

# Actualización en síndromes neurológicos paraneoplásicos

Eugenio Martínez-Hernández

## Resumen

Los síndromes neurológicos paraneoplásicos (SNP) pueden afectar al sistema nervioso central o periférico y se diferencian en SNP clásicos y síndromes neurológicos autoinmunes que pueden asociarse o no a cáncer (no clásicos). En la detección del tumor subyacente la tomografía por emisión de positrones con  $^{18}\text{F}$ -fluorodesoxiglucosa juega un papel importante. Actualmente, la toxicidad inmunológica de los *checkpoint inhibitors* puede considerarse como un factor desencadenante de SNP. Los anticuerpos son biomarcadores de los SNP y permiten clasificarlos fisiopatológicamente en: a) respuesta contra antígenos intracelulares (onconeuronales), o b) respuesta contra antígenos sinápticos o de superficie neuronal. Desde el punto de vista pronóstico, estos últimos anticuerpos asocian una mayor probabilidad de respuesta al tratamiento oncológico e inmunosupresor, con reversibilidad de los síntomas neurológicos. Debido a diferencias en la técnica de detección de los anticuerpos, en el tipo de muestra que se analiza y en las características del tumor o el síndrome clínico asociado, se debe tener precaución en la interpretación de los resultados, debiendo prevalecer el juicio clínico.

**Palabras clave:** Oncroneuronales. Superficie neuronal. Sinápticos. Antibodies. Cáncer.

## Abstract

*Paraneoplastic neurological syndromes (PNS) can involve the central or peripheral nervous system and are distinguished between classic PNS and autoimmune neurological syndromes, that may or may not be associated with cancer (non-classical). In the detection of the underlying tumour,  $^{18}\text{F}$ -fluorodeoxyglucose positron emission tomography plays an important role. Currently, the immunological toxicity of checkpoint inhibitors can be considered as a trigger factor for PNS. Antibodies are biomarkers of PNS and allow pathophysiological classification into: a) response against intracellular (onconeural) antigens, or b) response against synaptic or neuronal surface antigens. From a prognostic point of view, these latter antibodies associate a greater probability of response to oncological and immunosuppressive treatment, with reversibility of neurological symptoms. Due to differences in the antibody detection technique, in the type of sample analysed and in the characteristics of the tumour or associated clinical syndrome, antibody results should be interpreted with caution, and clinical judgment should prevail.*

**Key words:** Oncroneuronales. Neuronal surface. Synaptic. Antibodies. Cancer.

## INTRODUCCIÓN

Los síndromes neurológicos paraneoplásicos (SNP) son un grupo heterogéneo de enfermedades del sistema nervioso central y periférico que se desarrollan en pacientes con cáncer por mecanismos inmunomediados<sup>1</sup>. Clínicamente se diferencian

en síndromes clásicos, cuyo origen más frecuente es paraneoplásico, y síndromes neurológicos autoinmunes, que pueden asociarse o no a cáncer. Un estudio epidemiológico reciente ha reportado una incidencia aproximada de SNP de 1/100.000 habitantes año y una prevalencia de 4/100.000, ade-

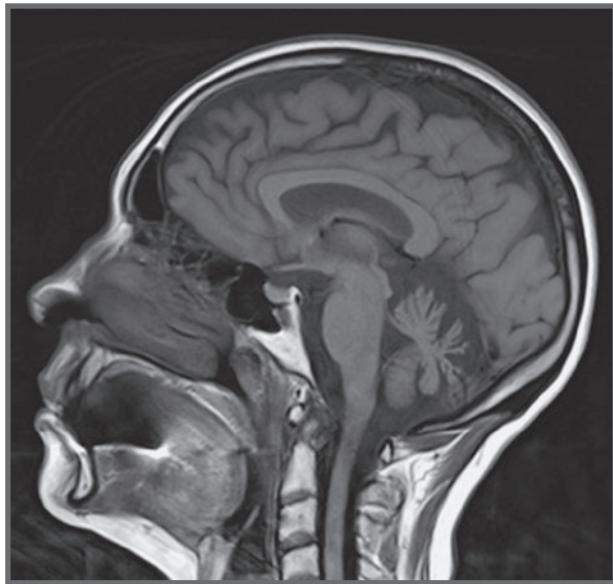
más de un aumento de la incidencia en un periodo de nueve años, lo que probablemente muestra que los SNP son cada vez mejor estudiados<sup>2</sup>. Según los criterios diagnósticos establecidos, los SNP se pueden clasificar clínicamente en definitivos o posibles, en función de la presencia o ausencia de cáncer, si el síndrome es clásico o no y si el anticuerpo asociado está bien caracterizado o no<sup>3</sup>. En general, en todos los SNP el reconocimiento rápido del síndrome, el diagnóstico adecuado y el inicio precoz del tratamiento (del cáncer e inmunosupresor) son importantes para estabilizar e intentar mejorar el curso de los síntomas<sup>4</sup>. Esta revisión repasa aspectos generales de los SNP y detalla aspectos novedosos del diagnóstico por medio de la determinación de anticuerpos.

## DESENCADENANTES

Aunque no se conocen con exactitud los mecanismos que favorecen la aparición de los SNP, se cree que la expresión ectópica de proteínas neurales en los tumores sistémicos inicia una respuesta autoinmune que daña el sistema nervioso, sin la invasión directa por el tumor o sus metástasis<sup>1</sup>. Sin embargo, deben existir otros factores predisponentes del propio tumor o del paciente, pues por ejemplo, solo una proporción baja de pacientes con tumores neuroendocrinos (como el carcinoma de pulmón de célula pequeña [CPCP]) desarrollan SNP. Recientemente, con el uso creciente de *immune-checkpoint inhibitors*, ha aumentado la descripción de síndromes neurológicos autoinmunes periféricos y centrales (miastenia, miositis, neuropatía, encefalitis) en pacientes con cáncer conocido. Estos tratamientos asocian una mayor toxicidad inmunológica que las terapias oncológicas clásicas y pueden aumentar el riesgo de SNP, especialmente en pacientes con ciertos tipos de cáncer. Se considera que los efectos adversos de los *checkpoint inhibitors* cumplen criterios de SNP si: a) los síntomas neurológicos son idénticos a SNP clásicos; b) se detectan anticuerpos onconeuronales y se han descartado otras causas alternativas, o c) se detectan anticuerpos sinápticos o de superficie neuronal con síntomas neurológicos característicos y el tumor típico (si es atípico se requiere demostrar la expresión del antígeno en las células tumorales)<sup>5</sup>.

## PRESENTACIÓN CLÍNICA

En su mayoría, los SNP se presentan de forma aguda o subaguda (en días o pocos meses), pudiendo simular por ejemplo cuadros infecciosos, y si no se tratan producen una discapacidad grave. Existe incluso una forma de degeneración cerebe-



**FIGURA 1.** Degeneración cerebelosa paraneoplásica. Resonancia magnética cerebral, sección sagital en secuencia T1 que muestra atrofia cerebelosa marcada, de predominio en el vermis, en una paciente con degeneración cerebelosa y cáncer de mama.

losa paraneoplásica hiperaguda o ictal en mujeres de edad media con ataxia y/o vértigo de inicio abrupto<sup>6</sup>. El hallazgo de pleocitosis, hiperproteíno-rraquia, índice de inmunoglobulina (Ig) G elevado o bandas oligoclonales en el líquido cefalorraquídeo (LCR) de los pacientes puede ser sugestivo de SNP, aunque no es específico ni constante. La resonancia magnética (RM) cerebral puede ser normal o mostrar cambios sugestivos de algunos SNP, como la hiperintensidad temporal medial bilateral en secuencias T2 y FLAIR de la encefalitis límbica, o la atrofia cerebelosa progresiva de la degeneración cerebelosa paraneoplásica (Fig. 1). El electroencefalograma (EEG) puede alterarse en pacientes con encefalitis límbica, mostrando crisis epilépticas temporales unilaterales o bilaterales, actividad de fondo enlentecida, descargas epileptiformes lateralizadas periódicas o estatus epiléptico no convulsivo. Otros patrones del EEG pueden ser característicos, como el llamado *extreme delta brush* en la encefalitis anti-receptor NMDAR, observado en un tercio de los pacientes<sup>7</sup>. La probabilidad de que un cuadro sea de origen paraneoplásico depende del propio síndrome clínico, de los datos demográficos del paciente y de los factores de riesgo de cáncer. Las características clínicas distintivas de los SNP clásicos y no clásicos se detallan en la tabla 1. Los síndromes no clásicos son más frecuentes en pacientes sin cáncer, y solo se confirman como SNP ante la presencia del anticuerpo y el tumor correspondiente<sup>3</sup>.

**TABLA 1.** Síndromes neurológicos paraneoplásicos

Síndromes clásicos	Características distintivas	Síndromes no clásicos	Características distintivas
Encefalitis límbica	RM: alteración T2/FLAIR temporal medial bilateral > unilateral; Gd+ anti-Ma2; 60% no paraneoplásica	Encefalitis autoinmune	RM normal o alteración T2/FLAIR extralímbica; pleocitosis LCR
Degeneración cerebelosa paraneoplásica	RM: inicialmente normal, progresiva a atrofia en meses; 30% CPCP sin anticuerpos	Encefalitis de tronco	RM normal o alteración T2/FLAIR tronco o mesencéfalo; pleocitosis LCR
Encefalomielitis paraneoplásica	Múltiples niveles del sistema nervioso; 25% disautonomía	Corea	RM normal o alteración T2/FLAIR en caudado
Síndrome <i>opsoclonus-mioclonus</i>	Jóvenes idiopático o postinfecciosos; mujeres teratoma; curso recurrente en niños con neuroblastoma; la mayoría sin anticuerpos	Síndrome de la persona rígida	EMG: actividad continua/involuntaria de los potenciales de unidades motoras en músculos antagonistas
Neuronopatía sensitiva	Dolor/disestesias asimétricas brazos; 16% sin anticuerpos	Neuronopatía motora	EMG: denervación, velocidades de conducción motoras normales
Neuropatía entérica (pseudoobstrucción intestinal)	Manometría esofágica y radiografías alteradas	Mielopatía	RM normal o alteración en T2/FLAIR
Síndrome Lambert-Eaton	EMG: incremento potencial de acción; anti-SOX1 asocia CPCP	Neuromiotonía	EMG: fibrilaciones, fasciculaciones, dobletes, tripletes o multipletes
Dermatomiositis	75% con anti-TIF-1 $\gamma$ y con > 40 años asocian cáncer; rash cutáneo característico	Miastenia	Formas generalizadas; anti-titina/receptor de rianodina en < 50 años asocian timoma

CPCP: carcinoma de pulmón de célula pequeña; EMG: electromiograma; Gd+: realce con gadolinio; LCR: líquido cefalorraquídeo; RM: resonancia magnética.

## BÚSQUEDA DE CÁNCER

Los tumores más frecuentemente asociados con SNP son CPCP, timoma, cáncer de mama, cáncer de ovario, teratoma, tumores testiculares y hematológicos (Tabla 2). Con la excepción de algunos casos de degeneración cerebelosa asociada a anti-Yo, los SNP aparecen antes de que el cáncer sea detectado<sup>8</sup>. La búsqueda debe dirigirse primero a aquellos tumores asociados más frecuentemente con el síndrome clínico o con el anticuerpo detectado y expandirse después si no se encuentra, teniendo en cuenta que el tumor puede ser pequeño y suele ser asintomático. Generalmente, se utiliza la tomografía computarizada (TC) toraco-abdomino-pélvica y, según el caso, se complementa con mamografía, ecografía o RM mamaria, pélvica o testicular. El estudio de neoplasia oculta se continúa con una frecuencia que puede variar en función del SNP y el anticuerpo asociado, por ejemplo cada seis meses durante cuatro años en SNP clásicos con anticuerpos onconeuronales, o anualmente durante dos años en encefalitis anti-NMDAR o síndrome de Lambert-Eaton<sup>9</sup>. En pacientes con resultado negativo o no concluyente por técnicas de ima-

gen convencional, la tomografía por emisión de positrones con <sup>18</sup>fluorodesoxiglucosa (PET-<sup>18</sup>FDG) tiene alta sensibilidad y especificidad (80-90%) para la detección de tumores malignos ocultos<sup>10</sup>. No obstante, existe una pequeña proporción de SNP clásicos en los que no se llega a encontrar cáncer asociado.

## ANTICUERPOS COMO BIOMARCADORES DE SÍNDROMES NEUROLÓGICOS PARANEOPLÁSICOS

La detección de anticuerpos onconeuronales o de anticuerpos contra antígenos sinápticos o de superficie neuronal permite llegar al diagnóstico, guiar la búsqueda del tumor subyacente y ayuda a predecir la respuesta al tratamiento. La asociación entre los diferentes anticuerpos, SNP y tipos de cáncer se muestra en la tabla 2. Sin embargo, no todos los anticuerpos juegan el mismo papel en la patogénesis de la enfermedad neurológica, existen limitaciones en la determinación y problemas en la interpretación de los resultados, por lo que el juicio clínico debe prevalecer para el diagnóstico de los SNP.

TABLA 2. Anticuerpos asociados a síndromes neurológicos paraneoplásicos (SNP)

Anticuerpo	SNP	Cáncer asociado	Anticuerpo	SNP	Cáncer asociado
<b>Onconeuronales (antígenos intracelulares)</b>			<b>Antígenos sinápticos o de superficie neuronal</b>		
Hu (ANNA-1)	EL, EMP, neuronopatía sensitiva, disautonómica	CPCP, pulmón y extratorácicos	P/Q-type VGCC	Síndrome de Lambert-Eaton, DCP	CPCP (60%)
Yo (PCA1)	DCP	Ovario, mama, ginecológicos	RACh	Miastenia	Timoma (10-15%)
Ri (ANNA-2)	Encefalitis de tronco, SOM	Mama, pulmón	NMDAR	Encefalitis anti-NMDAR	Teratoma ovárico (hasta 45%)
Tr (DNER)	DCP	Linfoma de Hodgkin	AMPAR	EL (60%), encefalitis difusa	60%: Pulmón, timo, mama
CV2 (CRMP5)	EMP, corea, neuropatía, neuritis óptica	CPCP, pulmón, timoma y extratorácicos	GABAaR	EL (90%), ataxia cerebelosa, SOM	(50%) CPCP
Ma (Ma1/2)	EL, encefalitis de tronco/diencéfalo, epilepsia	Testicular, pulmón, gastrointestinales	mGluR5/mGluR1	Encefalitis difusa/ataxia cerebelosa	Linfoma de Hodgkin
Anfifisina	SPR, EMP, neuropatía	Pulmón, mama	Caspr2/LGI1	EL, síndrome de Morvan	Timoma (25%/< 10%)
SOX1	Síndrome de Lambert-Eaton, DCP	CPCP, pulmón y extratorácicos	GABAaR	Encefalitis con crisis epilépticas/estatus	Timoma (30%)
PCA2 (MAP1B)	EMP, neuropatía sensitivomotora	CPCP, pulmón y extratorácicos	GAD65	EL, SPR, ataxia cerebelosa, SOM	Pulmón, timoma, neuroendocrinos, mama
Recoverina/ células bipolares de la retina	Retinopatía	CPCP/melanoma	AQP4	Espectro NMO	Mama, pulmón, timoma
TIF-1 $\gamma$	Dermatomiositis	Mama, pulmón, ovario	RACh $\alpha$ 3-gangliónico	Disautonomía	Adenocarcinomas, timoma

CPCP: carcinoma de pulmón de célula pequeña; DCP: degeneración cerebelosa paraneoplásica; EL: encefalitis límbica; EMP: encefalomielitis paraneoplásica; SOM: síndrome *opsoclonus-mioclonus*; SPR: síndrome de la persona rígida; P/Q-type VGCC: canales de calcio dependientes de voltaje de tipo P/Q; NMDAR: receptor de N-metil-D-aspartato; AMPAR: receptor del ácido  $\alpha$ -amino-3-hidroxi-5-metilo-4-isoxazolpropionico; GABAaR y GABAaR: receptores del ácido gamma-aminobutírico; mGluR1 y mGluR5: receptores metabotrópicos de glutamato; Caspr2: *contactin-associated protein-like 2*; LGI1: *leucine-rich glioma-inactivated 1*; GAD65: isoforma de 65 kDa de la descarboxilasa de ácido glutámico; AQP4: acuaporina 4; RACh: receptores nicotínicos de acetilcolina.

## Anticuerpos onconeuronales

Se encuentran casi exclusivamente en pacientes con SNP de mayor edad, confirman el diagnóstico y se asocian con ciertos tipos de cáncer. Los antígenos diana de los anticuerpos onconeuronales son intracelulares (excepto el anti-Tr), proteínas citoplasmáticas o nucleares expresadas también en células tumorales, y el daño y degeneración neuronal está mediado por células T. A nivel neuropatológico son característicos los infiltrados inflamatorios con predominio de linfocitos T citotóxicos, pérdida neuronal y gliosis. Estos anticuerpos son positivos en aproximadamente un 60% de pacientes con SNP centrales y menos del 20% de pacientes con SNP periféricos<sup>11</sup>. Algunos de estos anticuerpos se pueden

encontrar a títulos bajos en pacientes con cáncer sin síntomas neurológicos (anti-Hu en un 16% de pacientes con CPCP)<sup>12</sup>. La eficacia de los tratamientos inmunomoduladores o inmunosupresores no ha sido demostrada en los SNP clásicos y la mejoría de los síntomas es muy limitada salvo en la encefalitis límbica o encefalomielitis con anti-Ma2 asociada a tumores testiculares de células germinales (el 35% mejora con inmunoterapia y tratamiento del tumor)<sup>13</sup>. En pacientes cuyos síntomas continúan empeorando o con signos de inflamación activa (como pleocitosis de LCR), el uso de corticosteroides, ciclofosfamida o rituximab está justificado. Se ha comunicado un caso de encefalitis límbica asociada a anti-Hu con buena respuesta a natalizumab en un paciente con CPCP tratado con *immune-*

checkpoint inhibitors<sup>14</sup>. No hay evidencia de que estos tratamientos ocasionen una mayor toxicidad en pacientes con cáncer tratados con quimioterapia ni progresión del tumor.

### Anticuerpos sinápticos o de superficie neuronal

Se relacionan con síndromes neurológicos característicos y se encuentran en pacientes de todas las edades, con o sin cáncer. Esta asociación es variable en función del tipo de anticuerpo, por ejemplo el 60% de los pacientes con síndrome de Lambert-Eaton y anti-VGCC (canales de calcio dependientes de voltaje) son paraneoplásicos, frente a solo el 10% de aquellos con encefalitis y anti-LGI1 (*leucine-rich glioma-inactivated 1*). Los antígenos diana están en la superficie neuronal, son accesibles para los anticuerpos y su unión ocasiona una alteración de la función y/o la estructura de receptores o proteínas sinápticas. El mecanismo inmuno-lógico es mediado por células B y por los propios anticuerpos, que actúan bloqueando la función del receptor o rompiendo la interacción entre proteínas, habitualmente de forma reversible. A nivel neuropatológico se observa infiltración moderada de linfocitos B, células plasmáticas, autoanticuerpos y, en menor medida, de linfocitos T, con poca o ausente pérdida neuronal. Se recomienda estudiarlos en el suero y LCR de los pacientes, puesto que algunos anticuerpos se encuentran preferentemente en el LCR y están ausentes en el suero<sup>15</sup>. Este subgrupo de pacientes responde generalmente al tratamiento, con una mejoría significativa o resolución completa de los síntomas. Las terapias que disminuyen o neutralizan los anticuerpos circulantes (recambio plasmático o (Ig) intravenosas) son más efectivas en pacientes con síndromes neurológicos periféricos como Lambert-Eaton o miastenia que en aquellos con encefalitis autoinmune, en los cuales no logran reducir los anticuerpos del LCR o las células productoras de anticuerpos confinadas en el sistema nervioso central<sup>16</sup>. En los pacientes que no responden inicialmente al tratamiento o presentan síntomas graves se usa una terapia más agresiva con rituximab y/o ciclofosfamida con el fin de mejorar la evolución y reducir el riesgo de recurrencias.

### INTERPRETACIÓN DE LOS RESULTADOS DE LOS ANTICUERPOS

Los anticuerpos onconeuronales se detectan en la mayoría de laboratorios clínicos o comerciales mediante *line-blot*, mientras que los sinápticos o de superficie neuronal se detectan mediante ensayo celular (células transfundidas que expresan la proteína de interés)<sup>17</sup>. A la hora de relacionar los resul-

tados de la determinación de anticuerpos con el síndrome neurológico del paciente hay que valorar si el anticuerpo encontrado encaja con el perfil clínico descrito previamente, si se detecta en suero a títulos bajos, o si el cuadro clínico es atípico. En cada caso es recomendable considerar la relevancia del resultado, repetir la prueba, estudiar el LCR o utilizar una técnica adicional (como la inmunohistoquímica con secciones de cerebro). Por ejemplo, los anticuerpos CV2 o SOX1 pueden no detectarse mediante *line-blot* comercial, por lo que si hay una sospecha alta de SNP, las muestras del paciente deben estudiarse por otros métodos<sup>18,19</sup>. En estos casos es recomendable contactar con laboratorios de referencia o de investigación para realizar las pruebas confirmatorias oportunas y descartar resultados falsos negativos o falsos positivos. Sin embargo, si la sospecha clínica de SNP es alta y se han descartado otras causas alternativas de forma razonable, es importante iniciar rápido el tratamiento y no es imprescindible esperar al resultado de la determinación de anticuerpos, pues retrasar el tratamiento podría condicionar un peor pronóstico para el paciente<sup>20</sup>.

### Anticuerpos parcialmente caracterizados

Son aquellos sobre los que no hay suficiente experiencia clínica (síndromes no descritos completamente o con baja asociación a tumor), cuyo antígeno diana es desconocido, que carecen de tinción reconocible por inmunohistoquímica y no se han reproducido en suficientes estudios. Ejemplos son los anticuerpos ANNA-3 o Zic4, relacionados con el CPCP y diversos síndromes neurológicos. Su valor diagnóstico debe tomarse con precaución y hay que priorizar un estudio amplio y exhaustivo de los pacientes para descartar otras posibles causas del deterioro neurológico<sup>21</sup>.

### Anticuerpos minoritarios

Son anticuerpos potencialmente paraneoplásicos que reaccionan contra proteínas intracelulares y se detectan por inmunohistoquímica sobre secciones de cerebro, pero que no se pueden confirmar por métodos comerciales; requieren inmuno-blot o ensayo celular *in house*. Se han reportado muy pocos casos para cada uno de ellos y en la práctica clínica habitual no se incluyen dentro de los paneles diagnósticos de anticuerpos. En pacientes con ataxia cerebelosa se han descrito anticuerpos contra PKC $\gamma$ <sup>22,23</sup>, CARP VIII<sup>24,25</sup>, BRSK2<sup>26</sup>, ARGHAP26<sup>27,28</sup>, ITPR I<sup>29</sup>, ROCK2<sup>30</sup>, NIF<sup>31</sup> o TRIM 9/67<sup>32</sup>. Los anticuerpos contra la GFAP (proteína ácida fibrilar glial) se han descrito en cuadros clínicos multifocales (meningoencefalomielitis) recu-

rentes y con respuesta a corticosteroides, asociados a cáncer en más del 20% de los pacientes<sup>33</sup>. Se ha descrito recientemente la asociación de anticuerpos contra PDE10A (fosfodiesterasa 10A) con trastornos del movimiento hiperkinéticos<sup>34</sup>. Los anticuerpos contra KLHL11 (*Kelch-like protein 11*) se han reportado como marcadores de síndrome de tronco/cerebelo asociado a seminoma testicular<sup>35</sup>. Sin embargo, posteriormente se han asociado con un espectro de síndromes y tumores mucho mayor, encontrando que más del 40% de los pacientes presentan otros anticuerpos antineuronales coexistentes<sup>36</sup>. Por otro lado, un anticuerpo de superficie neuronal (con potencial papel patogénico) contra mGluR2 (receptor metabotrópico de glutamato 2), se ha descrito recientemente en dos pacientes con degeneración cerebelosa paraneoplásica cuyos tumores expresaban el antígeno<sup>37</sup>.

## BIBLIOGRAFÍA

- Darnell RB, Posner JB. Paraneoplastic syndromes involving the nervous system. *N Engl J Med*. 2003;349(16):1543-54.
- Vogríg A, Gigli GL, Segatti S, Corazza E, Marini A, Bernardini A, et al. Epidemiology of paraneoplastic neurological syndromes: a population-based study. *J Neurol*. 2020;267(1):26-35.
- 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.
- Vedeler CA, Antoine JC, Giometto B, Graus F, Grisold W, Hart IK, et al; Paraneoplastic Neurological Syndrome Euronetwork. Management of paraneoplastic neurological syndromes: Report of an EFNS Task Force. *Eur J Neurol*. 2006;13(7):682-90.
- Graus F, Dalmau J. Paraneoplastic neurological syndromes in the era of immune-checkpoint inhibitors. *Nat Rev Clin Oncol*. 2019;16(9):535-48.
- Vogríg A, Bernardini A, Gigli GL, Corazza E, Marini A, Segatti S, et al. Stroke-like presentation of paraneoplastic cerebellar degeneration: a single-center experience and review of the literature. *Cerebellum*. 2019;18(5):976-82.
- Schmitt SE, Pargeon K, Frechette ES, Hirsch LJ, Dalmau J, Friedman D. Extreme delta brush: a unique EEG pattern in adults with anti-NMDA receptor encephalitis. *Neurology*. 2012;79(11):1094-100.
- 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;55(5):713-5.
- Titulaer MJ, Soffietti 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-e3.
- Harlos C, Metser U, Poon R, MacCrostie P, Mason W. 18F-fluorodeoxyglucose positron-emission tomography for the investigation of malignancy in patients with suspected paraneoplastic neurologic syndromes and negative or indeterminate conventional imaging: A retrospective analysis of the Ontario PET access program, with systematic review and meta-analysis. *Curr Oncol*. 2019;26(4):e458-e465.
- Giometto B, Grisold W, Vitaliani R, Graus F, Honnarat J, Bertolini G; PNS Euronetwork. Paraneoplastic neurologic syndrome in the PNS Euronetwork database: A European study from 20 centers. *Arch Neurol*. 2010;67(3):330-5.
- Graus F, Dalmau J, Reñé R, Tora M, Malats N, Verschueren JJ, et al. Anti-Hu antibodies in patients with small-cell lung cancer: Association with complete response to therapy and improved survival. *J Clin Oncol*. 1997;15(8):2866-72.
- Dalmau J, Graus F, Villarejo A, Posner JB, Blumenthal D, Thiessen B, et al. Clinical analysis of anti-Ma2-associated encephalitis. *Brain*. 2004;127(Pt 8):1831-44.
- Höttinger AF, De Micheli R, Guido V, Karampera A, Hagmann P, Du Pasquier R. Natalizumab may control immune checkpoint inhibitor-induced limbic encephalitis. *Neuro Immunol Neuroinflamm*. 2018;5(2):e439.
- Gresa-Arribas N, Titulaer MJ, Torrents A, Aguilar E, McCracken L, Leyboldt 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.
- Dalmau J, Graus F. Antibody-mediated encephalitis. *N Engl J Med*. 2018;378(9):840-51.
- Ricken G, Schwaiger C, De Simoni D, Pichler V, Lang J, Glatter S, et al. Detection methods for autoantibodies in suspected autoimmune encephalitis. *Front Neurol*. 2018;9:841.
- Sabater L, Saiz A, Dalmau J, Graus F. Pitfalls in the detection of CV2 (CRMP5) antibodies. *J Neuroimmunol*. 2016;290:80-3.
- Ruiz-García R, Martínez-Hernández E, García-Ormaechea M, Español-Rego M, Sabater L, Querol L, et al. Caveats and pitfalls of SOX1 autoantibody testing with a commercial line blot assay in paraneoplastic neurological investigations. *Front Immunol*. 2019;10:769.
- Graus F, Titulaer MJ, Balu R, Benseler S, Bien CG, Cellucci T, et al. A clinical approach to diagnosis of autoimmune encephalitis. *Lancet Neurol*. 2016;15(4):391-404.
- Rosenfeld MR, Dalmau JO. Paraneoplastic disorders of the CNS and autoimmune synaptic encephalitis. *Continuum (Minneapolis Minn)*. 2012;18(2):366-83.
- Sabater L, Bataller L, Carpenter AF, Aguirre-Cruz ML, Saiz A, Benyahia B, et al. Protein kinase C $\gamma$  autoimmunity in paraneoplastic cerebellar degeneration and non-small-cell lung cancer. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2006;77(12):1359-62.
- Höftberger R, Kovacs GG, Sabater L, Nagy P, Racz G, Miquel R, et al. Protein kinase C $\gamma$  antibodies and paraneoplastic cerebellar degeneration. *J Neuroimmunol*. 2013;256 (1-2):91-3.
- Bataller L, Sabater L, Saiz A, Serra C, Claramonte B, Graus F. Carbonic anhydrase-related protein VIII: Autoantigen in paraneoplastic cerebellar degeneration. *Ann Neurol*. 2004;56(4):575-9.
- Höftberger R, Sabater L, Velasco F, Ciordia R, Dalmau J, Graus F. Carbonic anhydrase-related protein VIII antibodies and paraneoplastic cerebellar degeneration. *Neuropathol Appl Neuropatol*. 2014;40(5):650-3.
- Sabater L, Gómez-Choco M, Saiz A, Graus F. BR serine/threonine kinase 2: A new autoantigen in paraneoplastic limbic encephalitis. *J Neuroimmunol*. 2005;170(1-2):186-90.
- Jarius S, Martínez-García P, Hernandez AL, Brase JC, Borowski K, Regula JU, et al. Two new cases of anti-Ca (anti-ARHGAP26/GRAF) autoantibody-associated cerebellar ataxia. *J Neuroinflammation*. 2013;10:7.
- Doss S, Nümann A, Ziegler A, Siebert E, Borowski K, Stöcker W, et al. Anti-Ca/anti-ARHGAP26 antibodies associated with cerebellar atrophy and cognitive decline. *J Neuroimmunol*. 2014;267(1-2):102-4.
- Jarius S, Scharf M, Begemann N, Stöcker W, Probst C, Serysheva II, et al. Antibodies to the inositol 1,4,5-trisphosphate receptor type 1 (ITPR1) in cerebellar ataxia. *J Neuroinflammation*. 2014;11:206.
- Popkiv S, Ayzenberg I, Hahn S, Bauer J, Denno Y, Rieckhoff N, et al. Rho-associated protein kinase 2 (ROCK2): a new target of autoimmunity in paraneoplastic encephalitis. *Acta Neuropathol Commun*. 2017;5(1):40.
- Basal E, Zalewski N, Kryzer TJ, Hinson SR, Guo Y, Dubey D, et al. Paraneoplastic neuronal intermediate filament autoimmunity. *Neurology*. 2018;91(18):e1677-e1689.
- Do LD, Gupton SL, Tanji K, Bastien J, Brugière S, Couté Y, et al. TRIM9 and TRIM67 Are new targets in paraneoplastic cerebellar degeneration. *Cerebellum*. 2019;18(2):245-54.
- Flanagan EP, Hinson SR, Lennon VA, Fang B, Aksamit AJ, Morris PP, et al. Glial fibrillary acidic protein immunoglobulin G as biomarker of autoimmune astrocytopathy: Analysis of 102 patients. *Ann Neurol*. 2017;81(2):298-309.
- Zekeridou A, Kryzer T, Guo Y, Hassan A, Lennon V, Lucchinetti CF, et al. Phosphodiesterase 10A IgG: A novel biomarker of paraneoplastic neurologic autoimmunity. *Neurology*. 2019;93(8):e815-e822.
- Mandel-brehm C, Dubey D, Kryzer TJ, O'Donovan BD, Tran B, Vazquez SE, et al. Kelch-like protein 11 antibodies in seminoma-associated paraneoplastic encephalitis. *N Engl J Med*. 2019;381(1):47-54.
- Maudes E, Landa J, Muñoz-Lopetegi A, Armangue T, Alba M, Saiz A, et al. Clinical significance of Kelch-like protein 11 antibodies. *Neuro Immunol Neuroinflamm*. 2020;7(3).
- Ruiz-García R, Martínez-Hernández E, Joubert B, Petit-Pedrol M, Pajarón-Boix E, Fernández V, et al. Paraneoplastic cerebellar ataxia and antibodies to metabotropic glutamate receptor 2. *Neuro Immunol Neuroinflammation*. 2020;7(2).