

ORIGINAL

Síndromes neurológicos paraneoplásicos asociados a anticuerpos anti-Ma y anti-Ma2[☆]



G. Ortega Suero^{a,*}, N. Sola-Valls^b, D. Escudero^b, A. Saiz^b y F. Graus^b

^a Servicio de Neurología, Hospital Clínico San Carlos, Madrid, España

^b Servicio de Neurología, Hospital Clínic, Barcelona, España

Recibido el 20 de abril de 2016; aceptado el 5 de mayo de 2016

Accesible en línea el 25 de julio de 2016

PALABRAS CLAVE

Síndromes
neurológicos
paraneoplásicos;
Encefalitis límbica;
Anticuerpos
onconeuronales;
Anti-Ma;
Anti-Ma2

Resumen

Objetivo: Analizar el perfil clínico, los tipos de tumor asociado y la respuesta al tratamiento de los síndromes neurológicos paraneoplásicos asociados a anticuerpos contra proteínas Ma.

Métodos: Estudio retrospectivo de los pacientes con anticuerpos contra proteínas Ma identificados en un laboratorio de referencia en neuroinmunología.

Resultados: Se diagnosticó a 32 pacientes, 20 con reactividad frente a Ma2 aislada (anticuerpos anti-Ma2), 11 con reactividad frente a Ma1 y Ma2 (anticuerpos anti-Ma) y uno con reactividad frente a Ma1 aislada (anticuerpos anti-Ma1). La presentación clínica más frecuente fue un cuadro neurológico que de forma aislada o en combinación afectó al sistema límbico, diencefalo y mesencéfalo. Tres pacientes presentaron un cuadro cerebeloso aislado con anti-Ma y 2 un síndrome periférico con anti-Ma2. Los tumores testiculares fueron los más frecuentes (40%) en los casos anti-Ma2. En el grupo asociado a anti-Ma1, los más frecuentes fueron los tumores de pulmón (36%), seguidos de los testiculares. Todos los casos idiopáticos fueron reactivos frente a Ma2. La evolución clínica fue significativamente mejor en el grupo anti-Ma2. El paciente con anti-Ma1 presentó un cuadro de encefalitis límbica y mesodiencefálica asociado a un cáncer linfopitelial de vejiga.

Conclusiones: La determinación específica de las diferentes reactividades de las proteínas Ma, diferenciando los anticuerpos frente a Ma1 y Ma2, es importante pues los síndromes neurológicos asociados a anticuerpos anti-Ma2 responden mejor al tratamiento. Finalmente, se confirma por primera vez que puede haber casos con anticuerpos que solo reaccionan contra Ma1.

© 2016 Sociedad Española de Neurología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

[☆] El presente trabajo no ha sido presentado en ninguna reunión ni congreso.

* Autor para correspondencia.

Correos electrónicos: gloria271187@hotmail.com, gloriaortega@ucm.es (G. Ortega Suero).

KEYWORDS

Paraneoplastic
neurological
syndromes;
Limbic encephalitis;
Onconeural
antibodies;
Anti-Ma;
Anti-Ma2

Anti-Ma and anti-Ma2-associated paraneoplastic neurological syndromes**Abstract**

Objective: Analyse the clinical profile, associated tumour types, and response to treatment of paraneoplastic neurological syndromes associated with antibodies against Ma proteins.

Methods: A retrospective study of patients with antibodies against Ma proteins identified in a neuroimmunology laboratory of reference.

Results: Of the 32 patients identified, 20 showed reactivity against Ma2 only (anti-Ma2 antibodies), 11 against Ma1 and Ma2 (anti-Ma antibodies), and 1 with reactivity against Ma1 only (anti-Ma1 antibodies). The most common clinical presentations were limbic encephalopathy, diencephalic dysfunction, or brainstem encephalopathy, frequently appearing as a combination of these features. Three patients had isolated cerebellar dysfunction with anti-Ma antibodies, and 2 exhibited peripheral nervous system syndrome with anti-Ma2 antibodies. Testicular tumours were the most common neoplasms (40%) in the anti-Ma2 cases. In the group associated with anti-Ma1 antibodies, the most common were lung tumours (36%), followed by testicular tumours. All idiopathic cases were reactive to Ma2. The clinical outcome was significantly better in the anti-Ma2 group. The patient with anti-Ma1 presented with limbic encephalitis and brainstem dysfunction associated with lymphoepithelioma of the bladder.

Conclusions: Specifically determining the different reactivities of anti-Ma protein antibodies in order to differentiate between Ma1 and Ma2 antibodies is important because anti-Ma2-associated paraneoplastic syndromes have a better outcome. Lastly, this study is the first to confirm that there may be cases that react exclusively to antibodies against Ma1.

© 2016 Sociedad Española de Neurología. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

El presente trabajo no ha sido presentado en ninguna reunión ni congreso y no ha recibido ningún tipo de financiación. No existen conflictos de intereses.

Introducción

Los síndromes paraneoplásicos son cuadros clínicos que permiten realizar el diagnóstico precoz de un tumor asociado y ahí radica la importancia de su reconocimiento^{1,2}. Los anticuerpos contra proteínas Ma se incluyen en el grupo de «anticuerpos onconeuronales bien caracterizados» que nos permiten realizar un diagnóstico de «síndrome paraneoplásico definitivo» incluso en ausencia de detección tumoral³. El anticuerpo Ma2 se presenta en pacientes varones con tumores testiculares y encefalitis límbica (EL), diencefálica (ED) o de tronco del encéfalo (ET), bien de forma aislada o en combinación. Antes del descubrimiento de los anticuerpos Ma2, se habían descrito los anticuerpos Ma en 4 pacientes cuyos tumores asociados fueron de diversa estirpe histológica y localización (parótida, mama, pulmón o microcítico y colon), con síndromes pancerebelosos o afectación de tronco⁴. Ambos anticuerpos tienen en común que reconocen miembros de la familia Ma, proteínas que se encuentran exclusivamente en las neuronas y en las células germinales testiculares, dos lugares considerados privilegiados desde el punto de vista inmunológico. Mientras que los anticuerpos Ma2 reconocen solamente la proteína Ma2 (PNMA2), los anticuerpos Ma reconocen las proteínas Ma1 y Ma2 (PNMA1 y PNMA2)⁵.

El interés suscitado por la asociación de los anti-Ma2 con EL/ED/ET y cáncer de testículo⁶ llevó a que algunos

pacientes que estrictamente tenían anticuerpos Ma fueran clasificados como Ma2 o que en otros casos solo se analizara la reactividad contra Ma2, con lo que no quedaba claro si el paciente tenía anticuerpos Ma2 o Ma. El diferenciar los 2 anticuerpos es importante pues el cuadro neurológico y los tumores a los que se asocian parecen diferentes. Con el objetivo de clarificar este tema revisamos nuestra serie de pacientes con anti-Ma y anti-Ma2 para definir mejor los cuadros neurológicos y los tipos de tumor asociados, así como la respuesta al tratamiento.

Pacientes y métodos

Se recopilaron un total de 36 casos de pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de síndrome paraneoplásico asociado a anticuerpos contra proteínas Ma diagnosticados en el laboratorio de investigación de neuroinmunología del Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Hospital Clínic de Barcelona. Se descartó a 4 pacientes por falta de información clínica, quedando una muestra final de 32 pacientes. En todos los casos se realizó inicialmente un cribado con inmunohistoquímica sobre secciones congeladas de cerebelo de rata perfundido y pos fijado con paraformaldehído al 2% y, posteriormente, en aquellos que mostraban una inmunorreactividad característica (fig. 1) se realizó una confirmación por inmunoblot comercial (Ravo Diagnostika, Friburgo, Alemania) (fig. 2). Los datos clínicos de los pacientes fueron recopilados de las historias y exploraciones en dicho hospital o de las aportaciones de los neurólogos responsables en los diversos centros. Por otro lado, se realizó una revisión de nuevos

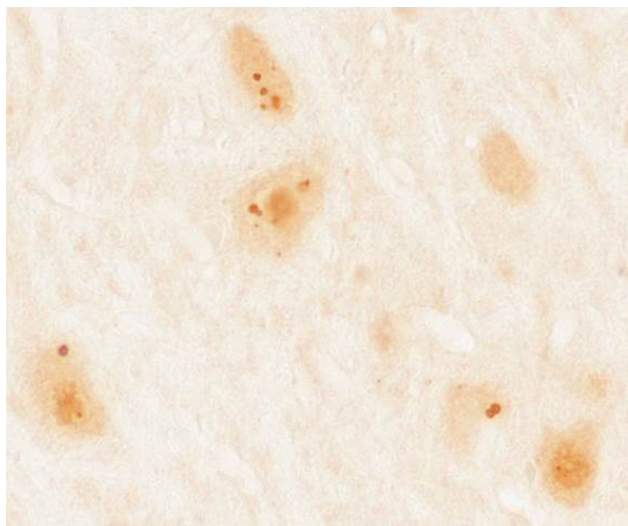


Figura 1 Inmunohistoquímica sobre cerebelo de rata incubada con suero de un paciente con anticuerpos anti-Ma2 por técnica de avidina biotina inmunoperoxidasa. Se observa reactividad en forma de puntos gruesos intracitoplasmáticos en neuronas del núcleo dentado.

casos descritos en la literatura desde el año 2008, por ser inmediatamente posterior a la última revisión de este tema⁷, consultando la base de datos Pubmed a través de las siguientes palabras clave: «*anti-Ma*», «*anti-Ta*», «*anti-Ma2*», «*Ma1*», «*Ma2*» y «*paraneoplastic neurological syndromes*».

Resultados

Síndromes clínicos y hallazgos paraclínicos

De los 32 pacientes incluidos, 24 (75%) eran varones. La mediana de edad fue de 60 años (intervalo: 18 a 81 años). Las características clínicas de los pacientes se resumen en las [tablas 1 y 2](#). La presentación más frecuente fue la EL en 7 pacientes, seguida de ET y ED o diversas combinaciones de



Figura 2 Inmunoblot que muestra reactividad de distintos sueros con anticuerpos anti-Ma (calle 1), anti-Ma 1 (2), anti-Ma 2 (3) o control negativo (4).

estas 3 entidades ([fig. 3](#)). Cinco pacientes se presentaron con crisis comiciales de semiología del lóbulo temporal, todas de difícil manejo farmacológico, y de ellos solo un paciente cursó con epilepsia como única manifestación clínica. Además de las formas encefalíticas, 3 pacientes presentaron un síndrome cerebeloso puro (2 de ellos cursaron con un síndrome pancerebeloso y el otro con afectación vermiana y opsoclonus), 2 pacientes una afectación exclusiva del sistema nervioso periférico en forma de una ganglionopatía sensitiva y de una radiculopatía cérvico-braquial bilateral, ambas severas, y un paciente un cuadro encefalopático con deterioro cognitivo subagudo de perfil frontal asociado a una alteración de la marcha.

La RM fue patológica en 25 (78%) pacientes. El hallazgo radiológico más frecuente fue la hiperintensidad en secuencias T2 y FLAIR de los lóbulos temporales uni o bilateral (hipocampo y amígdala, fundamentalmente), diencefalo (tálamo e hipotálamo) y/o mesencéfalo ([fig. 4](#)), detectada en 23 pacientes. En los casos de ET, la afectación clínica y radiológica se produjo exclusivamente en mesencéfalo, a excepción de 2 pacientes que asociaron también afectación bulbar. En 9/23 pacientes con lesiones hiperintensas en T2 se observó realce tras la administración de contraste (aunque en 8 pacientes este dato es desconocido). Se detectó atrofia en la RM inicial de 3 pacientes: uno de ellos con EL y esclerosis de hipocampo, otro paciente con atrofia mesencefálica aislada y un último con atrofia cerebelosa.

La información sobre el análisis del LCR la obtuvimos en 21 pacientes. En el 52% de estos fue patológico, con hiperproteinorraquia leve-moderada en la mitad de los casos analizados o pleocitosis mononuclear en el 35%.

Asociación tumoral y cronología respecto al síndrome neurológico

En 27 (84%) pacientes se encontró un tumor asociado. Los tumores más frecuentes encontrados fueron los de testículo (n=11), seguidos por adenocarcinomas de pulmón y pleura (n=6) y del tubo digestivo (n=4, incluyendo 2 tumores pancreáticos, uno esofágico y uno de amígdala). En el resto, los tumores hallados fueron adenocarcinoma de ovario (n=2), linfoma no Hodgkin (n=1), adenocarcinoma renal (n=1), carcinoma de vejiga (n=1) y en uno de los casos se encontró una adenopatía cervical metastásica de adenocarcinoma de origen desconocido en la que no se identificó el tumor primario en el seguimiento.

En 19 (70%) pacientes, el síndrome paraneoplásico precedió al diagnóstico del tumor o a la recidiva en una media de 12,8 meses (mediana 4 meses). En 8 (30%) pacientes, los síntomas neurológicos se presentaron con posterioridad al diagnóstico del cáncer, con una media de 12 meses después (mediana 10,5 meses) y un máximo de 2 años. En 2 pacientes, la aparición del síndrome neurológico paraneoplásico llevó al diagnóstico de recidiva tumoral en pacientes con enfermedad oncológica previamente tratada y controlada.

Anticuerpo asociado y características de cada grupo

Veinte pacientes resultaron positivos para anticuerpos anti-Ma2 (62,5%), 11 para anti-Ma (34,3%) y un paciente tenía

Tabla 1 Características clínicas de los 20 pacientes con síndromes paraneoplásicos asociados a anticuerpos anti-Ma2

Pte. n.º	Sexo y edad (años)	Síntomas iniciales	Sd. NRL	RM craneal	LCR	Tumor asociado	Tiempo hasta detección del tumor	Tto	Evolución
1	M/74	Alteración sensitiva distal de miembros y ataxia sensitiva	NNS	Normal	20 cél./mm ³ y 90 mg/dl prots	Linfoma no Hodgkin	8 meses después	CC + IGIV	Estable
2	H/76	Déficits amnésicos y epilepsia refractaria	EL	Hiperintensidad temporal y atrofia hipocámpica (¿Gd?)	Normal	Ninguno		NR	NR
3	M/76	Somnolencia, alteración de la marcha y diplopía	ET	Atrofia mesencefálica	No realizada	Adenoca. ovario	Antes	CC	Mejoría leve
4	H/71	Somnolencia, diplopía y SIADH	EL y ED	Hiperintensidad temporal e hipotalámica bilateral (Gd+)	42 cél./mm ³ 9 mg/dl prots	Carcinoma escamoso pulmón	3 meses después	CC	Mejoría
5	H/35	Somnolencia, fiebre, aumento de peso y diplopía	ED y ET	Hiperintensidad diencefalo y tronco (Gd-)	(?) Cél.	Testículo (germinal)	Meses después	CC + IGIV	Estable
6	H/36	Déficits amnésicos, alteración del comportamiento y epilepsia refractaria	EL	Hiperintensidad temporal y diencefalo (Gd+)	17 cél./mm ³ y 747mg/dl prots	Testículo (en AP no confirmado)	3 meses después	CC + IGIV	Estable
7	H/73	Diplopía y oscilopsia	EL y ET	Hiperintensidad temporal y diencefalo (Gd+)	Normal	Adenoca. esófago	Un mes después	CC	Mejoría leve
8	H/75	Alteración de la marcha, frontal y fiebre	ECFP	Normal	Normal	Adenoca. páncreas	8 meses después	CC	Mejoría leve
9	H/40	Somnolencia, alteración del comportamiento, déficits amnésicos y diplopía	EL y ET	Hiperintensidad temporal (¿Gd?)	NR	Testículo (células germinales)	Meses después	NR	NR
10	H/67	Somnolencia, alteración del comportamiento, déficits amnésicos, epilepsia e hiponatremia	EL y ED	Hiperintensidad temporal y diencefalo (¿Gd?)	NR	Ninguno		CC + IGIV	Estable

Tabla 1 (Continuación)

Pte. n.º	Sexo y edad (años)	Síntomas iniciales	Sd. NRL	RM craneal	LCR	Tumor asociado	Tiempo hasta detección del tumor	Tto	Evolución
11	M/63	Diplopía	ET	Hiperintensidad de tronco (¿Gd?)	Pleocitosis	Ninguno		CC	Estable
12	H/45	NR	ET	NR	NR	Testículo (seminoma)	2 meses después	NR	Mejoría leve
13	H/69	Diplopía, somnolencia, alteración del comportamiento y de la marcha	EL, ED y ET	Hiperintensidad temporal, diencefalo y tronco (Gd+)	86 mg/dl prots	Ninguno		CC + IGIV	Estable
14	M/61	Somnolencia y confusión	ED	Hiperintensidad del diencefalo (Gd+)	NR	Recidiva de adenoca. ovario	12 meses después	CC	Mejoría
15	H/40	Crisis refractarias y somnolencia	EL	Hiperintensidad temporal (¿Gd?)	NR	Testículo (teratoma)	10 años después	CC + IGIV	Estable
16	H/32	Distonía, espasticidad de extremidades y temblor de reposo	ET	Hiperintensidad bilateral de ganglios de la base y amígdala izquierda y bulbo (¿Gd?)	Normal	Testículo (germinal mixto)	7 meses después	CC + IGIV	NR
17	H/33	Epilepsia refractaria	EL	Hiperintensidad temporal (Gd-)	Normal	Testículo (germinal mixto)	19 meses antes	CC + IGIV	NR
18	H/26	Alteración de la marcha y diplopía	ET	Hiperintensidad diencefalo y tronco (Gd-)	37 cél./mm ³ y 71 mg/dl prots	Testículo (germinal mixto)	2 meses después	IGIV	Mejoría
19	H/18	Fiebre, poliuria, polidipsia, hiperfagia y somnolencia	ED	Hiperintensidad diencefalo (Gd+)	NR	Ninguno		CC	NR
20	M/65	Somnolencia, alteración del comportamiento y de la marcha, oscilopsia	EL, ED y ET	Hiperintensidad temporal, diencefalo y tronco (Gd+)	Normal	Mesotelioma pleural	2 meses antes	CC	NR

AP: anatomía patológica; CC: corticoides; ECFP: encefalopatía; ED: encefalitis diencefálica; EL: encefalitis límbica; ET: encefalitis troncoencefálica; Gd: realce tras gadolinio; H: hombre; IGIV: inmunoglobulinas intravenosas; M: mujer; NNS: neuronopatía sensitiva; NR: no reseñado; Sd. NRL: síndrome neurológico; Tto: tratamiento.

Tabla 2 Características clínicas de los 11 pacientes con síndromes paraneoplásicos asociados a anticuerpos anti-Ma y anti-Ma1

Pte. n.º	Sexo y edad (años)	Síntomas iniciales	Sd. NRL	RM craneal	LCR	Tumor asociado	Tiempo hasta detección del tumor	Tto	Evolución
21	H/58	Dolor, acorchamiento, debilidad y atrofia de brazos	RPCB bilateral	Normal	10 cél./mm ³ y 61 mg/dl prots	Adenoca. pleura	14 meses antes	NR	Progresión
22	H/49	Diplopía y alteración de la marcha	ET	Normal	Normal	Pulmón	2 meses después	CC + IGIV	Estable
23	H/27	Déficits amnésicos, nerviosismo y fiebre	EL	Hiperintensidad temporal (Gd-)	Normal	Testículo (germinal mixto)	7 meses antes	CC + IGIV	Estable
24	H/38	Déficits amnésicos y alteración del comportamiento	EL	Hiperintensidad temporal (¿Gd?)	NR	Testicular (seminoma)	6 meses antes	CC	Mejoría
25	H/59	Somnolencia, déficits amnésicos y alteración del comportamiento	EL	Hiperintensidad temporal (Gd+)	21 cél./mm ³ y 61 mg/dl prots	Carcinoma amígdala	6 meses después	CC + IGIV	Progresión
26	H/68	Somnolencia, déficits amnésicos y confusión	EL y ET	Hiperintensidad temporal (¿Gd?)	Normal	Adenoca. páncreas	13 meses después	CC + CTX	Estable
27	M/59	Alteración del comportamiento y marcha	ED	Hiperintensidad diencefálica (Gd+)	NR	Recidiva adenoca. renal	4 meses después	CC	Estable
28	M/60	Alteración de la marcha, dismetría de extremidades y nistagmo	SC	Normal	Normal	Adenopatía origen desconocido	2 años antes	NR	NR
29	H/¿?	Somnolencia, apatía, déficits amnésicos y fiebre	EL y ED	Hiperintensidad temporal y diencefalo (¿Gd?)	NR	Testicular (no confirmado en AP)	Después	CC + IGIV + R	Progresión
30	H/68	Alteración de la marcha, dismetría de extremidades y temblor	SC	Normal	NR	Adenoca. pulmón	Antes	NR	NR
31	M/73	Alteración de la marcha y opsoclonus	SC	Atrofia cerebelosa	185 cél./mm ³ y 84 mg/dl prots	Pulmón (no confirmado en AP)	Después	NR	Estable
32	H/81	Somnolencia, déficits amnésicos, alucinaciones y alteración de la marcha	EL, ED y ET	Hiperintensidad temporal, diencefálica y tronco incluyendo bulbo	56 mg/dl prots	Carcinoma de vejiga	2 meses después	CC + CTX	Mejoría leve

El paciente n.º 32 es el asociado a anti-Ma1.

AP: anatomía patológica; CC: corticoides; CTX: ciclofosfamida; ED: encefalitis diencefálica; EL: encefalitis límbica; ET: encefalitis troncoencefálica; Gd: realce tras gadolinio; H: hombre; IGIV: inmunoglobulinas intravenosas; M: mujer; NR: no reseñado; R: rituximab; RPCB: radiculopatía cérico-braquial; SC: síndrome cerebeloso; Sd. NRL: síndrome neurológico; Tto: tratamiento.

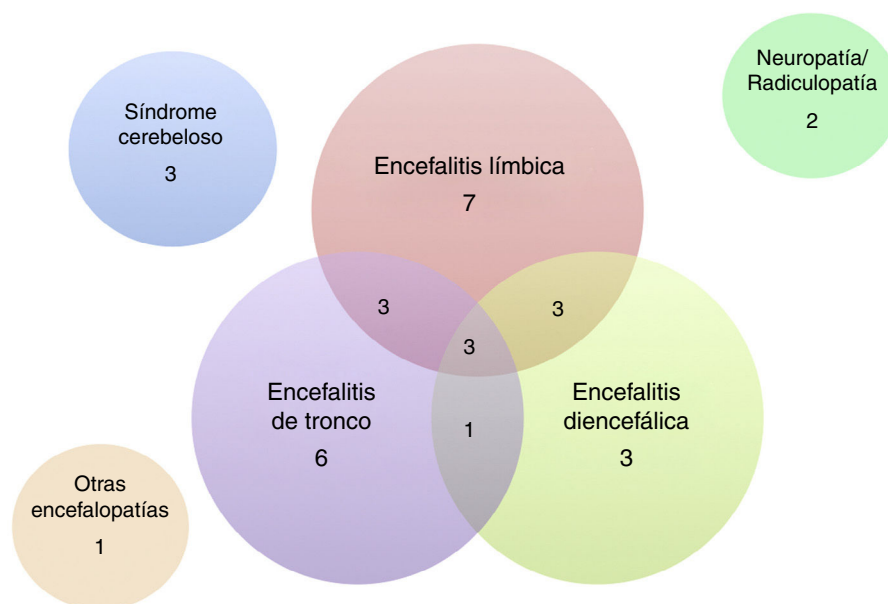


Figura 3 Presentaciones clínicas en síndromes paraneoplásicos asociados a anti-Ma y anti-Ma2 en un total de 32 pacientes. En número figuran la cantidad de pacientes incluidos en cada cuadro clínico.

anticuerpos solamente contra Ma1 (3,1%) (tabla 3). Las únicas diferencias estadísticamente significativas que se observaron entre los pacientes con anti-Ma2 y anti-Ma fueron que todos los pacientes que cursaron con afectación cerebelosa se encontraban en el grupo anti-Ma ($p=0,037$) y la mejor respuesta al tratamiento de los pacientes con anti-Ma2 ($p=0,01$). Se encontraron diferentes porcentajes de tumores asociados en ambos grupos. En el grupo anti-Ma2 los tumores testiculares fueron los más frecuentes (40%) y en el anti-Ma los tumores de pulmón y pleura (36,4%), aunque seguidos en segundo lugar del cáncer de testículo (27,2%). En el análisis estadístico de las diferentes asociaciones tumorales, no se encontraron diferencias significativas. De los 5 pacientes en los que no se detectó tumor, todos asociaron anticuerpos anti-Ma2.

De los casos descritos en la literatura, se identificaron 19 con síndromes paraneoplásicos anti-Ma2⁸⁻²⁶ y 4 con anti-Ma²⁷⁻³⁰. Sin embargo, de los 19 casos anti-Ma2, únicamente se especificó el estatus para Ma1 en 4 de ellos^{10,11,14,15}, por lo que no se puede asegurar que realmente todos ellos se tratasen de casos anti-Ma2. Por último, cabe reseñar el único paciente que presentó exclusivamente anticuerpos anti-Ma1 en nuestra serie. Se trataba de un paciente de 81 años que consultó por un cuadro inicial de ataques de sueño intenso de un mes y medio de evolución, añadiendo posteriormente una alteración de la marcha, síntomas parkinsonianos y mioclonías. La RM craneal puso de manifiesto una afectación límbica, diencefálica y mesencefálica bilateral, sin realce tras la administración de contraste, y en el LCR se encontró una leve hiperproteínorragia. El LCR fue positivo para

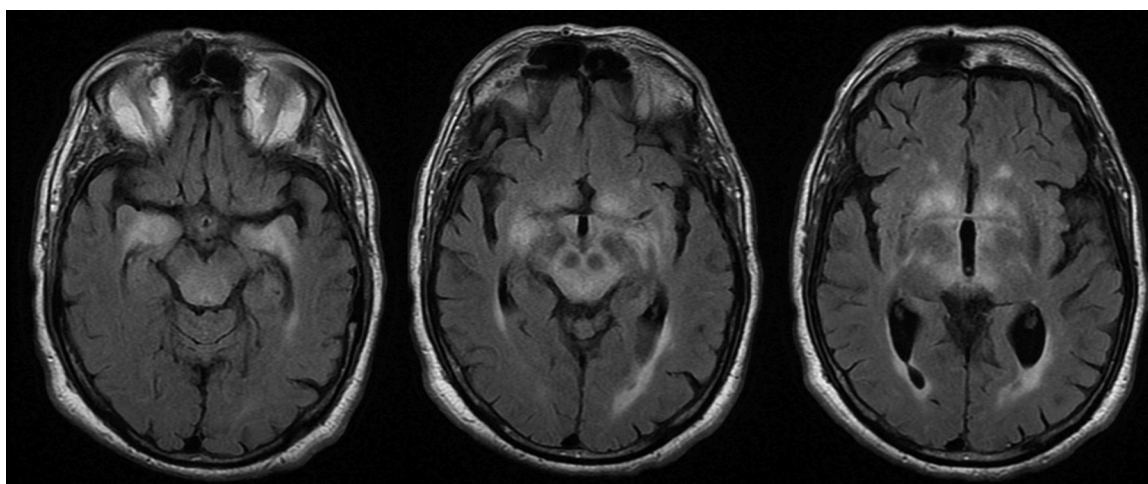


Figura 4 RM craneal (cortes axiales, secuencias FLAIR) en paciente con encefalitis límbica, diencefálica y mesencefálica asociada a anticuerpos anti-Ma.

Tabla 3 Características de los pacientes según el tipo de anticuerpo

	Anti-Ma2, n = 20	Anti-Ma, n = 11	p
Varónn (%)	15 (75)	8 (72,7)	1
Mediana edad (intervalo)	62 (18-76)	59 (27-73)	0,809
Síndrome clínico, n (%)			
EL	4 (20)	3 (27,2)	0,676
ED/ET	8 (40)	2 (18,2)	0,262
EL + ED/ET	6 (30)	2 (18,2)	0,676
Ataxia cerebelosa	0	3 (27,2)	0,037
Periférico	1 (5)	1 (9,1)	1
Otros	1 (5)	0	1
LCR pleocitosis, n (%)	6/13 (46,1)	3/7 (42,8)	1
Tumor			
Testicular	8 (40)	3 (27,2)	0,698
Pulmón y pleura	2 (10)	4 (36,4)	0,151
Gastrointestinal	2 (10)	2 (18,2)	0,601
Otros	3 (15)	2 (18,2)	1
Idiopáticos	5 (25)	0	0,269
Evolución clínica			0,010
Mejoría	8/17 (47)	1/10 (10)	
Estabilización	9/17 (53)	6/20 (60)	
Deterioro	0/17	3/10 (30)	

anticuerpos anti-Ma1 de forma exclusiva. El rastreo tumoral objetivó una masa en la vejiga, demostrando tras la biopsia un carcinoma vesical indiferenciado, variante linfopitelial y de alto grado. El paciente fue tratado con metilprednisolona y ciclofosfamida ante el empeoramiento neurológico progresivo que condicionó incluso su ingreso en UVI, con una mejoría solo parcial del nivel de consciencia. El tumor vesical fue desestimado para tratamiento debido al mal estado general que presentaba el paciente. Murió al poco tiempo del diagnóstico tras una broncoaspiración. La familia no autorizó la realización una autopsia clínica.

Manejo de los pacientes

En 25 (78,1%) de los pacientes se obtuvieron datos del tratamiento: todos ellos fueron tratados con inmunosupresión, utilizándose los corticoides en 24 (96%) de ellos, tanto en formulaciones intravenosas intensivas como orales. Las inmunoglobulinas intravenosas se utilizaron en 13 (52%) casos asociadas a corticoides, salvo en un paciente. Dos pacientes con síntomas meso-diencefálicos graves (a expensas, fundamentalmente, de deterioro del nivel de consciencia) fueron tratados además con ciclofosfamida y un tercero con rituximab como terapias de segunda línea, produciéndose únicamente mejoría leve en uno de ellos, estabilización en otro y la progresión de la clínica en el último. Se encontraron 2 pacientes en los que se empleó la cirugía como tratamiento de su epilepsia temporal refractaria asociada a esclerosis de hipocampo. En el paciente que solo presentaba crisis comiciales, la cirugía no resolvió sus crisis y en aquel que presentaba crisis además de encefalopatía la cirugía fue curativa de la epilepsia.

En algunos de los pacientes se realizaron controles evolutivos de los títulos de anticuerpos, sin que se pudiera

observar una correlación clínico-analítica. Hubo pacientes que presentaron una evolución neurológica satisfactoria, con resolución de sus síntomas, y sin embargo los anticuerpos permanecieron persistentes en suero. Por otro lado, otros pacientes evolucionaron desfavorablemente a pesar de la disminución del título de los mismos.

Discusión

El análisis clínico de nuestra serie de pacientes con síndromes neurológicos paraneoplásicos y anticuerpos contra proteínas Ma pone de manifiesto algunas diferencias con las previamente publicadas^{7,31}. En nuestra serie, la edad de presentación no fue diferente según el tipo de anticuerpo y el porcentaje de varones del 70% fue significativamente más alto que el 43% descrito previamente³¹. La forma de presentación más frecuente fue la combinación de EL, ED, ET pero algunos pacientes presentaron cuadros neurológicos diferentes, como son síndromes cerebelosos puros, asociados a anti-Ma, o la afectación aislada del sistema nervioso periférico, asociados a anti-Ma2. En nuestra revisión de la literatura encontramos 5 casos similares, 2 de ellos síndromes cerebelosos (uno aislado, con anti-Ma²⁹ y otro asociado a polineuropatía con anti-Ma2¹⁹), una mielorradiculopatía¹¹ y una mononeuropatía múltiple²³ (aunque este paciente también presentaba lesiones asintomáticas en lóbulos temporales en la RM), estos 2 últimos con anti-Ma2. Por último, se ha descrito un posible caso de esclerosis lateral primaria-like en un paciente con paraparesia espástica progresiva²² asociada a anti-Ma2.

En la primera serie de síndromes neurológicos paraneoplásicos anti-Ma2 y anti-Ma³¹, se describió a 38 pacientes,

de los cuales 34 cursaron con los síndromes clásicos de EL, ED o ET y solo 4 con otros atípicos: 2 con síndrome cerebeloso, uno con mielopatía y el último con una mielo-radiculo-plexopatía, aunque las 2 últimas asociadas a EL y ET. La afectación cerebelosa se detectó en 11 pacientes (siendo 9 anti-Ma), aunque asociada a los síndromes clásicos salvo en 2. En una segunda serie de esta entidad⁷, se presentaron 22 pacientes (14 con anticuerpos anti-Ma y 8 anti-Ma2), de los cuales 19 cursaron con los síndromes típicos y solo 3 presentaron atipicidad clínica: un paciente una poli-neuropatía aislada, otro enfermedad de primera y segunda motoneurona (ambos anti-Ma2) y otro paciente con un síndrome cerebeloso asociado a parkinsonismo y anti-Ma. La afectación cerebelosa, aunque asociada a los cuadros clínicos típicos, se encontró en 8 pacientes (7 eran anti-Ma).

En los trabajos citados, los pacientes anti-Ma2 eran de forma mayoritaria varones jóvenes con tumores testiculares. Sin embargo, en la presente serie y otras recientes, en el grupo anti-Ma2 el porcentaje de tumores testiculares fue el mayoritario pero sin llegar a representar la mitad de los casos de cáncer (40%). En comparación con el grupo anti-Ma, no se obtuvieron diferencias significativas en las asociaciones con diferentes tipos de tumores (testicular-células germinales, pulmón y pleura, gastrointestinal y otros menos frecuentes). Todos los casos considerados idiopáticos se han asociado a anticuerpos Ma2 en nuestra muestra y en la revisión de la literatura existen 4 casos idiopáticos asociados a anti-Ma2 (si bien es cierto que no detallan la reactividad frente a Ma1)^{8,17,19,22}.

La evolución clínica de los pacientes Ma2 parece más favorable, con mejoría o estabilización en todos ellos en comparación con los pacientes Ma en los que su curso clínico es más negativo^{7,31}. Quizá en estas diferencias, además de mecanismos probablemente inmunológicos desconocidos, influya el hecho de encontrar porcentajes variables de tumores en ambos grupos, aunque no se hayan encontrado diferencias significativas, con tumores testiculares más frecuentes en los Ma2 (neoplasias con elevada tasa de curación tras orquiectomía). En otros tipos de tumores, con mayor infiltración o extensión y con un tratamiento curativo más difícil como el cáncer de pulmón, la persistencia de enfermedad oncológica quizás contribuya a la mala evolución neurológica.

Como conclusión, nuestra serie nos indica que tanto los anticuerpos anti-Ma2 como anti-Ma1 se asocian a un cuadro neurológico caracterizado por asociación variable de EL, ED y ET pero que algunos pacientes presentan cuadros cerebelosos aislados o síndromes del sistema nervioso periférico. La determinación de la reactividad del anticuerpo frente a Ma1 y Ma2 es importante pues los síndromes neurológicos asociados a anticuerpos anti-Ma2 responden mejor al tratamiento. Finalmente, se confirma que puede haber casos con anticuerpos que solo reaccionan contra Ma1. La caracterización del espectro clínico asociado a anti-Ma1 requerirá el estudio de más pacientes.

Financiación

El presente trabajo no ha recibido ningún tipo de financiación.

Conflicto de intereses

No existen conflictos de intereses.

Bibliografía

1. Graus F, Saiz A, Dalmau J. Antibodies and neuronal autoimmune disorders of the CNS. *J Neurol*. 2010;257:509–17.
2. Dalmau J, Rosenfeld MR. Paraneoplastic syndromes of the CNS. *Lancet Neurol*. 2008;7:327–40.
3. 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;75:1135–40.
4. Dalmau J, Humayun Gultekin S, Voltz R, Hoard R, DesChamps T, Balmaceda C, et al. Ma1, a novel neuron- and testis-specific protein, is recognized by the serum of patients with paraneoplastic neurological disorders. *Brain*. 1999;122:27–39.
5. Rosenfeld MR, Eichen JG, Wade DF, Posner JB, Dalmau J. Molecular and clinical diversity in paraneoplastic immunity to Ma proteins. *Ann Neurol*. 2001;50:339–48.
6. Voltz R, Gultekin SH, Rosenfeld MR, Gerstner E, Eichen J, Posner JB, et al. A serologic marker of paraneoplastic limbic and brainstem encephalitis in patients with testicular cancer. *N Engl J Med*. 1999;340:1788–95.
7. Hoffmann LA, Jarius S, Pellkofer HL, Schueller M, Krumbholz M, Koenig F, et al. Anti-Ma and anti-Ta associated paraneoplastic neurological syndromes: 22 newly diagnosed patients and review of previous cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2008;79:767–73.
8. Compta Y, Irazo A, Santamaría J, Casamitjana R, Graus F. REM Sleep behavior disorder and narcoleptic features in anti-Ma2-associated encephalitis. *Sleep*. 2007;30:767–9.
9. Ney DE, Messersmith W, Behbakht K. Anti-Ma2 paraneoplastic encephalitis in association with recurrent cervical cancer. *J Clin Neurol*. 2014;10:262–6.
10. Matsumoto L, Yamamoto T, Higashihara M, Sugimoto I, Kowa H, Shibahara J, et al. Severe hypokinesia caused by paraneoplastic anti-Ma2 encephalitis associated with bilateral intratubular germ-cell neoplasm of the testes. *Mov Disord*. 2007;22:728–31, 15.
11. Murphy SM, Khan U, Alifrangis C, Hazell S, Hrouda D, Blake J, et al. Anti Ma2-associated myeloradiculopathy: Expanding the phenotype of anti-Ma2 associated paraneoplastic syndromes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2012;83:232–3.
12. Morelli-Zaher C, Varvat J, Duboeuf F, Antoine JC, Vergnon JM. Non-small cell carcinoma presenting as limbic encephalitis. Place of endobronchial ultrasound in the diagnosis. *Rev Mal Respir*. 2012;29:719–22.
13. Park MS, Bae JH, Jeong HB, Kim JM, Kwon OS, Youn YC, et al. Anti-Ma2 antibody encephalitis manifesting as cognitive impairment and psychosis. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2015;27:221–2.
14. Szkandera J, Ploner F, Bauernhofer T, Kasperek AK, Payer F, Balic M, et al. Paraneoplastic limbic encephalitis in a patient with extragonadal choriocarcinoma—significance of onconeural antibodies. *Onkologie*. 2010;33:452–4.
15. Edvardsson B. Anti-Ma2-positive paraneoplastic brainstem encephalitis associated with prostatic adenocarcinoma. *Neurol India*. 2011;59:912–3.
16. Bosemani T, Huisman T, Poretti A. Anti-Ma2-associated paraneoplastic encephalitis in a male adolescent with mediastinal seminoma. *Pediatr Neurol*. 2014;50:433–4.
17. García-Reitboeck P, Thompson G, Johns P, al Wahab Y, Omer S, Griffin C. Upbeat nystagmus in anti-Ma2 encephalitis. *Pract Neurol*. 2014;14:36–8.

18. Guan HZ, Huang Y, Zhong DR, Zheng Y, Gao J, Ren HT, et al. Anti-Ma2 paraneoplastic encephalitis associated with ileal lymphoma. *Chin Med J (Engl)*. 2015;128:1836–7.
19. Khammassi N, Balhouane I, Gargouri A, Gouider R, Cherif O. Paraneoplastic neurological syndrome associated with anti-Ma2 antibodies. *Rev Neurol Paris*. 2012;168:192–3.
20. Abdulkader MM, Yousef MM, Abdelhadi MK, Amr SS, Alabsi ES, al-Abbadi MA. Microscopic dysgerminoma associated with anti-Ma2 paraneoplastic encephalitis in a patient with gonadal dysgenesis. *Int J Gynecol Pathol*. 2013;32:277–82.
21. Biotti D, Viaccoz A, Olivier N, Tilikete C, Rogemond V, Honnorat J, et al. Opsoclonus, limbic encephalitis, anti-Ma2 antibodies and gastric adenocarcinoma. *Eur J Neurol*. 2012;19:144–5.
22. Piccolo G, Tavazzi E, Jarius S, Alfonsi E, Cavagna L, Piccolo L, et al. Anti-Ma2/Ta antibodies in a woman with primary lateral sclerosis-like phenotype and Sjögren syndrome. *Neurol Sci*. 2011;32:915–7.
23. Aygnac X, Castelnovo G, Landrault E, Fayolle H, Pers YM, Honnorat J, et al. Ma2 antibody and multiple mononeuropathies. *Rev Neurol*. 2008;164:608–11.
24. Kerling F, Blümcke I, Stefan H. Pitfalls in diagnosing limbic encephalitis —a case report. *Acta Neurol Scand*. 2008;118:339–42.
25. Archer HA, Panopoulou A, Bhatt N, Edey AJ, Giffin NJ. Mesothelioma and anti-Ma paraneoplastic syndrome; heterogeneity in immunogenic tumours increases. *Pract Neurol*. 2014;14:33–5.
26. Kimura M, Onozawa M, Fujisaki A, Arakawa T, Takeda K, Dalmau J, et al. Anti-Ma2 paraneoplastic encephalitis associated with testicular germ cell tumor treated by carboplatin, etoposide and bleomycin. *Int J Urol*. 2008;15:942–3.
27. Al-Thubaiti I, al-Hayek K, Binfalah M. Anti-Ma-associated encephalitis due to dysgerminoma in a woman with Swyer syndrome. *Neurology*. 2013;80:1439–40.
28. Vogrig A, Ferrari S, Tinazzi M, Manganotti P, Vattermi G, Monaco S. Anti-Ma-associated encephalomyeloradiculopathy in a patient with pleural mesothelioma. *J Neurol Sci*. 2015;350(1-2):105–6.
29. Newey CR, Sarwal A, Wu G. Radiological correlate of ocular flutter in a case with paraneoplastic encephalitis. *J Neuroimaging*. 2013;23:251–3.
30. Prüss H, Voltz R, Gelderblom H, Böhner G, Munz DL, Zschen-derlein R, et al. Spontaneous remission of anti-Ma associated paraneoplastic mesodien-cephalic and brainstem encephalitis. *J Neurol*. 2008;255:292–4.
31. Dalmau J, Graus F, Villarejo A, Posner JB, Blumenthal D, Thiessen B, et al. Clinical analysis of anti-Ma2-associated encephalitis. *Brain*. 2004;127:1831–44.