nervosos sensitivos com velocidades normais ou quase normais de condução motora.^(4,7,54)

Esta disfunção neurológica precede o diagnóstico da neoplasia subjacente em dois terços dos casos. Apesar de a NS poder ocorrer em associação a diferentes tumores, como o cancro da mama ou o linfoma de *Hodgkin*, o CPPC é o que está presente em 70-80% dos pacientes.⁽⁵⁵⁾ O anticorpo anti-Hu está frequentemente presente, sobretudo nos casos associados ao CPPC. A NS é o quadro neurológico mais frequente nas SPN associadas ao anti-Hu, estando presente em mais de 86% destes casos, mas surgindo isoladamente em apenas 24% dos pacientes. Os anticorpos anti-CV2/CRMP5 e antianfifisina também podem estar presentes nesta síndrome. Contudo, a neuropatia periférica que ocorre em 57% dos pacientes com o anti-CV2/CRMP5 apresenta algumas diferenças comparativamente com os casos associados ao anti-Hu.⁽³⁾ Esta neuropatia associada ao anti-CV2/CRMP5 é menos dolorosa, predomina nos membros inferiores e é mais frequentemente sensitiva e motora. A eletroneuromiografia revela um padrão axonal ou um padrão axonal e desmielinizante misto. O CPPC é também o tumor mais comum, mas um timoma pode ser encontrado em alguns casos. Está tipicamente associada a ataxia cerebelosa, a encefalite límbica e a envolvimento do sistema visual. Os anticorpos anti-Hu e anti-CV2/CRMP5 ocasionalmente surgem em conjunto. Pacientes que apresentam o anticorpo anti-CV2/CRMP5 têm melhor prognóstico do que aqueles que apresentam o anti-Hu ou o anti-Hu e o anti-CV2/CRMP5 em conjunto.⁽⁵⁵⁾

A conduta terapêutica baseia-se no tratamento imediato do tumor. Os glicocorticóides por vezes produzem estabilização ou melhora clínica.⁽⁴⁾

4.2.2 Vasculite de nervos e músculos

A vasculite de nervos e músculos é uma SPN rara que afeta predominantemente homens idosos. Apresenta-se de forma subaguda como uma polineuropatia sensório-motora, dolorosa, simétrica ou assimétrica, ou, menos comumente, como uma mononeurite multiplex. Exames eletrofisiológicos revelam degeneração axonal envolvendo neurónios motores e sensitivos. A VS apresenta-se elevada assim como a proteinorráquia. Biópsias nervosas e musculares são essenciais para documentar microvasculite. O CPPC e o linfoma são os tumores mais frequentemente envolvidos. Usualmente não é possível detetar anticorpos paraneoplásicos. A vasculite frequentemente responde ao tratamento com glicocorticóides, ciclofosfamida, ou ambos.^(4,56)

4.2.3 Neuropatia periférica associada a gamopatias monoclonais malignas

Algumas gamopatias monoclonais malignas podem causar neuropatia por mecanismos paraneoplásicos. Em pacientes com mieloma múltiplo pode-se desenvolver uma neuropatia sensório-motora. No caso de a amiloidose complicar o mieloma, disfunção autonómica frequentemente acompanha o quadro neurológico assim como disestesias. Nestes casos o tratamento do mieloma não influencia os sintomas neurológicos. O mieloma osteoesclerótico associa-se frequentemente a uma neuropatia sensório-motora, simétrica e distal, com predomínio de sintomas motores.⁽⁴⁾ Alguns pacientes podem desenvolver sintomas adicionais indicativos da síndrome POEMS (polineuropatia, organomegalia, endocrinopatia, mieloma múltiplo, alterações cutâneas). Os níveis séricos elevados de VEGF são úteis para o diagnóstico desta síndrome e correlacionam-se com a atividade da doença. O tratamento do mieloma ou das lesões ósseas geralmente produz melhoria sintomática.⁽⁵⁷⁾ Menos de 10% dos pacientes com macroglobulinemia de *Waldenström* desenvolvem uma neuropatia sensório-motora, simétrica e desmielinizante, com envolvimento predominante das grandes fibras sensitivas, sobretudo aquelas responsáveis pela sensibilidade vibratória. Tais pacientes podem ter anticorpos IgM séricos ativos contra a glicoproteína associada à mielina e vários gangliosídeos. O tratamento da macroglobulinemia de *Waldenström* melhora a neuropatia, assim como a plasmaferese, a IgIV, o rituximab, o clorambucil, a ciclofosfamida ou a fludarabina.^(4,56)

4.2.4 Neuropatia autonómica

A neuropatia autonómica geralmente surge associada a outras SPN, como a EM e a SMEL. Os pacientes frequentemente apresentam hipotensão ortostática, a qual pode ser grave ao ponto

de os deixar acamados mesmo com tratamento sintomático. Ao exame objetivo podem apresentar arritmias cardíacas, ausência de alterações na frequência cardíaca com a respiração, resposta anormal à manobra de Valsalva e resposta anormal da pressão arterial ao frio. A pseudo-obstrução gastrointestinal crônica é outra manifestação comum, que surge como resultado da destruição dos neurónios do plexo mioentérico. Resulta em perda de peso e, dependendo do segmento intestinal envolvido, os pacientes podem apresentar obstipação persistente e distensão abdominal, náuseas, disfagia e vômitos. Incontinência urinária, boca e olhos secos, reação pupilar anormal, disfunção erétil e anidrose também podem ocorrer na neuropatia autonómica. O início desta disfunção é habitualmente subagudo e evolui rapidamente e progressivamente ao longo de semanas.^(7,58)

O CPPC e outros tumores pulmonares, o linfoma de Hodgkin, o timoma e os cancros do ovário e da mama são as neoplasias mais frequentemente encontradas. Uma variedade de anticorpos foi encontrada em associação a esta síndrome, mas os mais comuns são o anti-Hu, o anti-CV2/CRMP5 e o anti-AChR (receptores de acetilcolina). O anti-Hu e o anti-CV2/CRMP5 associam-se frequentemente à pseudo-obstrução crônica. O anticorpo anti-AChR afeta tanto os gânglios simpáticos como os parassimpáticos, estando associado a uma etiologia paraneoplásica em cerca de 20% dos casos.^(58,59)

O tratamento da neoplasia subjacente é a abordagem recomendada. Existem relatos de algumas respostas à imunoterapia. O tratamento sintomático pode ajudar a melhorar a qualidade de vida destes doentes.⁽⁵⁹⁾ As SPN com neuropatia autonómica associam-se a pior prognóstico.⁽¹²⁾

4.2.5 Hiperexcitabilidade dos nervos periféricos

A hiperexcitabilidade dos nervos periféricos (HNP), também designada por neuromiotonia ou síndrome de *Isaacs*, caracteriza-se pela existência de atividade contínua e espontânea nas fibras musculares com origem nos nervos periféricos. Clinicamente podem surgir câibras, contrações musculares breves (fasciculações ou mioquimias), fraqueza, pseudomiotonia e hiperidrose. Cerca de um quarto dos pacientes apresenta concomitantemente disfunção do SNC (síndrome de *Morvan*). A eletromiografia (EMG) é útil para o diagnóstico, evidenciando fibrilações, fasciculações e descargas mioquímicas na maioria dos pacientes.⁽⁵⁵⁾

Aproximadamente 25% dos casos de HNP são paraneoplásicos. O timoma e o cancro do pulmão são os tumores mais comumente envolvidos. Cerca de 20% dos pacientes apresenta anticorpos anti-VGKC que são ativos contra a CASPR2.⁽⁴⁾

Os sintomas da HNP podem melhorar com o tratamento do tumor, imunoterapia e tratamento sintomático (carbamazepina, fenitoína).

4.2.6 Síndrome miasténica de Eaton e Lambert

A síndrome miasténica de *Eaton e Lambert* (SMEL) é uma patologia da junção neuromuscular caracterizada por fraqueza muscular e disautonomia. Dificuldade para caminhar devido a fraqueza na musculatura proximal dos membros inferiores é quase sempre o primeiro sintoma da doença. Posteriormente a fraqueza muscular torna-se generalizada. A força muscular pode aumentar após um exercício breve, no entanto o exercício continuado agrava a fraqueza. Os reflexos tendinosos costumam estar ausentes. Pode haver envolvimento dos nervos cranianos, com conseqüente diplopia, ptose ou disfagia, contudo este ocorre com menos frequência do que na MG. Quase todos os pacientes apresentam sintomas de disfunção autonômica. Boca seca, obstipação, disfunção erétil e hipotensão ortostática são os mais comuns. Os sintomas neurológicos progredem gradualmente ao longo de semanas a meses ou, menos frequentemente, o seu início é agudo. Raramente pode existir ataxia cerebelosa concomitantemente com a SMEL. A EMG é a base do diagnóstico. Este exame revela potenciais de ação muscular com reduzida amplitude. A estimulação nervosa de baixa frequência (2-5 Hz) produz uma diminuição superior a 10% na amplitude do potencial de ação. Por outro lado, a estimulação nervosa a frequências mais altas (20 Hz ou mais) produz um aumento de pelo menos 100% na amplitude do potencial de ação.^(3,7)

Aproximadamente 60% dos casos de SMEL têm uma etiologia paraneoplásica, em 90% dos quais o CPPC é o tumor presente. Contudo, a incidência estimada de SMEL nos casos de CPPC é de apenas 3%. Existem relatos de associação a outras neoplasias, como o linfoma ou o cancro da próstata. Comparativamente com os casos que não têm uma etiologia paraneoplásica, aqueles em que existe um tumor subjacente à SMEL apresentam uma progressão mais rápida dos sintomas neurológicos, os pacientes são mais frequentemente do sexo masculino e habitualmente têm mais de 40 anos.^(7,60) O *Dutch-English Lambert-Eaton Myasthenic Syndrome Tumor Association Prediction Score (DELTA-P score)* classifica precocemente os doentes diagnosticados com SMEL, com base em alguns critérios clínicos, quanto ao risco de terem um CPPC.⁽⁶¹⁾

Anticorpos contra os VGCC do tipo P/Q estão presentes em praticamente todos os casos e têm um papel patogénico no desenvolvimento desta doença, interferindo com a libertação dependente de cálcio da acetilcolina na junção neuromuscular. Títulos elevados deste anticorpo estão associados a situações paraneoplásicas.⁽⁶²⁾ O anticorpo anti-SOX1 está presente em 64% dos pacientes que têm SMEL associada ao CPPC.⁽⁶³⁾ Este anticorpo aparenta ter uma forte associação com a SMEL paraneoplásica, apresentando uma sensibilidade de 67%

e uma especificidade de 95% para distinguir a SMEL associada a um CPPC da SMEL não-paraneoplásica.⁽⁶⁴⁾

O tratamento do tumor, quando possível, é indicado, uma vez que teoricamente pode reduzir a estimulação antigénica para a produção de anticorpos. Imunoterapia e medicação que aumenta a libertação de acetilcolina também estão indicadas, produzindo melhoria sintomática. Estes pacientes podem necessitar de imunoterapia de longo prazo.

4.2.7 Miastenia gravis

A miastenia gravis (MG) é uma disfunção da junção neuromuscular causada por anticorpos contra os AChR aí localizados. Caracteriza-se por fraqueza e fadiga dos músculos esqueléticos, que melhora com o repouso e piora com a atividade muscular. Ptose e diplopia estão presentes na maioria dos casos. 10-15% dos pacientes com MG tem um timoma, e um terço dos pacientes com timoma desenvolve MG. Ainda que muito raramente, a MG também pode ser encontrada em associação ao CPPC, ao cancro da mama ou ao linfoma. Anticorpos anti-AChR são detetados em 90% dos pacientes com MG generalizada e em 70% dos pacientes com MG limitada à musculatura extraocular e palpebral. Praticamente todos os casos de MG paraneoplásica têm fraqueza generalizada e possuem anti-AChR séricos detetáveis. A presença de anticorpos anti-MuSK está associada a menor probabilidade de existir um timoma subjacente a esta síndrome. Pacientes com MG associada a um timoma frequentemente têm anticorpos adicionais, como o anti-*titin* e o anti-*ryanodine*. A abordagem terapêutica desta síndrome inclui tratamento do tumor, imunossupressão, imunomodulação e tratamento sintomático com inibidores da acetilcolinesterase.^(4,60)

4.2.8 Dermatomiosite

A dermatomiosite é uma doença inflamatória do músculo, mediada pelo sistema imunológico, com manifestações cutâneas características associadas. A miopatia atinge numa fase inicial a musculatura proximal, geralmente é simétrica e progride lentamente ao longo de semanas a meses, sendo comum o envolvimento dos flexores do pescoço e da musculatura faríngea e respiratória. As manifestações cutâneas incluem eritema heliotrópico, que é quase patognomónico desta doença, pápulas de *Gottron* com telangiectasias periungueais, e eritema fotossensível na face, pescoço, tórax, costas e ombros. O diagnóstico é feito pela clínica juntamente com a deteção de níveis séricos elevados de CK, achados característicos na EMG e na biópsia muscular.^(3,7)

Aproximadamente 25-30% dos pacientes com dermatomiosite tem uma neoplasia associada. Os câncros do ovário, pulmão, mama, estômago, colo-retal e o linfoma são os mais comuns. Idade superior a 40 anos, apresentação mais agressiva e níveis elevados de marcadores inflamatórios são critérios clínicos que indicam um maior risco de existir um tumor associado. Em mais de metade dos casos o cancro é diagnosticado antes do início da doença. Pacientes com dermatomiosite apresentam anormalidades tanto na imunidade celular como na humoral, contudo ainda não está definido o antígeno alvo.^(3,60) O anticorpo anti-p155/140 foi recentemente identificado como estando associado com a dermatomiosite paraneoplásica, possuindo uma sensibilidade de 78% e uma especificidade de 89% para a identificação da mesma.^(65,66)

Em alguns pacientes o tratamento da neoplasia subjacente está associado a melhoria dos sintomas musculares e dermatológicos. Terapia imunossupressora é útil para tratar esta doença.

4.2.9 Miopatia necrosante aguda

Pacientes com miopatia necrosante aguda apresentam-se com mialgias e fraqueza muscular proximal e simétrica rapidamente progressiva, que se desenvolve ao longo de 1 a 3 meses, envolvendo a musculatura faríngea e respiratória. As enzimas musculares séricas encontram-se aumentadas, e a biópsia muscular revela necrose extensa com inflamação mínima ou ausente. O adenocarcinoma do trato gastrointestinal e o cancro do pulmão são os tumores mais comumente associados a esta síndrome, mas uma variedade de outras neoplasias foram identificadas, como o cancro da mama e da bexiga, entre outros. Estes pacientes raramente melhoram com o tratamento do tumor e com glicocorticóides.^(4,60)

Capítulo 5. Abordagem diagnóstica

As diferentes síndromes clínicas nunca são patognomónicas de uma etiologia paraneoplásica, sendo importantíssimo um elevado índice de suspeita clínica. Um início agudo ou subagudo, ou uma evolução agressiva afetando múltiplos níveis do sistema nervoso devem aumentar o índice de suspeição. Existem contudo exceções, e SPN com progressão crónica podem ser encontradas. Tendo em conta a raridade das SPN, outras causas para os sintomas neurológicos devem ser primeiramente excluídas, como doenças neurodegenerativas, e, em pacientes com uma neoplasia já diagnosticada, a possibilidade de metástases ou de outras complicações não-metastáticas associadas a tumores (efeitos secundários do tratamento, encefalopatia metabólica, infeção ou doença cerebrovascular resultante de coagulopatia).

Dadas as dificuldades no diagnóstico, foram criados critérios de diagnóstico que permitem classificar os pacientes com suspeita de uma SPN em duas categorias diferentes, SPN definitivas e SPN possíveis (tabela 2). Estes critérios baseiam-se no tipo de síndrome clínica presente, na presença ou ausência de uma neoplasia subjacente e na deteção de anticorpos onconeuronais bem-caracterizados. Os anticorpos onconeuronais bem-caracterizados são assim definidos por estarem fortemente associados a neoplasias malignas e a síndromes clínicas bem definidas, existindo vários relatos na literatura científica a confirmar estas associações, e incluem o anti-Hu, anti-Yo, anti-CV2/CRMP5, anti-Ri, anti-Ma2 e o antianfifisina.⁽⁸⁾ Os anticorpos anti-SOX1 e o anti-Tr devem ser adicionados a este grupo, o primeiro por constituir um marcador de um CPPC subjacente na DCSA e na SMEL, e o segundo por constituir um marcador de um linfoma de *Hodgkin* em pacientes com DCSA.⁽⁶⁷⁻⁶⁹⁾ Os restantes anticorpos paraneoplásicos podem ser classificados noutras duas categorias. Anticorpos paraneoplásicos parcialmente caracterizados (anti-ZIC4, anti-mGluR1, anti-ANNA3 e anti-PCA2) incluem aqueles em que ainda não se identificou o antigénio alvo e os que ainda só foram descritos por um pequeno grupo de investigadores ou foram identificados apenas em poucos pacientes. O outro grupo engloba os anticorpos que estão associados a disfunções neurológicas específicas mas que não diferenciam os casos paraneoplásicos dos não-paraneoplásicos (anti-NMDA, anti-VGKC, anti-AChR e anti-GAD).^(7,70) De facto, os anticorpos antineuronais paraneoplásicos são ferramentas diagnósticas úteis, dada a sua especificidade para determinadas SPN ou para alguns tipos de neoplasia. Deste modo, recomenda-se uma avaliação serológica para deteção de anticorpos paraneoplásicos nos casos suspeitos de SPN. Para se conseguir obter o máximo de sensibilidade e especificidade na deteção do anticorpo associado, recomenda-se a combinação de uma técnica de rastreio, *tissue-based assay*, com técnicas confirmatórias, *immunoblot* e *cell-based assay*, utilizando o soro e o LCR dos pacientes.⁽⁷¹⁾ A especificidade dos anticorpos onconeuronais bem-caracterizados para uma etiologia paraneoplásica em pacientes com sintomas neurológicos é muito elevada. A sensibilidade é considerada menor, uma vez que apenas 60% dos pacientes com SPN têm

anticorpos detetáveis, 30% dos quais têm mais que um anticorpo.^(72,73) Alguns pacientes com tumores têm baixos níveis séricos de anticorpos sem que exista nenhuma SPN associada. Assim, os resultados devem ser sempre interpretados de acordo com o contexto clínico.

Outros exames diagnósticos podem ser úteis na avaliação de pacientes com suspeita de uma SPN, como a punção lombar para análise do LCR, a RM e a PET cerebrais, a EEG e a EMG. Anormalidades no LCR compatíveis com um processo inflamatório são comuns nas SPN. A análise do LCR pode revelar pleocitose, hiperproteíno-ráquia e bandas oligoclonais em até 93% dos pacientes com uma SPN, independentemente do anticorpo associado. A pleocitose é mais frequente nas fases iniciais da síndrome (primeiros 3 meses), enquanto os níveis elevados de proteínas e as bandas oligoclonais podem persistir.⁽⁷⁴⁾ Os exames de neuroimagem habitualmente contribuem pouco para o diagnóstico específico de uma SPN. São contudo úteis no diagnóstico diferencial, como por exemplo para excluir lesões metastáticas e doenças neurodegenerativas, e, por vezes, podem revelar anormalidades indicativas de uma SPN, como nos casos de encefalite límbica e de DCSA. A EEG e a EMG podem também ser exames complementares úteis. A primeira nos casos de encefalite límbica, e a última nos casos de SMEL.

Após o reconhecimento de uma possível SPN é essencial realizar uma pesquisa adequada de uma neoplasia subjacente. A necessidade de uma avaliação oncológica baseia-se na síndrome, no grau de suspeição clínica para um tumor e no anticorpo paraneoplásico, se presente. Pacientes com um cancro já diagnosticado que desenvolvem sintomas compatíveis com uma SPN normalmente não necessitam de uma pesquisa adicional para outro tumor. Contudo, deve-se suspeitar de uma segunda neoplasia se o tumor diagnosticado não corresponder ao tipo histológico tipicamente associado com a síndrome identificada ou com o anticorpo detetado. O aparecimento de uma SPN num doente com um cancro já diagnosticado e em remissão pode estar associado a uma recidiva do mesmo. Mais frequentemente, aproximadamente em 70% dos casos, a expressão clínica de uma SPN surge antes de um cancro ser diagnosticado. É fundamental nestes casos reconhecer a neoplasia oculta, a qual se encontra frequentemente num estágio precoce e localizado, podendo deste modo ser tratada mais facilmente. Ao contrário das situações associadas a tumores sólidos, no caso das SPN associadas a linfomas, estes habitualmente não têm uma extensão limitada no momento do diagnóstico.⁽¹⁶⁾

O início da pesquisa de uma neoplasia oculta não necessita de esperar pelos resultados da análise de anticorpos, pois estes podem demorar até 6 semanas. No entanto, a existência de um tumor e as características do mesmo são fortemente suportadas pelo tipo de anticorpo encontrado, se algum. A síndrome clínica diagnosticada também pode ajudar a focar a pesquisa neoplásica, ainda que com menor precisão comparativamente aos anticorpos. Uma história clínica completa e um exame físico minucioso são essenciais, apesar de o tumor subjacente ser frequentemente pequeno e assintomático. A avaliação radiológica de uma

neoplasia oculta inclui várias modalidades. A TC torácica é recomendada perante uma suspeita de um cancro pulmonar ou de um timoma. Na procura de um cancro da mama deve ser efetuada uma mamografia, que se negativa, deve ser seguida pela realização de uma RM da mama. A ecografia transvaginal deve ser efetuada aquando de uma suspeita de um tumor ovárico, enquanto a ecografia e a TC pélvicas são úteis na procura de uma neoplasia testicular. Quando os resultados destas técnicas de imagem são negativos ou inconclusivos, é útil realizar um estudo de corpo inteiro através de uma PET com FDG, uma vez que este exame pode identificar sinais anormais em determinadas áreas que permitam o diagnóstico de uma neoplasia.⁽⁷⁵⁾ Se não for identificado nenhum tumor, pode ser justificável uma conduta mais agressiva com base na deteção de determinados anticorpos paraneoplásicos. Por exemplo, uma exploração cirúrgica da cavidade pélvica em mulheres que apresentem uma SPN associada ao anti-Yo pode ser apropriada, tendo em conta a forte associação existente com neoplasias ginecológicas.⁽⁷⁶⁾ Uma orquidectomia em homens que apresentem uma SPN associada ao anti-Ma2 pode revelar um tumor testicular oculto.⁽⁷⁷⁾

Se após uma adequada investigação não for encontrada nenhuma neoplasia mas houver uma forte suspeita baseada na SPN e nos anticorpos presentes, recomenda-se que a pesquisa pelo tumor seja repetida durante 4 anos após o início dos sintomas neurológicos, a cada 3-6 meses. No caso da SMEL, 2 anos de follow-up são considerados suficientes.⁽⁷⁸⁾ Em quase 90% dos pacientes com uma SPN associada a um tumor sólido, a neoplasia subjacente é diagnosticada à apresentação da síndrome neurológica ou durante o primeiro ano.

Capítulo 6. Tratamento

6.1 Tratamento antitumoral

Em todas as SPN é fundamental identificar e tratar a neoplasia subjacente. Este facto é demonstrado por diversos estudos que revelam que o tratamento do tumor é o principal fator associado à estabilização ou melhoria da síndrome neurológica. A abordagem terapêutica da neoplasia nestes pacientes deve ser igual à daqueles que não têm uma SPN. Apesar de alguns cirurgiões se mostrarem relutantes a realizar uma ressecção tumoral nestes pacientes, que por vezes se encontram em estado crítico, a verdade é que estes devem ser tratados rapidamente e através de uma abordagem agressiva. A expectativa de recuperação após o tratamento de um tumor específico pode durar até 6 a 12 meses.^(7,79)

6.2 Imunoterapia

O tratamento específico das SPN baseia-se na imunoterapia, contudo não estão disponíveis ensaios randomizados e duplamente cegos devido à baixa incidência destas síndromes. A imunoterapia é, assim, usada empiricamente na esperança de que esta possa trazer algum benefício para o doente. A eficácia potencial do tratamento pode ser antecipada de acordo com o tipo de anticorpo presente. Quando os anticorpos são diretamente patogénicos, estes são normalmente ativos contra antígenos da superfície neuronal ou proteínas sinápticas. Nestes casos, a remoção dos anticorpos resulta frequentemente em melhoria do estado neurológico. No entanto, esta estratégia terapêutica é eficaz sobretudo quando os antígenos alvo se encontram no SNP, uma vez que tanto a plasmaferese como a IgIV dificilmente conseguem reduzir o nível intratecal de anticorpos. Posto isto, nas SPN mediadas por anticorpos ativos contra antígenos da superfície neuronal localizados no SNC é habitualmente necessária imunoterapia adicional. No caso das SPN que são mediadas por anticorpos ativos contra antígenos intracelulares, ou seja, aquelas que provavelmente são mediadas por células T, estão recomendados tratamentos imunossuppressores e imunomoduladores, ainda que as respostas a estes tratamentos ocorram apenas raramente. Os dados existentes revelam que nestas situações existe uma maior probabilidade de melhoria ou estabilização da síndrome neurológica se a imunoterapia for iniciada precocemente, antes de os défices neurológicos estarem completamente estabelecidos. Existem, porém, algumas exceções, como a encefalite límbica associada ao anti-Ma2 e a síndrome da pessoa rígida associada ao antianfifisina, exemplos de SPN associadas a anticorpos ativos contra antígenos intracelulares que respondem bem à imunoterapia.^(3,79)

Dentre as várias opções terapêuticas existentes, recomenda-se a utilização de corticosteroides, plasmaferese, IgIV e/ou rituximab como primeira opção de tratamento. Os corticosteroides são habitualmente utilizados em conjunto com a plasmaferese ou a IgIV. A plasmaferese reduz o nível sérico de anticorpos, e os níveis de citocinas e de outros mediadores inflamatórios circulantes, tornando-a extremamente útil para o tratamento das SPN associadas a anticorpos antineuronais que afetam o SNP. Por outro lado, a incapacidade da plasmaferese para reduzir o nível intratecal de anticorpos, limita a sua utilidade para tratar SPN que afetam o SNC. A IgIV tem uma ampla gama de ação e já foi utilizada em praticamente todas as SPN. O rituximab é sobretudo utilizado no tratamento das síndromes neurológicas em que os anticorpos presentes são diretamente patogénicos, nomeadamente naquelas que afetam o SNC, para as quais a plasmaferese e a IgIV são pouco eficazes.⁽⁷⁹⁾ A imunoadsorção constitui uma alternativa à plasmaferese, permitindo uma remoção seletiva de anticorpos e apresentando um perfil de segurança superior. Pode ser utilizada em conjunto com a IgIV, tendo como limitador do seu uso o elevado custo associado.⁽⁸⁰⁾

Uma segunda linha de tratamento, mais agressiva, é recomendada quando não existe resposta ao tratamento inicial e o estado neurológico do paciente continua a agravar. Esta inclui a ciclofosfamida, o tacrolimus e a ciclosporina, entre outros.

A hipótese de que a utilização de imunossupressão nestes pacientes poderia favorecer o crescimento do tumor não é sustentada pelos estudos existentes. O uso simultâneo de terapêutica imunossupressora com tratamentos oncológicos pode resultar num aumento da toxicidade, exigindo coordenação entre as diferentes especialidades médicas.

6.3 Considerações adicionais

Além dos tratamentos já referidos, todos os pacientes com SPN devem receber terapia sintomática: antiepiléticos para tratar as convulsões; antidepressivos, e nalguns casos medicamentos antiepiléticos, para tratar a dor neuropática e disestesias; opióides para tratar a dor severa.⁽⁸¹⁾

A sobrevida dos pacientes com SPN é determinada sobretudo pela evolução da neoplasia subjacente, mas a SPN pode por si só ser permanentemente debilitante e até a causa da morte. A escala de *Rankin* é uma ferramenta clínica extremamente útil para avaliar o grau de incapacidade destes doentes. Nalguns casos as SPN podem ser extremamente debilitantes ao ponto de exigirem medidas de suporte.⁽⁷⁾

Capítulo 7. Conclusões e perspectivas futuras

Como as SPN são raras, o diagnóstico é difícil e frequentemente os pacientes são erradamente diagnosticados. Os sintomas neurológicos habitualmente surgem antes do diagnóstico tumoral, o qual pode, assim, ser diagnosticado num estado limitado, facto que enaltece a importância do reconhecimento destas síndromes. A suspeição precoce de uma etiologia paraneoplásica é essencial para a execução de uma investigação que possibilite o diagnóstico e para iniciar o tratamento da neoplasia subjacente o quanto antes, aumentando deste modo a probabilidade de prevenir a progressão para incapacidade permanente. Os anticorpos atualmente são utilizados com o propósito de auxiliarem no diagnóstico. A frequência de associação a uma neoplasia, bem como o tipo de neoplasia, variam de acordo com o anticorpo presente. A procura de anticorpos agora estende-se àqueles ativos contra antígenos da superfície neuronal. Estes anticorpos não confirmam a origem paraneoplásica da síndrome neurológica mas são excelentes preditores da resposta à imunoterapia. Uma boa correlação entre as manifestações clínicas e os achados imunológicos é crucial para definir a síndrome clínica que mais frequentemente se associa com determinado anticorpo. Assim, os investigadores devem fornecer uma boa descrição clínica em relação com o anticorpo identificado nos casos publicados. Deste modo, será possível aos clínicos identificar uma determinada síndrome clínica e fazer uma escolha racional dos anticorpos a pesquisar.

O estudo das SPN tem sofrido uma evolução acentuada. Prova disso mesmo é a constatação de que os critérios de diagnóstico elaborados em 2004 necessitam de ser revistos. Os anticorpos anti-SOX1 e o anti-Tr devem ser adicionados ao grupo dos anticorpos onconeuronais bem caracterizados, tendo em conta o facto de frequentemente estarem associados a uma neoplasia. A encefalite límbica anti-NMDAR, dada a sua alta taxa de associação neoplásica, poderá ser adicionada à lista de síndromes clássicas nos referidos critérios.

O tratamento das SPN é desafiador, particularmente naquelas que estão associadas a anticorpos ativos contra antígenos intracelulares, devido ao facto de serem raras e à ausência de ensaios clínicos controlados. Atualmente não existem *guidelines* para o tratamento destas síndromes. Ainda não foram desenvolvidas abordagens terapêuticas inovadoras direcionadas aos mecanismos fisiopatológicos.

A rápida evolução clínica e científica na área das SPN tem permitido múltiplas descobertas no que concerne aos autoanticorpos, os quais, como supracitado, facilitam a avaliação diagnóstica destes doentes. A identificação dos antígenos-alvo destes anticorpos, em associação com os achados neuropatológicos e estudos imunológicos experimentais, tem

permitido compreender melhor o mecanismo fisiopatológico desta doença. Recentemente foi descrito o papel das células T na fisiopatologia de algumas SPN, contudo ainda existe muito por esclarecer no que respeita aos mecanismos fisiopatológicos envolvidos. A elucidação do mecanismo patogénico das SPN pode ter importantes implicações para a compreensão da degeneração neuronal associada, bem como para a imunologia tumoral e do sistema nervoso. Além disso, poderá permitir o desenvolvimento de novas estratégias imunoterapêuticas para estas síndromes. Para ajudar na compreensão da neuroimunologia subjacente a esta complexa doença, o desenvolvimento de modelos animais de SPN deve ser considerado uma prioridade. Além disso, o estudo de outras patologias autoimunes do sistema nervoso poderá também fornecer algumas informações úteis para orientar estudos futuros.

As descobertas mais relevantes nesta área provêm da observação clínica de diferentes pacientes com sintomas semelhantes nos quais é estudado o LCR e o plasma. Existe atualmente uma rede europeia que cruza dados de diferentes países com o intuito de melhorar o nosso conhecimento acerca desta patologia. Em Portugal não existe muita informação sobre esta patologia nem grande enfoque no estudo da mesma, sendo a literatura científica portuguesa sobre SPN bastante escassa.

Importa salientar, por fim, que pela sua multiplicidade e raridade, num espectro de doenças já por si raras, não foram descritas todas as SPN existentes, pois tal tornaria esta monografia impraticável.

Bibliografia

1. Guichard M, Vignon G. La Polyradiculonéurite cancéreuse métastatique. *Le J Médecine Lyon*. 1949;197-207.
2. Guichard M, Cabanne F, Tommasi M, Fayolle J. Polyneuropathies in cancer patients and paraneoplastic polyneuropathies. *Lyon Med*. 1956;41:309-29.
3. Didelot A, Honnorat J. Paraneoplastic disorders of the central and peripheral nervous systems. *Handbook of Clinical Neurology*. 2014. p. 1156-79.
4. Rosenfeld M, Dalmau J. Cancer and the Nervous System. In: Daroff R, Fenichel G, Jankovic J, Mazziotta J, editors. *Bradley's Neurology in Clinical Practice*. 6^a ed. New York: Saunders; 2012. p. 1200-10.
5. Brain R, Norris FE. The remote effects of cancer on the nervous system. New York Grune Strat. 1965;
6. Rosenfeld M, Dalmau J. Update on paraneoplastic and autoimmune disorders of the central nervous system. *Semin Neurol*. 2010;30:320-31.
7. Martel S, De Angelis F, Lapointe E, Larue S, Speranza G. Paraneoplastic neurologic syndromes: Clinical presentation and management. *Curr Probl Cancer*. 2014;38(4):115-34.
8. Graus F, Delattre JY, Antoine JC, Dalmau J, Giometto B, Grisold W, et al. Recommended diagnostic criteria for paraneoplastic neurological syndromes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2004;75(8):1135-40.
9. Dalmau J, Rosenfeld M. Paraneoplastic syndromes of the CNS. *Lancet Neurol*. 2008;7(4):327-40.
10. Honnorat J, Viaccoz A. New concepts in paraneoplastic neurological syndromes. *Rev Neurol (Paris)*. 2011;167(10):729-36.
11. Braik T, Evans AT, Telfer M, McDunn S. Paraneoplastic neurological syndromes: unusual presentations of cancer. A practical review. *Am J Med Sci*. 2010;340(4):301-8.
12. Giometto B, Grisold W, Vitaliani R, Graus F, Honnorat J, Bertolini G. Paraneoplastic Neurologic Syndrome in the PNS Euronetwork Database. *Arch Neurol*. 2010;67(3):330-5.

13. Eichmüller SB, Bazhin A V. Onconeural versus paraneoplastic antigens? *Current medicinal chemistry*. 2007. p. 2489-94.
14. Darnell R, Posner J. Paraneoplastic Syndromes Involving the Nervous System. *N Engl J Med*. 2003;349(16):1543-54.
15. Graus F, Saiz A, Dalmau J. Antibodies and neuronal autoimmune disorders of the CNS. *J Neurol*. 2010;257(4):509-17.
16. Graus F, Ariño H, Dalmau J. Paraneoplastic neurological syndromes in Hodgkin and non-Hodgkin lymphomas. *Blood*. 2014;123(21):3230-8.
17. Santacroce L. Paraneoplastic Syndromes [Internet]. 2014 [cited 2015 Mar 2]. Available from: <http://emedicine.medscape.com/article/280744-overview>
18. Gold M, Pul R, Bach JP, Stangel M, Dodel R. Pathogenic and physiological autoantibodies in the central nervous system. *Immunol Rev*. 2012;248(1):68-86.
19. Graus F, Vega F, Delattre JY, Bonaventura I, Reñé R, Arbaiza D, et al. Plasmapheresis and antineoplastic treatment in CNS paraneoplastic syndromes with antineuronal autoantibodies. *Neurology*. 1992;42:536-40.
20. Furneaux HF, Reich L, Posner JB. Autoantibody synthesis in the central nervous system of patients with paraneoplastic syndromes. *Neurology*. 1990;40(7):1085-91.
21. Sillevs Smitt PA, Manley GT, Posner JB. Immunization with the paraneoplastic encephalomyelitis antigen HuD does not cause neurologic disease in mice. *Neurology*. 1995;45(10):1873-8.
22. Sakai K, Gofuku M, Kitagawa Y, Ogasawara T, Hirose G. Induction of anti-Purkinje cell antibodies in vivo by immunizing with a recombinant 52-kDa paraneoplastic cerebellar degeneration-associated protein. *J Neuroimmunol*. 1995;60(1-2):135-41.
23. Sakai K, Shirakawa T, Kitagawa Y, Li Y, Hirose G. Induction of cytotoxic T lymphocytes specific for paraneoplastic cerebellar degeneration-associated antigen in vivo by DNA immunization. *J Autoimmun*. 2001;17(4):297-302.
24. Greenlee JE, Clawson SA, Hill KE, Wood BL, Tsunoda I, Carlson NG. Purkinje Cell Death After Uptake of Anti-Yo Antibodies in Cerebellar Slice Cultures. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2010;69(10):997-1007.

25. Greenlee JE, Clawson SA, Hill KE, Wood B, Clardy SL, Tsunoda I, et al. Neuronal uptake of anti-Hu antibody, but not anti-Ri antibody, leads to cell death in brain slice cultures. *J Neuroinflammation*. 2014;11(1):1-15.
26. Graus F, Ribalta T, Campo E, Monforte R, Urbano A, Rozman C. Immunohistochemical analysis of the immune reaction in the nervous system in paraneoplastic encephalomyelitis. *Neurology*. 1990;40(2):219-22.
27. Verschnuren J, Chuang L, Rosenblum MK, Lieberman F, Pryor A, Posner JB, et al. Inflammatory infiltrates and complete absence of Purkinje cells in anti-Yo-associated paraneoplastic cerebellar degeneration. *Acta Neuropathol*. 1996;91(5):519-25.
28. Bernal F, Graus F, Pifarré A, Saiz A, Benyahia B, Ribalta T. Immunohistochemical analysis of anti-Hu-associated paraneoplastic encephalomyelitis. *Acta Neuropathol*. 2002;103(5):509-15.
29. Albert M, Austin L, Darnell R. Detection and treatment of activated T cells in the cerebrospinal fluid of patients with paraneoplastic cerebellar degeneration. *Ann Neurol*. 2000;47(1):9-17.
30. Benyahia B, Liblau R, Merle-Béral H, Tourani J, Dalmau J, Delattre J. Cell-mediated autoimmunity in paraneoplastic neurological syndromes with anti-Hu antibodies. *Ann Neurol*. 1999;45(2):162-7.
31. Rousseau A, Benyahia B, Dalmau J, Connan F, Guillet JG, Delattre JY, et al. T cell response to Hu-D peptides in patients with anti-Hu syndrome. *J Neurooncol*. 2005;71(3):231-6.
32. Roberts WK, Darnell RB. Neuroimmunology of the paraneoplastic neurological degenerations. *Curr Opin Immunol*. 2004;16(5):616-22.
33. Zaborowski MP, Michalak S. Cell-Mediated Immune Responses in Paraneoplastic Neurological Syndromes. *Clin Dev Immunol*. 2013.
34. Pignolet BS, Gebauer CM, Liblau RS. Immunopathogenesis of paraneoplastic neurological syndromes associated with anti-Hu antibodies: A beneficial antitumor immune response going awry. *Oncoimmunology*. 2013;2(12):e27384.
35. Sommer C, Weishaupt A, Brinkhoff J, Biko L, Wessig C, Gold R, et al. Paraneoplastic stiff-person syndrome: passive transfer to rats by means of IgG antibodies to amphiphysin. *Lancet*. 2005;365:1406-11.

36. Van Coevorden-Hameete MH, De Graaff E, Titulaer MJ, Hoogenraad CC, Sillevius Smitt PAE. Molecular and cellular mechanisms underlying anti-neuronal antibody mediated disorders of the central nervous system. *Autoimmun Rev.* 2014;13(3):299-312.
37. De Graaff E, Maat P, Hulsboom E, Van Den Berg R, Van Den Bent M, Demmers J, 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):815-24.
38. Martín-García E, Mannara F, Gutiérrez-Cuesta J, Sabater L, Dalmau J, Maldonado R, et al. Intrathecal injection of P/Q type voltage-gated calcium channel antibodies from paraneoplastic cerebellar degeneration cause ataxia in mice. *J Neuroimmunol.* 2013;261(1-2):53-9.
39. Mehdi A. Paraneoplastic Cerebellar Degeneration [Internet]. 2014 [cited 2015 Mar 2]. Available from: <http://emedicine.medscape.com/article/1156965-overview>
40. Shams'Ili S, Grefkens J, De Leeuw B, Van den Bent M, Hooijkaas H, Van der Holt B, et al. Paraneoplastic cerebellar degeneration associated with antineuronal antibodies: Analysis of 50 patients. *Brain.* 2003;126(6):1409-18.
41. Ducray F, Demarquay G, Graus F, Decullier E, Antoine JC, Giometto B, et al. Seronegative paraneoplastic cerebellar degeneration: The PNS Euronetwork experience. *Eur J Neurol.* 2014;21(5):731-5.
42. Liebeskind DS. Paraneoplastic Encephalomyelitis [Internet]. 2014 [cited 2015 Mar 2]. Available from: <http://emedicine.medscape.com/article/1157060-overview>
43. Vigliani MC, Honnorat J, Antoine JC, Vitaliani R, Giometto B, Psimaras D, et al. Chorea and related movement disorders of paraneoplastic origin: the PNS EuroNetwork experience. *J Neurol.* 2011;258(11):2058-68.
44. Kayser MS, Kohler CG, Dalmau J. Psychiatric manifestations of paraneoplastic disorders. *Am J Psychiatry.* 2010;167(9):1039-50.
45. Baumgartner A, Rauer S, Mader I, Meyer PT. Cerebral FDG-PET and MRI findings in autoimmune limbic encephalitis: Correlation with autoantibody types. *J Neurol.* 2013;260(11):2744-53.
46. Alamowitch S, Graus F, Uchuya M, Reñé R, Bescansa E, Delattre JY. Limbic encephalitis and small cell lung cancer. Clinical and immunological features. *Brain.* 1997;120:923-8.

47. Ohkawa T, Fukata Y, Yamasaki M, Miyazaki T, Yokoi N, Takashima H, et al. Autoantibodies to epilepsy-related LGI1 in limbic encephalitis neutralize LGI1-ADAM22 interaction and reduce synaptic AMPA receptors. *J Neurosci*. 2013;33(46):18161-74.
48. Dalmau J, Lancaster E, Martinez-Hernandez E, Rosenfeld MR, Balice-Gordon R. Clinical experience and laboratory investigations in patients with anti-NMDAR encephalitis. *Lancet Neurol*. 2011;10(1):63-74.
49. Leypoldt F, Buchert R, Kleiter I, Marienhagen J, Gelderblom M, Magnus T, Dalmau J, Gerloff C, Lewerenz J. Fluorodeoxyglucose positron emission tomography in anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis: distinct pattern of disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2012;83(7):681-686.
50. Gresa-Arribas N, Titulaer MJ, Torrents A, Aguilar E, McCracken L, Leypoldt F, et al. Antibody titres at diagnosis and during follow-up of anti-NMDA receptor encephalitis: A retrospective study. *Lancet Neurol*. 2014;13(2):167-77.
51. Titulaer M, McCracken L, Gabilondo I. Treatment and prognostic factors for long-term outcome in patients with anti-NMDA receptor encephalitis: an observational cohort study. *Lancet Neurol*. 2013;12(2):157-65.
52. Otto CM, Prendergast B. Paraneoplastic Neurologic Syndromes in Children: A Review Article. 2014;7(3):6-14.
53. Ko MW, Dalmau J, Galetta SL. Neuro-ophthalmologic manifestations of paraneoplastic syndromes. *J Neuroophthalmol*. 2008;28(1):58-68.
54. Camdessanché JP, Jousserand G, Ferraud K, Vial C, Petiot P, Honnorat J, et al. The pattern and diagnostic criteria of sensory neuronopathy: a case-control study. *Brain*. 2009;132(7):1723-33.
55. Antoine J, Camdessanché J. Paraneoplastic disorders of the peripheral nervous system. *Press Med*. 2013;42.
56. Dalmau J, Rosenfeld M. Paraneoplastic Neurologic Syndromes. In: Longo D, Fauci S, Kasper D, Hauser S, Jameson J, Loscalzo J, editors. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 18^a ed. New York: McGraw-Hill; 2012. p. 833-8.
57. Dispenzieri A. POEMS Syndrome: 2014 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol*. 2014;89(2):213-23.

58. Goldenholz DM. Paraneoplastic Autonomic Neuropathy [Internet]. 2014 [cited 2015 Mar 2]. Available from: <http://emedicine.medscape.com/article/1156808-overview>
59. Lorusso L, Hart IK, Ferrari D, Ngonga GK, Gasparetto C, Ricevuti G. Autonomic paraneoplastic neurological syndromes. *Autoimmun Rev.* 2007;6(3):162-8.
60. Sharp L, Vernino S. Paraneoplastic neuromuscular disorders. *Muscle and Nerve.* 2012;46(6):841-50.
61. Titulaer MJ, Maddison P, Sont JK, Wirtz PW, Hilton-Jones D, Klooster R, et al. Clinical Dutch-English Lambert-Eaton Myasthenic Syndrome (LEMS) tumor association prediction score accurately predicts small-cell lung cancer in the LEMS. *J Clin Oncol.* 2011;29(7):902-8.
62. Evoli a., Liguori R, Romani a., Mantegazza R, Di Muzio a., Giometto B, et al. Italian recommendations for Lambert-Eaton myasthenic syndrome (LEMS) management. *Neurol Sci.* 2014;35(4):515-20.
63. Tschernatsch M, Gross O, Kneifel N, Kaps M, Blaes F. SOX-1 autoantibodies in patients with paraneoplastic neurological syndromes. *Autoimmun Rev.* 2009;8(7):549-51.
64. Titulaer MJ, Klooster R, Potman M, Sabater L, Graus F, Hegeman IM, et al. SOX antibodies in small-cell lung cancer and Lambert-Eaton myasthenic syndrome: Frequency and relation with survival. *J Clin Oncol.* 2009;27(26):4260-7.
65. Chinoy H, Fertig N, Oddis C V, Ollier WER, Cooper RG. The diagnostic utility of myositis autoantibody testing for predicting the risk of cancer-associated myositis. *Ann Rheum Dis.* 2007;66(10):1345-9.
66. Trallero-Araguás E, Rodrigo-Pendás JÁ, Selva-O'Callaghan A, Martínez-Gómez X, Bosch X, Labrador-Horrillo M, et al. Usefulness of anti-p155 autoantibody for diagnosing cancer-associated dermatomyositis: A systematic review and meta-analysis. *Arthritis Rheum.* 2012;64(2):523-32.
67. Sabater L, Titulaer M, Saiz A, Verschuuren J, Güre AO, Graus F. SOX1 antibodies are markers of paraneoplastic Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *Neurology.* 2008;70(12):924-8.
68. Bernal F, Shams'ili S, Rojas I, Sanchez-Valle R, Saiz A, Dalmau J, et al. Anti-Tr antibodies as markers of paraneoplastic cerebellar degeneration and Hodgkin's disease. *Neurology.* 2003;60(2):230-4.

69. Sabater L, Höftberger R, Boronat A, Saiz A, Dalmau J, Graus F. Antibody Repertoire in Paraneoplastic Cerebellar Degeneration and Small Cell Lung Cancer. *PLoS One*. 2013;8(3):8-11.
70. De Beukelaar JW, Sillevs Smitt PA. Managing paraneoplastic neurological disorders. *Oncologist*. 2006;11(3):292-305.
71. Höftberger R, Dalmau J, Graus F. Clinical neuropathology practice guide 5-2012: Updated guideline for the diagnosis of antineuronal antibodies. *Clin Neuropathol*. 2012;31(5):337-41.
72. Raspotnig M, Vedeler C a, Storstein a. Onconeural antibodies in patients with neurological symptoms: detection and clinical significance. *Acta Neurol Scand Suppl*. 2011;124(191):83-8.
73. Vitaliani R, Zoccarato M, Giometto B. Diagnosis and treatment of paraneoplastic neurological syndromes. *Curr Clin Pharmacol*. 2008;3(1):46-50.
74. Psimaras D, Carpentier a F, Rossi C, PNS Euronetwork. Cerebrospinal fluid study in paraneoplastic syndromes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2010;81(1):42-5.
75. Sioka C, Fotopoulos A, Kyritsis AP. Paraneoplastic neurological syndromes and the role of PET imaging. *Oncology*. 2010;78(2):150-6.
76. Rojas I, Graus F, Keime-Guibert F, Reñé R, Delattre JY, Ramón JM, et al. Long-term clinical outcome of paraneoplastic cerebellar degeneration and anti-Yo antibodies. *Neurology*. 2000. p. 713-5.
77. Mathew RM, Vandenberghe R, Garcia-Merino a., Yamamoto T, Landolfi JC, Rosenfeld MR, et al. Orchiectomy for suspected microscopic tumor in patients with anti-Ma2-associated encephalitis. *Neurology*. 2007;68(12):900-5.
78. Titulaer MJ, Soffiatti R, Dalmau J, Gilhus NE, Giometto B, Graus F, et al. Screening for tumours in paraneoplastic syndromes: Report of an EFNS Task Force. *Eur J Neurol*. 2011;18(1):19-27.
79. Rosenfeld MR, Dalmau J. Diagnosis and management of paraneoplastic neurologic disorders. *Curr Treat Options Oncol*. 2013;14(4):528-38.
80. Klingel R, Heibges A, Fassbender C. Neurologic diseases of the central nervous system with pathophysiologically relevant autoantibodies - Perspectives for immunoadsorption. *Atheroscler Suppl*. 2013;14(1):161-5.

81. Vedeler C a., Antoine JC, Giometto B, Graus F, Grisold W, Hart IK, et al. Management of paraneoplastic neurological syndromes: Report of an EFNS Task Force. *Eur J Neurol.* 2006;13(7):682-90.