

Trabajo Fin de Grado

CEREBELO: SÍNDROME DE DEGENERACIÓN PARANEOPLÁSICA

*Cerebellum: Paraneoplastic Degeneration
Syndrome*

FRANCISCO JIMÉNEZ RIERA

Directora: Julia Blasco Oquendo

Dpto. de Anatomía y Embriología Humanas

6º de Grado en Medicina

Universidad de Zaragoza

Curso 2015-2016

A mis padres y a María José, por estar siempre conmigo, compartir mis ilusiones y apoyarme en todos mis proyectos.

A Ana Cisneros y Julia Blasco, por su ayuda incondicional. Gracias de corazón.

INDICE

1) Resumen	4
2) Abstract	5
3) Introducción	6
4) Anatomía del cerebelo	8
a) Estructura externa	9
b) Estructura interna	9
c) Vías aferentes y eferentes	11
d) Neuronas específicas y tipos de fibras del córtex cerebeloso	14
5) Funciones del cerebelo	16
3.1 Regulación de las funciones motoras	16
3.2 Participación en el aprendizaje motor	17
3.3 Cerebelo y procesos perceptivo-cognitivos	18
3.4 Otras funciones del cerebelo	19
4) Efectos de la lesión cerebelosa	19
4.1 Manifestaciones clínicas	20
4.2 División filogenética según sintomatología	21
5) Síndrome Cerebeloso	23
5.1 Etiología	23
6) Síndromes Neurológicos Paraneoplásicos	24
6.1 Degeneración cerebelosa paraneoplásica	28
6.1.1 Etiopatogenia	29
6.1.2 Diagnóstico	29
6.1.3 Tratamiento	30
7) Caso Clínico	33
9) Discusión y conclusiones	36
8) Bibliografía	38

RESUMEN

El cerebelo es una estructura nerviosa casi cristalina, presentando una organización uniforme y homogénea en sentido rostrocaudal y transversal sobre el tronco del encéfalo. Su corteza consta de cinco tipos neuronales (células de Purkinje, estrelladas, en cesto, de Golgi, y de los granos), todos de tipo inhibitorio salvo las células de la granulosa.

Las vías aferentes a la corteza cerebelosa llegan en forma de fibras musgosas y trepadoras, aportando información de origen vestibular, somatosensorial, acústico y visual, así como de los planes motores de corteza cerebral y otros centros motores de troncoencéfalo y médula espinal. La única vía de salida son los axones de las células de Purkinje que se proyectan sobre los núcleos profundos.

Desde el punto de vista funcional, clásicamente se ha considerado al cerebelo como un sistema neuronal que participaba especialmente en coordinación y control motor. Sin embargo, en las últimas décadas, debido a la realización de estudios a pacientes con patología cerebelosa y gracias a las nuevas técnicas de neuroimagen, ha cobrado fuerza el concepto del cerebelo como órgano relacionado con funciones cognitivas de alto nivel.

La lesión cerebelosa no produce parálisis motora, pérdida sensorial ni déficit cognitivo marcado, pero su alteración afecta al funcionamiento del sistema motor y probablemente a los procesos perceptivos.

Dado el amplio abanico de posibilidades dentro del marco etiológico del síndrome cerebeloso, centramos este trabajo en la Degeneración Cerebelosa paraneoplásica, cuadro clínico de elevada dificultad diagnóstica, debido a su escasa prevalencia e incidencia. La detección de los anticuerpos onconeuronales, el uso del PET-TAC para la localización tumoral y el establecimiento de unos criterios clínicos diagnósticos, han permitido una detección y tratamiento precoces.

Palabras clave: cerebelo, Degeneración Cerebelosa Paraneoplásica, anticuerpos, anti-Yo, Sistema Nervioso, Síndrome Cerebeloso, cáncer de mama.

ABSTRACT

The cerebellum is an almost crystalline structure, it presents an uniform and homogeneous organization in transverse and rostro caudal direction over the brain stem. Its cortex has five different neuronal types (Purkinje, stellate, basket, Golgi and granular cells), all of them are inhibitory cells except the ones from the granular layer.

The afferents to the cerebral cortex arrive by the mossy and climber fibers, carrying different information like: somatosensory, vestibular, acoustic and visual information, as well as the one from the motor plans of cerebral cortex, spinal cord and brain stem. The only way out from cerebellar are the Purkinje cell axons that project themselves to the deep nuclei.

From the functional point of view, the cerebellum has been traditionally considered as a neuronal system that realized functions based on controlling and coordinating motor information. However, in the last decades the scientific studies that have been made with cerebellar injured patients, and the new neuroimaging techniques, have increased the idea of the cerebellum as an organizer of high level cognitive functions.

The cerebellar injure does not produce motor paralysis, produces sensory loss nor cognitive deficit, but its disease cause a disorder in normal motor operation, and even more on cognitive aspects.

Due to the fact that there is a large range of possibilities within the causes of cerebellar syndrome, we decide to focus our review job on the Paraneoplastic cerebellar degeneration. It does have a difficult clinical management, because of the few prevalence an incidence of this disease. The neuronal antibodies detection, PET-TAC using on tumor location, and the definition of diagnostic criteria, has allowed an earlier detection and treatment.

Key words: cerebellum, paraneoplastic cerebellar degeneration, antibodies, anti-Yo, Nervous System, Cerebellar Syndrome, breast cancer,.

INTRODUCCIÓN

El cerebelo es una de las estructuras cerebrales con mayor dimensión dentro de nuestro sistema nervioso. En latín “Cerebellum” significa “pequeño cerebro”, lo que nos indica que previamente ha sido considerado como un añadido, de menores dimensiones, al cerebro principal. Si prestamos atención a su organización dentro del Sistema Nervioso Central (SNC), observamos cómo se sitúa en una posición marginal respecto a las principales vías sensoriales y motoras. Esto puede justificar que, tradicionalmente, se le haya atribuido una función reguladora o coordinadora en la ejecución de los actos motores así como el mantenimiento del tono muscular para el control del equilibrio, pero no como un elemento neuronal iniciador del movimiento. Por lo tanto una lesión cerebelosa, total o parcial, alterará éstas funciones reguladoras provocando irregularidades en la postura y el movimiento.

Sin embargo, los estudios realizados en las últimas décadas han ampliado esta visión tradicional del cerebelo como un simple coordinador, pues dichas investigaciones se han centrado en la participación del cerebelo en procesos cognitivos de carácter complejo, tales como la memoria, funciones de aprendizaje, ejecutivas, visuoespaciales e incluso se valora la posibilidad de cierta involucración en la esfera emocional y lingüística.^{1,2}

Esta nueva visión del cerebelo se basa fundamentalmente en el estudio de su estructura así como el análisis de las lesiones, tanto en animales como en humanos, mediante las técnicas de neuroimagen más actuales.^{3,4}

La organización neuronal del cerebelo presenta peculiaridades por varios motivos. En primer lugar, a pesar de que supone únicamente el 10% del peso total encefálico, alberga más de la mitad del total de neuronas del mismo. En segundo lugar, cabe destacar que la organización celular de la corteza cerebelosa presenta una homogeneidad sorprendente, pues tiene una conectividad y disposición constantes que se repiten sin apenas variación alguna. Todas las regiones del cerebelo presentan la misma estructuración celular, variando únicamente la procedencia y destino de sus vías aferentes como eferentes. Esta organización tan uniforme y característica es una clara indicación de que el cerebelo está especializado en analizar información neuronal puramente eléctrica, independientemente del uso o función de la misma.

La lesión cerebelosa no produce alteraciones a nivel sensorial ni parálisis motoras evidentes; sin embargo, sí produce trastornos en la ejecución del movimiento. Desde el punto de vista funcional el cerebelo es la estructura nerviosa encargada de la coordinación y ordenación de los actos motores. Por un lado, se considera al cerebelo como un centro que “organiza” la información motora, por lo tanto su lesión produce desorden (ataxia: sin orden). Por otra parte, se cree que el cerebelo actúa reforzando el acto motor, por lo tanto su lesión provoca una descoordinación entre los grupos musculares agonistas-antagonistas, resultando en una discontinuidad e irregularidad de los movimientos.

Es por lo tanto fundamental entender el papel que desarrolla el cerebelo en el manejo de la información neuronal, para así poder comprender cuáles serán las manifestaciones clínicas propias de la lesión cerebelosa.

En conclusión, el objetivo principal de mi Trabajo de Fin de Grado se ha basado en entender el funcionamiento básico del cerebelo, patología y etiología de la misma. Prestando especial atención al Síndrome Cerebeloso, pues a pesar de ser una manifestación habitual de la lesión cerebelosa, alberga un amplio abanico de posibilidades en cuanto a etiología se refiere. Una clara evidencia de lo citado, es el caso clínico seleccionado para este trabajo, pues se trata de una presentación atípica, compleja y poco frecuente, motivo por el cual se ha centrado el estudio entorno al Síndrome Cerebeloso de Degeneración Paraneoplásica.

ANATOMÍA DEL CEREBELO

El encéfalo está constituido, en sentido craneocaudal, por las siguientes regiones: prosencéfalo secundario, diencefalo, mesencéfalo y romboencéfalo.

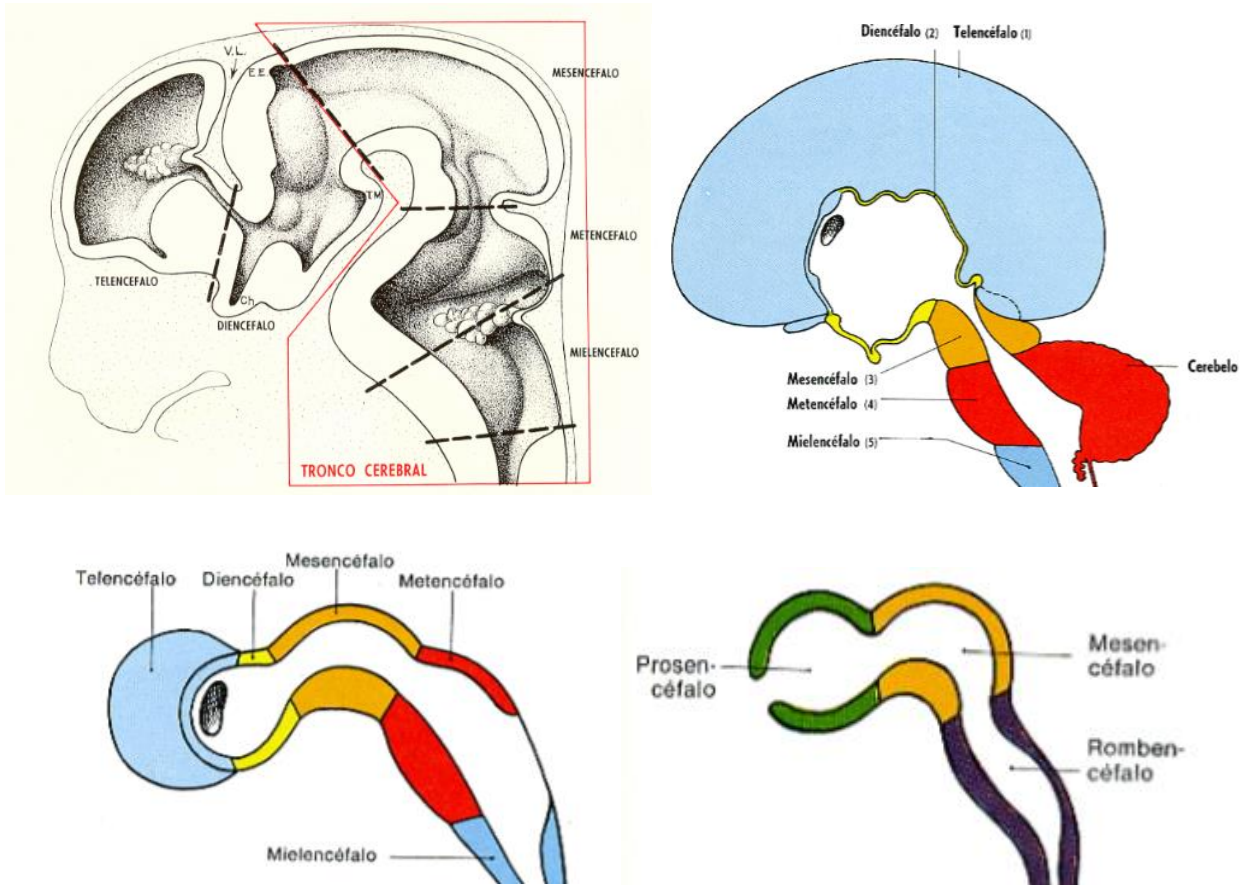


Imagen 1: Formación embriológica del cerebelo.

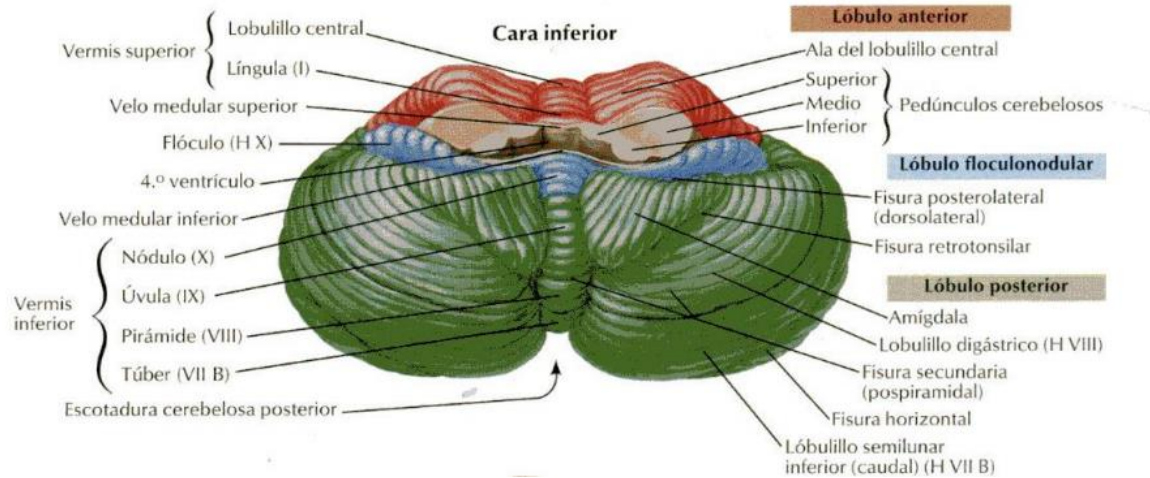
Dentro de estas subdivisiones, en nuestro caso cobra especial importancia el Romboencéfalo, constituido por cerebelo, protuberancia o puente y bulbo raquídeo.

Una vez completado el proceso de organogénesis, el cerebelo adulto es un componente estructural de SNC que se sitúa en fosa craneal posterior, cubierto por la tienda del cerebelo. Es la parte de mayor tamaño del romboencéfalo, situándose de manera anterior respecto al cuarto ventrículo, y dorsalmente al puente y al bulbo raquídeo. Tiene forma oval y se divide en dos hemisferios cerebelosos unidos por el vermis. Las fisuras cerebelosas dividen además el cerebelo en lóbulos: la fisura primaria separa lóbulo cerebeloso anterior del posterior, y la fisura posterolateral separa el lóbulo posterior y floculonodular.

El cerebelo está conectado al tronco del encéfalo a través de los pedúnculos cerebelosos superior o brazo conjuntivo, medio o brazo pónico, e inferior o cuerpo restiforme y yuxtarrestiforme.

Estructura externa

Macroscópicamente, y en comparación con el cerebro, llama la atención la estructuración más fina de los giros y surcos del cerebelo, lo que conlleva a un aumento



de su superficie.

Imagen 2: Anatomía externa del cerebelo.

Origen filogenético	División anatómica	División funcional
Archicerebelo	Lóbulo floclonodular	Vestibulocerebelo (Mantenimiento del equilibrio).
Paleocerebelo	Lóbulo anterior, vermis y lóbulo posterior (Medial).	Espinocerebelo (Control del tono muscular)
Neocerebelo	Lóbulo posterior (Lateral).	Pontocerebelo (=Cerebrocerebelo, realización dirigida de las actividades motoras).

Tabla 1: Estructura externa del cerebelo.

Estructura interna

Desde el punto de vista anatomopatológico, el cerebelo se compone de una cubierta externa de sustancia gris (corteza) y una región interna de sustancia blanca. Dentro de la sustancia blanca de cada hemisferio cerebeloso nos encontramos con tres masas de sustancia gris que forman los núcleos profundos del cerebelo (de medial a lateral: núcleo del fastigio, globoso, emboliforme y dentado).

Por su parte, la sustancia gris se puede dividir en tres capas:

- Estrato molecular:** contiene fibras paralelas. Son axones de las células granulosas del estrato granuloso que se extienden paralelamente a los giros

cerebelosos y terminan en esta capa molecular, en la cual establecen sinapsis con las dendritas de las células de Purkinje, también localizadas aquí. Destacar que, además, esta capa contiene axones de la oliva inferior y de sus subnúcleos (fibras trepadoras), así como algunas interneuronas inhibitorias (células estrelladas y células en cesta).

- b) **Estrato ganglionar (Capa de Purkinje):** contiene las células de Purkinje. Es importante recalcar que son las únicas células eferentes del córtex cerebeloso, y se encargan de establecer sinapsis con los núcleos cerebelosos, esto es, actúan como neuronas eferentes.
- c) **Estrato granuloso:** contiene casi exclusivamente células granulosas, y una pequeña proporción de células trepadoras o musgosas, y células de Golgi.

Por debajo de la capa granulosa, encontramos la sustancia blanca (cuerpo medular del cerebelo). En su profundidad existen cuatro pares de núcleos que reciben las neuronas eferentes del cerebelo:

- 1) Núcleo del fastigio (recibe proyecciones del vermis o región medial del cerebelo).
- 2) Núcleo emboliforme (compuesto por proyecciones procedentes de regiones próximas al vermis).
- 3) Núcleo globoso (formado por las mismas proyecciones que el núcleo emboliforme).
- 4) Núcleo dentado (con proyecciones de los hemisferios cerebelosos).

Núcleo	Denominación	Región que proyecta
Núcleo dentado	Lateral del cerebelo	Lateral de hemisferios cerebelosos
Núcleo emboliforme	Interpósito anterior	Porción intermedia de hemisferios cerebelosos
Núcleo globoso	Interpósito posterior	Porción intermedia de hemisferios cerebelosos
Núcleo del fastigio	Medial del cerebelo	Porción medial (Vermis)

Tabla 2: Núcleos que reciben eferencias cerebelosas.

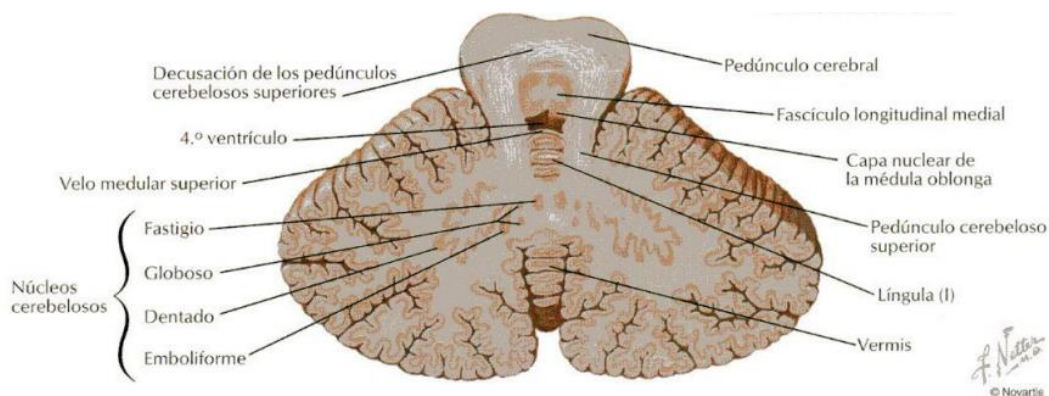


Imagen 3: Sección transversal del pedúnculo cerebeloso superior con los principales núcleos cerebelosos.

Vías aferentes y eferentes del cerebelo

El cerebelo recibe información neuronal de ambos extremos del sistema nervioso, esto es, tanto de receptores somatosensoriales periféricos, como de la corteza cerebral. Las señales de carácter aferente entran en el cerebelo en forma de haces o vías que proceden de la médula espinal, tronco del encéfalo y corteza cerebral. Por otra parte, el cerebelo manda sus proyecciones a centros motores localizados en el tronco del encéfalo y a diferentes zonas del córtex cerebral. Se ha demostrado, aproximadamente, una proporción de 40:1 entre aferencias y eferencias cerebelosas. Esto es una clara evidencia de que en el interior del cerebelo se lleva a cabo una compleja elaboración de la información neuronal, difícil de explicar en términos funcionales.

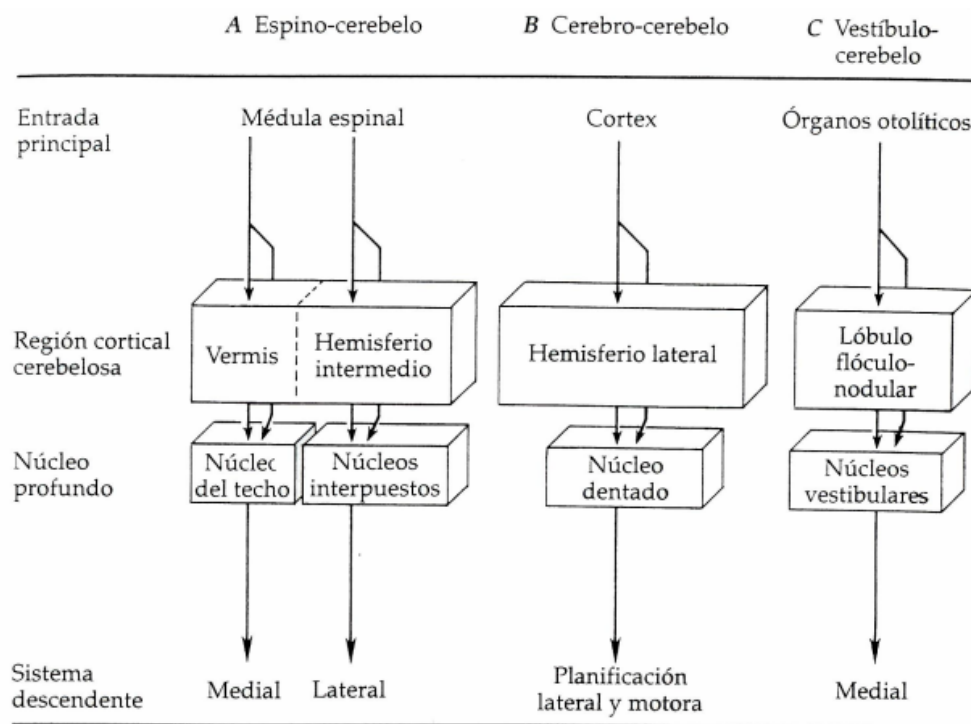


Imagen 4: Esquema de las principales aferencias cerebelosas.

Las aferencias cerebelosas llegan fundamentalmente por el pedúnculo medio. Ligeramente inferiores en número son las que llegan por el pedúnculo inferior, y menor aún las aferencias que ingresan por el pedúnculo superior. En cuanto a las eferencias cerebelosas, se produce todo lo contrario, pues salen mayoritariamente por pedúnculo superior, y en menor medida por inferior.

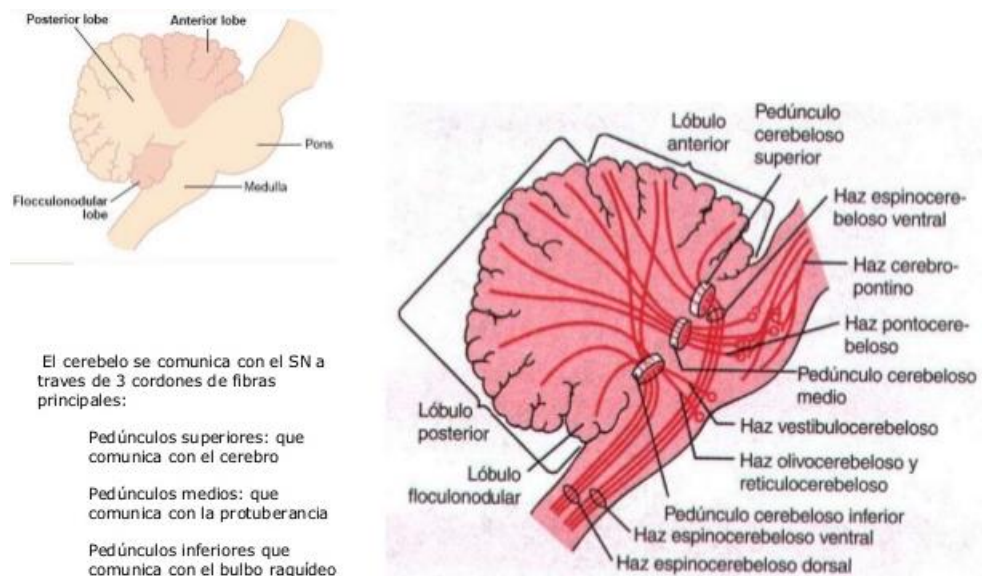


Imagen 5: Áreas anatómicas funcionales del cerebelo.

Vías aferentes del cerebelo

En primer lugar destacamos el **haz espinocerebeloso dorsal o posterior**, procedente de la médula espinal (formado homolateralmente a nivel T1-L2 en las denominadas columnas de Clarke). Lleva información de propioceptores musculares, receptores articulares y mecanorreceptores cutáneos, lo que se traduce en información “posterior” al movimiento, cronológicamente hablando. Sus destinos son el vermis y paravermis.

El **haz cuneocerebeloso** lleva al cerebelo información similar a la del haz espinocerebeloso dorsal, pero en este caso procede de cara, cuello y miembros superiores. Destacar que ambos, penetran en cerebelo a través de pedúnculo inferior.

Por otra parte, encontramos el **haz espinocerebeloso ventral o anterior**, cuyo origen está en la médula espinal (lámina VII del asta dorsal homolateral). Es el encargado de llevar información “previa” al movimiento, es decir, órdenes motoras de los circuitos propioespinales. Este haz, que penetra por pedúnculo superior, termina en vermis y paravermis.

La información de carácter visual y acústico llega al cerebelo a través del **haz tectocerebeloso**, que procede de los tubérculos cuadrigéminos y se proyecta en la región del paravermis.

Es importante reseñar que, además de las vías directas descritas, existen otras vías indirectas de llegada de información al cerebelo, procedentes fundamentalmente de médula espinal y tronco del encéfalo. Destaca especialmente el **haz olivocerebeloso**, que se origina en lado contralateral y penetra a través de pedúnculo inferior. Diversos estudios han propuesto que la oliva inferior tiene un papel importante actuando como regulador de la secuencia de activación de músculos agonistas y antagonistas, en el

desarrollo armónico del acto motor. También se ha considerado la posibilidad de que actúe indicando al cerebelo el error cometido en un determinado movimiento, para evitar su repetición en actos similares.

Por su parte, la corteza cerebral informa al cerebelo a través del **haz cortico-ponto-cerebeloso** de los actos motores realizados. Las fibras de este haz que proceden del córtex cerebral, atraviesan el tracto piramidal y establecen sinapsis en los núcleos del puente con neuronas que contienen información del hemisferio cerebeloso contralateral.

El lugar donde terminan todas las aferencias del cerebelo, a excepción del haz olivocerebeloso, es la capa granulosa. Allí hacen en forma de fibras musgosas, lo que les permite establecer sinapsis con las células de la granulosa.

En cambio, la oliva inferior envía proyecciones hacia el córtex cerebeloso mediante axones que constituyen las denominadas fibras trepadoras. Estas fibras se prolongan hasta llegar a la capa molecular del córtex cerebeloso, donde se encuentran con las dendritas de las células de Purkinje y trepan por sus ramificaciones primarias. Aproximadamente cada célula de Purkinje recibe una única fibra trepadora, aunque una neurona de oliva inferior es capaz de enviar entre 8 y 12 proyecciones celulares a las células de Purkinje, localizadas en una misma región anatómica.

Esta peculiaridad que presenta la organización interna del cerebelo nos permite observar cómo, a pesar de ser contiguos, los diferentes circuitos cerebelosos se organizan en módulos completamente independientes.

Por último, cabe destacar otras dos fuentes de vías aferentes a córtex y núcleos cerebelosos como son el *Locus Coeruleus* (vía noradrenérgica) y *Núcleos del rafe* (vía serotoninérgica). Estas dos vías se han asociado con funciones de mantenimiento del nivel de alerta y regulación de la circulación sanguínea, respectivamente.

Vías eferentes del cerebelo

Dentro del circuito de vías eferentes cerebelosas, es importante conocer que las células de Purkinje actúan como inhibidoras allí donde se proyectan, y por el contrario, los núcleos cerebelosos se comportan como órganos excitadores sobre las neuronas de tálamo y troncoencéfalo.

Las células de Purkinje se proyectan directamente hacia los núcleos vestibulares y la formación reticular, ejerciendo una acción moduladora sobre las vías vestibuloespinales.

El **núcleo del fastigio** termina proyectándose hacia estructuras troncoencefálicas de manera homo y contralateral. Destacan especialmente la formación reticular y los núcleos vestibulares que, a través de las vías descendentes (vestíbulo-espinal y retículo-espinal), regulan el tono postural de la musculatura proximal.

Por otro lado, el **núcleo interpósito** del cerebelo presenta una influencia directa sobre la vía rubroespinal (haz que se complementa con el corticoespinal para control del movimiento voluntario), ya que se proyecta sobre núcleo rojo contralateral, a través del pedúnculo superior. Este núcleo presenta además otras conexiones: con los núcleos mesencefálicos y núcleo ventrolateral de tálamo contralateral. Es importante tener en cuenta que éste último se proyecta sobre córtex primario y está asociado al control del movimiento de extremidades.

En último lugar, **el núcleo dentado**, se proyecta sobre núcleo ventral del tálamo contralateral, y éste a su vez sobre el córtex motor primario, estableciendo así un circuito dento-talamo-cortical, que también alcanza otras regiones de corteza motora suplementaria y corteza premotora. Finalmente, una parte del dentado se proyecta sobre el núcleo rojo, y este a su vez sobre la oliva inferior, formándose el circuito dento-olivo-cerebeloso. Por lo tanto, el núcleo dentado asocia sus funciones principalmente a la corteza primaria; al contrario que el núcleo interpósito, que se asocia principalmente a las vías motoras descendentes.

Neuronas específicas y tipos de fibras del córtex cerebeloso

Denominación	Definición
Fibras trepadoras	Axones de las neuronas de oliva inferior y subnúcleos próximos
Fibras musgosas	Axones de neuronas de los núcleos pontinos, de médula espinal y de núcleos vestibulares (Vías pontocerebelosas, espinocerebelosas y vestibulares).
Fibras paralelas	Axones de las células granulosas
Células granulosas	Interneurona en el córtex
Células de Purkinje	Células eferentes del cortex cerebeloso con acción inhibitoria

Tabla 3: Córtex cerebeloso: tipos de fibras y neuronas específicas.

Una vez descritos los tipos de fibras y células que presentan una mayor relevancia en el funcionamiento básico del cerebelo, procedemos a describir como se realiza un proceso fundamental: la sinapsis cerebelosa.

Las **aferencias** llegan a través de las células trepadoras y musgosas. Las fibras trepadoras terminan en el árbol dendrítico de las células de Purkinje y liberan allí su neurotransmisor de carácter excitador: el ácido asparagínico o ASP. Sus axones

colaterales se extienden hacia las neuronas del córtex cerebeloso. Las fibras musgosas presentan ramificaciones muy alargadas y dan muchos axones colaterales. Una parte de estas fibras musgosas establece sinapsis con las dendritas de la granulosa a través de su neurotransmisor primordial: la glutamina. Esto genera un efecto excitador sobre las células de Purkinje. Otra parte de las células musgosas finaliza en las interneuronas inhibitoras, encargadas de inhibir las células de Purkinje mediante su transmisor principal: el neurotransmisor GABA.

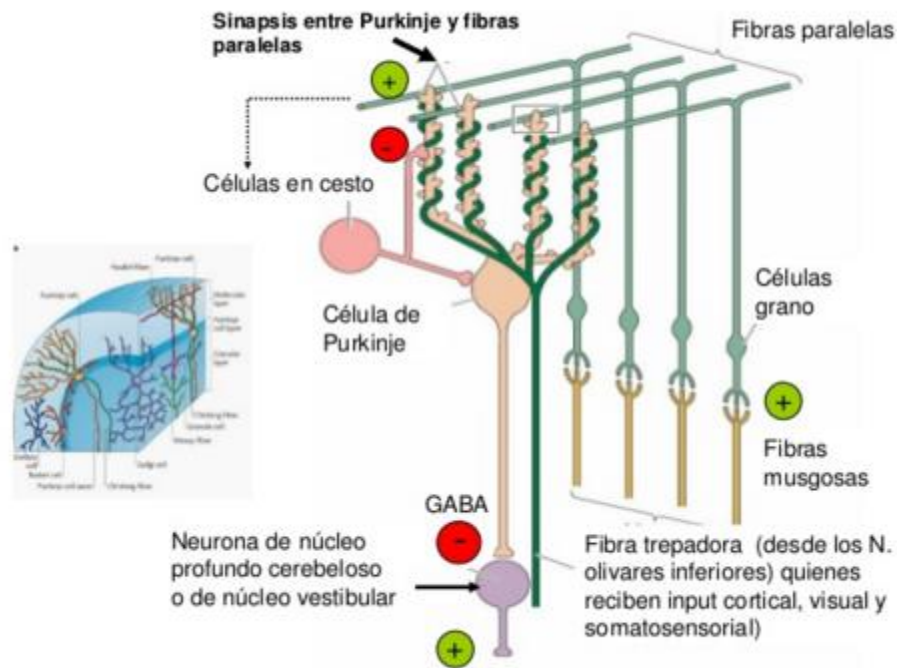


Imagen 6: Sinapsis neuronal cerebelosa.

Las **eferencias** del cerebelo, que se encuentran localizadas en los núcleos cerebelosos, envían impulsos de carácter excitador hacia la periferia. Mediante las células de Purkinje, que contienen también neurotransmisores GABA inhibitorios, y los núcleos vestibulares, se produce una inhibición de los impulsos procedentes de los núcleos cerebelosos de manera específica. Esta forma de funcionamiento permite que las secuencias motoras se realicen de manera coordinada. De tal manera que, cuando las células de Purkinje son inhibidas por la interneurona inhibitoria, se transmitirán libremente los impulsos procedentes de los núcleos cerebelosos, generando alteraciones en la secuenciación motora.

FUNCIONES DEL CEREBELO

En términos generales, el cerebelo es un órgano que pertenece al sistema extrapiramidal. Se encarga de que los movimientos se realicen de manera coordinada y controlada mediante la regulación de vías motoras descendentes, coordinación automática, regulación del tono y la postura, coordinación de la contracción muscular y sinergia de los movimientos.

Ejerce su acción sobre los centros motores del troncoencéfalo y la médula, facilitando o impidiendo sus acciones.

Otra de las funciones que se le atribuyen es la participación en el aprendizaje de diferentes conductas motoras automáticas, así como la adquisición de habilidades motoras voluntarias complejas. También interviene en las funciones viscerales, pues recibe impulsos de centros autónomos como el hipotálamo. Del mismo modo, está asociado con funciones superiores (afectividad y cognición) a través del córtex cerebral y el sistema límbico.⁵

1.- Regulación de las funciones motoras ^{6,7}

Es importante destacar que, a pesar de la gran cantidad de información que recibe, el cerebelo no es imprescindible para el proceso de percepción sensorial y ni mucho menos provoca alteraciones del estado consciente. Tampoco es esencial en la elaboración de los actos motores ni su lesión total supone parálisis, a pesar de que podríamos pensar todo lo contrario después de ver todas las conexiones que presenta con múltiples núcleos motores.

En su conjunto, el cerebelo actúa como un “**comparador**” de las órdenes motoras y sus resultados prácticos con el objetivo de disminuir las diferencias o desajustes que se puedan producir entre ambos durante el movimiento. Esta función se atribuye fundamentalmente al neocerebelo, al igual que su función de “**coordinador**”, que se basa en conseguir que los distintos actos que componen un comportamiento complejo se sucedan de manera armónica y sin irregularidades.

Por otro lado, el cerebelo actúa como “**reforzador**” del movimiento, lo que se traduce en facilitar la ejecución de las órdenes motoras generadas en los centros motores del córtex y el troncoencéfalo. Esto supone una gran ayuda en el mantenimiento del tono muscular durante los diferentes cambios posturales de las distintas articulaciones. Esta función de reforzar los movimientos se asocia fundamentalmente al paleocerebelo, el cual actúa sobre los mecanismos espinales del acto motor.

De manera global, el cerebelo recibe la información del córtex cerebral mediante un proceso de copia de las señales de carácter eferente, procedentes de haz espinocerebeloso ventral y tracto cortico-ponto-cerebeloso. Además las señales aferentes que recibe de propioceptores musculares, receptores articulares, cutáneos y de los sistemas visual-vestibular y acústico, le aportan información del resultado

conductual del movimiento, permitiéndole actuar como regulador de los movimientos en cada momento e incluso mejorarlos mediante la repetición y el entrenamiento. Por lo tanto concluimos que, un acto motor continuo, suave y sin irregularidades es fruto de la acción cerebelosa. Características que serán las primeras en desaparecer cuando se produzcan lesiones en de dicha estructura.

Es importante tener en cuenta que el cerebelo presenta una manera muy peculiar y variada de procesar la información en función de la procedencia de sus aferencias y eferencias. Desde el punto de vista electrofisiológico y anatomopatológico, el cerebelo es una estructura homogénea que cumple funciones muy distintas y específicas localizadas en zonas muy precisas. Un ejemplo evidente es el núcleo vestibular del cerebelo (arquicerebelo), que está involucrado en el control de los movimientos oculares y equilibrio corporal. Por otra parte, el núcleo espinal del cerebelo (paleocerebelo), se encarga de controlar la musculatura proximal espinal mediante las proyecciones a vermis y núcleo del fastigio, y también se encarga del control de la musculatura de extremidades mediante sus proyecciones a paravermis y núcleo interpósito. En último lugar, está el neocerebelo o también denominado cerebelo cerebral, encargado fundamentalmente de funciones motoras mediante sus conexiones corticales, pero también se le atribuyen funciones perceptivas y cognitivas debido a sus interacciones con el núcleo dentado.

Otro aspecto importante en el procesamiento de la información por parte del cerebelo es la regulación doble y paralela de los aspectos sensitivomotores, pues es importante destacar que los sistemas motores se encuentran organizados mediante un sistema de agonistas-antagonistas. De manera habitual, el cerebelo permite el movimiento y acción de los músculos flexores, produciendo de manera simultánea una inhibición de los extensores, lo que se traduce en una activación y desactivación al mismo tiempo de circuitos cortico-nucleares antagónicos.

2.- Participación del cerebelo en el aprendizaje motor

Tradicionalmente se ha relacionado al cerebelo con el aprendizaje de secuencias o patrones motores. Se consideraba que estaba implicado únicamente en la fase inicial del aprendizaje y que su actividad iba disminuyendo progresivamente conforme se automatizaba la respuesta.

Actualmente se sabe que el cerebelo contribuye de forma activa en el aprendizaje de tareas motoras y no motoras, en las cuales se desarrollan respuestas hábiles basadas en la repetición. En este aspecto, es fundamental la participación del núcleo dentado.

Los estudios de neuroimagen realizados (RM), han permitido demostrar como la actividad del cerebelo presentaba una mayor intensidad en el proceso de aprendizaje tanto motor como no motor, y una vez aprendida la respuesta, la actividad disminuye pero sin llegar a desaparecer.

En cuanto al aprendizaje de información no motora, se han obtenido nuevos datos que demuestran un aumento del flujo sanguíneo en regiones anteriores de los hemisferios cerebelosos, fundamentalmente del hemisferio derecho. Este incremento del flujo sanguíneo se produce también al aprender secuencias motoras complejas, fenómeno que está ausente en procesos motores repetitivos y simples, que no requieren procesamiento cognitivo para su ejecución.^{8,9}

Se han establecido las teorías de que el cerebelo pueda actuar como el lugar donde se produce el aprendizaje motor, pero también se ha propuesto que pueda almacenar información en forma de memoria. Esto se pretende explicar desde el punto de vista neuroquímico, mediante el fenómeno de depresión cerebelosa a largo plazo: las fibras trepadoras tendrían la capacidad de atenuar la respuesta de las células de Purkinje frente a la acción excitadora procedente de las fibras paralelas. Este efecto se almacenaría, provocando una inhibición permanente de las células de Purkinje, lo que generaría una mayor respuesta de las neuronas subyacentes. Esto se traduce en la posibilidad de que el cerebelo permita generar respuestas motoras a estímulos antes de evocarlos. Estudios posteriores han demostrado que el cerebelo es cierto que se activa cuando genera la respuesta aprendida, pero lo hace después de iniciarla, lo que indica que actúa como regulador y modulador, pero no como generador de la misma.¹⁰

3.- El cerebelo y los procesos perceptivos y cognitivos

De manera creciente han ido aumentando los datos a favor de que el cerebelo no sólo interviene en la regulación del comportamiento motor, sino que además afecta a sistema nervioso vegetativo, conductas emocionales y procesos cognitivo-perceptivos. De tal forma que su lesión se traduce en un déficit en la esfera neuropsicológica. La principal vía que se asocia con estas funciones es la que establece el neocerebelo, a través del núcleo dentado y la vía cortico-ponto-cerebelosa, con las áreas corticales frontales, prefrontales y parietales posteriores.

Dentro de los procesos perceptivos, los estudios realizados recientemente plantean la posibilidad de que el cerebelo participe en la percepción de los estímulos dolorosos, opción que genera expectativas de cara a plantear una futura alternativa terapéutica en pacientes con dolor crónico.¹¹

En este aspecto, se han descrito casos en los que la resección del vermis en niños como consecuencia de una extirpación tumoral, produce síntomas neuropsicológicos tales como dificultad en el inicio y realización de tareas motoras, alteraciones en la memoria reciente e incluso mutismo. En adultos se ha descrito un síndrome cerebeloso afectivo-cognitivo que cursa con alteraciones de la personalidad (déficit de expresividad emocional y conductas inapropiadas), dificultades en la ejecución de determinadas tareas (pobre fluidez verbal, disminución de la memoria y déficit del razonamiento abstracto), así como fallos en la esfera del lenguaje (disprosodia, anomia y agramatismo).

De esta manera, el cerebelo actúa regulando la capacidad, velocidad, consistencia y adecuación de los estados mentales y cognitivos. Esto permite suministrar, en todo momento, la capacidad de adaptarse en términos de aprendizaje y modificación funcional. Este fenómeno se ha demostrado estudiando la actividad de las células de Purkinje, pues recientemente se ha observado que son capaces, no sólo de incrementar o disminuir su actividad según los requerimientos, sino también de establecer un patrón de actividad adaptativa temporizada.¹²

4.- Otras funciones del cerebelo

Los estudios realizados en los últimos años sobre pacientes con lesión cerebelosa, han permitido ampliar el viejo concepto del cerebelo como un mero regulador de las funciones motoras, relacionándolo actualmente con funciones cognitivas superiores.

La implicación del cerebelo en la producción lingüística, y no sólo en la articulación motora del habla, se ha observado y documentado en distintos casos de pacientes con lesiones focales cerebelosas. Por lo tanto, participa de manera activa en la generación de palabras, sintaxis y asociación semántica.^{13, 14,15}

También se ha documentado el deterioro de la memoria operativa verbal en pacientes lesionados, aunque recientemente se apunta que la implicación de diferentes subdivisiones del cerebelo podría variar en función de la fase del proceso mnésico, observándose activación bilateral superior de los lóbulos cerebelosos únicamente durante la codificación, y del cerebelo inferior derecho durante la codificación y mantenimiento de la memoria.¹⁶

EFFECTOS DE LA LESIÓN CEREBELOSA

Las lesiones del cerebelo pueden permanecer clínicamente asintomáticas durante mucho tiempo puesto que, funcionalmente, pueden ser compensadas por otras regiones encefálicas. Constituyen una excepción las lesiones directas de los núcleos cerebelosos eferentes, cuya función no puede ser compensada, lo que se evidencia clínicamente.

Los efectos de la lesión cerebelosa han sido descritos con una **tríada de síntomas clásicos**, que subyace al resto de déficits incluidos en el Síndrome Cerebeloso. En primer lugar, existe **hipotonía** de los grupos musculares afectados. Dicha hipotonía se acompaña de **pérdida de fuerza** muscular en la realización del movimiento y fácil fatigabilidad o astenia. El síntoma que completa la tríada es la **astasia** o incapacidad para mantener una postura estable.

Muchos síntomas, más elaborados y complejos que aparecen en lesiones parciales cerebelosas, se resumen en estos tres síntomas fundamentales. Un ejemplo es la alteración de la contracción sinérgica de grupos musculares agonistas-antagonistas, pues

se produce una activación muscular descoordinada que se traduce en que dichos grupos musculares alcancen más tardíamente su máxima actividad contráctil.

Esto también explica la aparición de otros síntomas secundarios, no menos importantes, como la incoordinación motora, incapacidad de realizar movimientos rítmicos y repetidos (adiadococinesia), errores en el cálculo de distancias (dismetría) y tiempos de la secuencia motora (discronometría) o ataxia (error en fuerza, ritmo, dirección y amplitud del movimiento).

A nivel histopatológico, ante una lesión cerebral, el cerebelo ha demostrado en estudios recientes¹⁷ capacidad para realizar una reorganización celular con el objetivo de controlar los aspectos asociados con el manejo de las funciones motoras.

Manifestaciones clínicas:

A) Síntomas: vértigo, cefaleas, náuseas y vómitos.

B) Signos: son homolaterales respecto del lado de la lesión. Pueden dividirse en:

B.1) Trastornos estáticos o de la posición

1. Astasia: el paciente, en bipedestación, oscila y aumenta la base de sustentación separando ambas piernas. Si cierra los ojos no cae ya que en el Síndrome Cerebeloso no existe signo de Romberg positivo.

2. Temblor de actitud: de pequeña amplitud y rápido, es ostensible cuando el paciente extiende los miembros superiores en actitud de juramento.

3. Desviaciones: el paciente puede inclinarse hacia adelante (propulsión), hacia atrás (repulsión) o hacia el lado de la lesión (latero pulsión).

4. Hipotonía muscular: de forma homolateral a la lesión existe disminución del tono muscular.

5. Catalepsia cerebelosa: con los músculos a 90 grados sobre la pelvis, el paciente cerebeloso tolera la posición más tiempo que una persona sana.

B.2) Trastornos cinéticos o de los movimientos activos

1. Gran asinergia de Babinski: se debe a la incoordinación de los músculos implicados en la marcha. Al intentar dar el paso, el paciente levanta en exceso el pie del suelo y mantiene el tronco hacia atrás, con lo que el avance es imposible a menos que se le ayude.

2. Marcha titubeante o de ebrio: si logra caminar, la marcha es insegura y zigzagante con oscilaciones de la cabeza y el tronco.

3. Dismetría: los movimientos exceden, en cuanto a medida se refiere, el punto y el fin buscado. Es visible en las pruebas de índice- nariz, talón- rodilla.

4. Adiadococinesia: pérdida de la diadococinesia, condición normal que permite la realización de movimientos alternantes con rapidez por existir un adecuado sinergismo entre los músculos agonistas y antagonistas.

5. Temblor cinético: temblor intencional visible al realizar movimiento. En estudios recientes se ha demostrado la participación del cerebelo y, más específicamente, de las células de Purkinje en la patogenia del temblor esencial.¹⁸

6. Braditelecinesia: descompensación de movimientos. Signo que consiste en la división de un movimiento complejo en otros más simples y sucesivos.

7. Reflejos pendulares: la hipotonía muscular hace que los miembros oscilen durante más tiempo del lado enfermo tras obtener un reflejo profundo.

B.3) Trastornos de movimientos pasivos

Son consecuencia de la hipotonía muscular, que produce una disminución de la tensión muscular normal en reposo, provocando la adquisición de posiciones anormales en diferentes partes del cuerpo.

B.4) Otros trastornos. Trastorno de la escritura, del habla y trastornos visuales.

En casos de disfunción cerebelosa, se han observado alteraciones lingüísticas no motoras de diferente tipo: déficits en interrupción y planificación, dinámica y fluidez verbal disminuidas, y otros aspectos semánticos y fonológicos que aparecen tras la lesión del cerebelo.

Los estudios realizados en casos de ataxia cerebelosa, han puesto de manifiesto la presencia de movimientos oculares anormales (dismetría, déficits en seguimiento de la mirada, anomalías de fijación y nistagmo), así como atrofia de los músculos extraoculares.^{18, 19}

División cerebelosa según sintomatología

Es importante destacar que los déficits subsiguientes a la lesión cerebelosa dependen de la zona afectada.

Región anatómica	División funcional	Síntomas
Archicerebelo	Vestibulocerebelo (mantenimiento del equilibrio).	-Ataxia del tronco, durante la marcha y en bipedestación. -Mareos. -Nistagmo. -Vómitos.

Paleocerebelo	Espinocerebelo (control del tono muscular).	-Ataxia marcada de EEII. -Trastornos oculomotores. -Trastornos del habla (déficit sinérgico en la musculatura del habla).
Neocerebelo	Pontocerebelo (ejecución dirigida de actividades motoras).	-Dismetría e Hipermetría (fenómeno del rebote). -Temblor intencional. -Nistagmo. -Hipotonía muscular.

Tabla 4: Regiones anatómicas cerebelosas y clínica que produce su lesión.

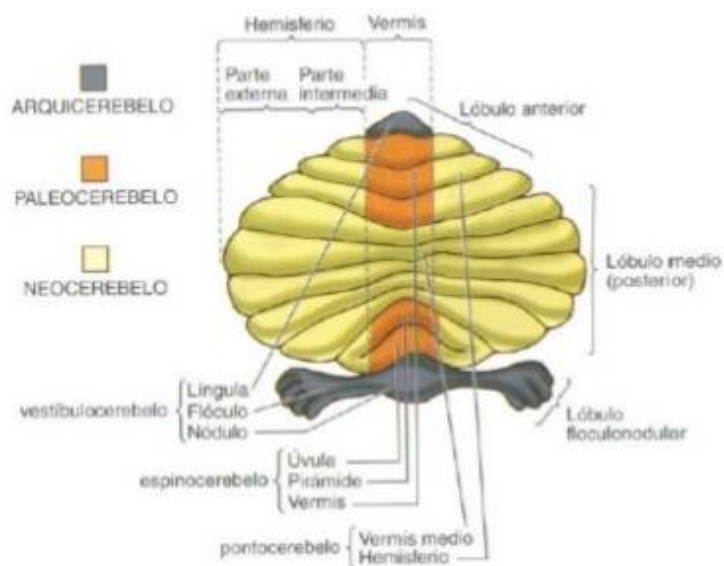


Imagen 7: Regiones anatómicas cerebelosas.

SÍNDROME CEREBELOSO

Atendiendo a la localización de la lesión cerebelosa, podemos distinguir dos tipos de Síndrome Cerebeloso:

1) Síndrome cerebeloso de vermis

La causa más frecuente es el meduloblastoma del vermis en los niños. El compromiso del lóbulo floculonodular produce signos y síntomas relacionados con el sistema vestibular. Dado que el vermis es único e influye sobre las estructuras de la línea media, la incoordinación muscular afecta a la cabeza y el tronco, y no a las extremidades. Se produce una tendencia a la caída hacia delante o hacia atrás, así como dificultad para mantener la cabeza quieta y en posición erecta. También puede haber dificultad para mantener el tronco erecto. Recientemente se han realizado estudios que valoran la posible asociación entre alteraciones en el neurodesarrollo cerebeloso y el posterior desarrollo de meduloblastoma.²⁰

2) Síndrome cerebeloso hemisférico

Las causas más frecuentes de este tipo de síndrome cerebeloso son los tumores o la isquemia de uno de los hemisferios cerebelosos. En general, los síntomas y signos son unilaterales y afectan a los músculos ipsilaterales al hemisferio cerebeloso enfermo. Están alterados los movimientos de las extremidades, especialmente los de los brazos y piernas, donde la hipermetría y la descomposición del movimiento son muy evidentes. A menudo, se produce oscilación y caída hacia el lado de la lesión. También son hallazgos frecuentes la disartria y el nistagmo.

Etiología más frecuente del Síndrome Cerebeloso

1. Vasculares:

- Insuficiencia vertebro –basilar.
- Infartos.
- Hemorragias.
- Trombosis.

2. Tumoraes:

- Meduloblastoma (vermis cerebeloso).
- Astrocitoma quístico (hemisferios cerebelosos).
- Hemangioblastoma (hemisferios cerebelosos).
- Neurinoma del acústico (ángulo pontocerebeloso).
- Metástasis/ Síndrome Paraneoplásico.

3. Traumáticas: Contusión/ Laceración/ Hematomas.

4. Tóxicas: Alcohol/ Drogas/ Fármacos.

5. Infecciosas:

- Cerebelitis víricas.
- Cerebelitis supuradas.
- Absceso /Tuberculomas.

6. Degenerativas:

- Enfermedad de Friedrich.
- Enfermedad de Pierre-Marie.
- Esclerosis múltiple.

7. Malformaciones:

- Arnold Chiari.
- Dandy Walker.
- Malformaciones vasculares.

Dado el amplio abanico de posibilidades dentro de la etiología del Síndrome Cerebeloso, nos centraremos en el **Síndrome de Degeneración Cerebelosa Paraneoplásica.**

SÍNDROME PARANEOPLÁSICO (SPN) ^{21, 22}

Los síndromes paraneoplásicos neurológicos son un grupo muy variado y heterogéneo de trastornos que se desarrollan en el contexto de pacientes con neoplasias generalmente ocultas. Del mismo modo, se les denomina “efectos adversos remotos” de la neoplasia sobre el sistema nervioso, pues cabe destacar que no están en relación con la invasión metastásica del cáncer u otras complicaciones que puedan derivar del mismo, como coagulopatías, infecciones, deficiencias nutricionales y metabólicas, ni efectos secundarios al tratamiento con radioterapia o quimioterapia.

Se considera que su **etiopatogenia** se basa en mecanismos de carácter autoinmune, pudiendo afectar a cualquier parte del sistema nervioso de manera aislada o en combinación con otras localizaciones, produciendo un grado de afectación y discapacidad muy superior al propio proceso oncológico.

Su forma de **instauración** puede ser aguda o subaguda, mediante síntomas neurológicos acompañantes que generalmente preceden a la manifestación del cáncer, lo que se traduce en un proceso diagnóstico complejo y de gran dificultad.

A nivel práctico, los SPN pueden presentarse en **asociación con cualquier tumor**, pero es cierto que existen unos determinados síndromes característicos asociados a un grupo más reducido y específico de tumores: cáncer de ovario y aparato genital femenino, cáncer de mama, cáncer de pulmón microcítico, tumores de testículo, timomas y tumores hematológicos. Son síndromes cuya incidencia es escasa (inferior al 3%), aunque lo importante no es su frecuencia sino un correcto diagnóstico inicial, pues esto

será lo que permita detectar la neoplasia en estadios iniciales y que ésta sea potencialmente curable.

Localización	Síndromes Paraneoplásicos
Encéfalo y pares craneales	Encefalitis límbica Encefalitis de tronco Degeneración cerebelosa Opsoclonus mioclonus Retinopatía asociada al cáncer Neuritis óptica Corea Parkinsonismo
Médula espinal	Mielopatía necrosante Mielitis inflamatoria Enfermedad de moroneurona Neuropatía motora subaguda Síndrome de la persona rígida
Ganglio de la raíz dorsal Nervios periféricos	Neuropatía sensitiva Neuropatía autonómica Neuropatía aguda sensitivomotora Neuropatía crónica sensitivomotora Neuropatía vasculítica Neuromiotonía
Unión neuromuscular	Síndrome miasténico de Eaton-Lambert Miastenia gravis Polimiositis/Dermatomiositis
Músculo	Miopatía necrosante Miotonía

Tabla 5: Síndromes paraneoplásicos según su localización.

A pesar de que la patogenia de los síndromes paraneoplásicos neurológicos no se conoce de manera completa y detallada, se piensa que participan diversos mecanismos inmunológicos. En primer lugar, un gran porcentaje de estos pacientes, aunque no todos, presentan anticuerpos en suero y líquido cefalorraquídeo, siendo algunos de ellos muy específicos para algunos SPN. En segundo lugar, cabe destacar que el sistema inmunitario reconoce como extraños los antígenos expresados por el tumor, activando un proceso de ataque inmunitario para controlar el crecimiento tumoral (en ocasiones pudiendo llegar a destruir el tumor al completo). El principal inconveniente radica en que dicho ataque inmunitario daña las zonas del sistema nervioso que expresan estos antígenos.

Sin embargo, se desconoce si los anticuerpos que sirven como marcadores de la enfermedad puedan tomar parte en la patogenia.

A nivel histopatológico, tanto en el tumor primario como en las zonas del sistema nervioso afectadas por el SPN, se han encontrado infiltraciones linfocitarias de predominio perivascular y parenquimatoso. Se trata de un dato importante de cara a pensar en la participación de la inmunidad en la patogenia de la enfermedad, bien por vía humoral (células B), vía celular (células T) o por ambas.

Anticuerpo	Cáncer asociado	Síndrome
Anti-Hu (ANNA-1)	CPCP, neuroblastoma, próstata	Encefalomiелitis, neuropatía sensitiva, degeneración cerebelosa, disfunción autonómica
Anti-Yo (PCA-1)	Tumor ginecológico o de mama	Degeneración cerebelosa
Anti-Ri	Mama, tumor ginecológico, CPCP, vejiga	Ataxia cerebelosa con o sin <i>opsoclonus</i>
Anti-antififisina	Mama, CPCP	Síndrome de la persona rígida, encefalomiелitis
Anti-CCVD Anti-MysB Anti-RACH Anti-Ma1	CPCP Ccp Timoma Pulmón y otros	SMLE SMLE Miastenia Encefalitis límbica y degeneración cerebelosa
Anti-Ma2	Testicular	Encefalitis límbica y de tronco
Anti-Tr Anti-recoverina Anti-CV2	Linfoma de Hodgkin CPCP, melanoma y otros CPCP y timoma	Degeneración cerebelosa Retinopatía Encefalomiелitis, corea, degeneración cerebelosa, neuropatía sensitiva
Anti-PCA-2	CPCP	Encefalomiелitis, degeneración cerebelosa, SMLE, otros
ANNA 3	Tumor de pulmón	Neuropatía sensitiva, encefalomiелitis
Anti-mGluR1 Anti-CKVD Anti-MAG	Linfoma de Hodgkin Timoma, CPCP Macroglobulinemia de Waldenström	Degeneración cerebelosa Neuromiotonía Neuropatía sensitiva

Tabla 6: anticuerpos responsables de los diferentes síndromes paraneoplásicos neurológicos y orígenes más frecuentes del tumor primario.

Clasificación inmunológica de los SNP²³

- a) Grupo 1 (Sd miasténico Eaton-lambert, Neuromiotonía y Miastenia paraneoplásica): mediados por anticuerpos (Ac) frente a canales iónicos o receptores de membrana. La eliminación de los Ac mediante tratamientos inmunomoduladores tiene efectos beneficiosos.
- b) Grupo 2 (Encefalomiелitis, Degeneración cerebelosa, Neuropatía sensitiva, Opsoclonus mioclonus y Síndrome de persona rígida): asociados a Ac-antineuronales. Su patogenia probablemente esté mediada por células T.
- c) Grupo 3 (neuropatías sensitivomotoras asociadas a tumores linfoplasmocitarios): mediados por Ac o depósito de inmunoglobulinas producidas por el propio tumor.
- d) Grupo 4 (neuropatías periféricas, vasculitis, dermatomiositis, Miopatía Necrosante Aguda): no asociados a anticuerpos específicos.

DIAGNÓSTICO DE SNP (Síndrome Neurológico Paraneoplásico)

En la mayoría de los pacientes los síntomas neurológicos, tanto agudos como subagudos, aparecen con anterioridad respecto a la identificación del tumor, lo que puede desembocar en una gran discapacidad para el paciente. A la hora de plantear el diagnóstico, es importante tener en cuenta que varias neoplasias pueden reproducir un mismo síndrome neurológico, y lo que es más, pueden coexistir varios síndromes paraneoplásicos en un mismo paciente.

En **líquido cefalorraquídeo** se pueden encontrar desde parámetros normales a una ligera pleocitosis linfocitaria con aumento de proteínas y bandas oligoclonales acompañantes, debido al aumento de secreción de inmunoglobulinas. En fases avanzadas, desaparecen las células pero suelen mantenerse los niveles elevados de IgG.

Las pruebas de imagen, fundamentalmente Resonancia Magnética (RM), suelen ser normales en fases iniciales, a excepción de la encefalitis límbica, que puede presentar algunas zonas hiperintensas en sistema límbico e hipocampo. Durante las fases más avanzadas de la enfermedad presentan atrofia generalizada del cerebelo.

Por otra parte, son fundamentales para el diagnóstico los **Anticuerpos onconeuronales**, pues pueden proporcionar información sobre el origen y naturaleza de la neoplasia. Pese a todo, algunos pacientes presentan manifestaciones clínicas muy características de un SPN Neurológico específico, pero sus niveles de anticuerpos son normales. La ausencia de anticuerpos no descarta la presencia del ya citado cuadro clínico.²⁴

Uno de los métodos que ha demostrado mayor utilidad en el diagnóstico y detección de los SNP en pacientes con anticuerpos antineuronales, es la técnica combinada del **PET-TAC con fluorodeoxiglucosa**, pues alcanza unos niveles de sensibilidad cercanos al 100%.²⁵

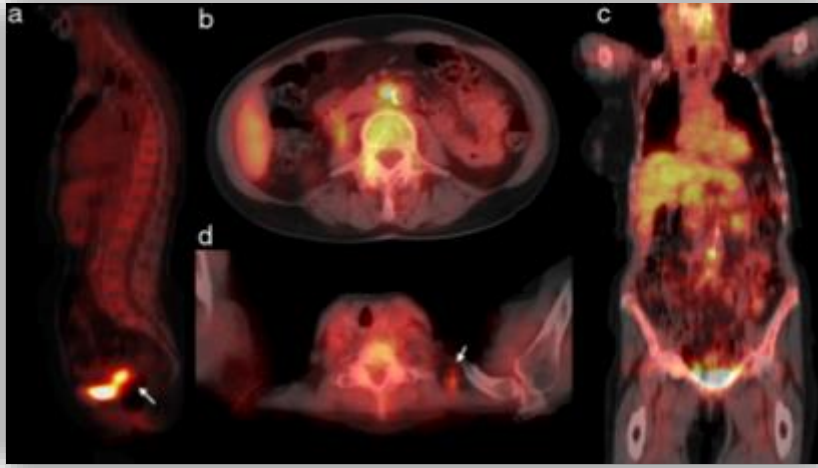


Imagen 8: PET-TAC con FDG, que evidencia captación patológica del tumor primario (a), además de dos adenopatías patológicas intra-aorto-cava (b y c) y una supraclavicular (d).

Por último, reseñar que se han establecido unos criterios diagnósticos uniformes, incluyendo datos tanto clínicos como serológicos. Se han considerado como **síndromes clásicos** la encefalomielitis, encefalitis límbica, degeneración cerebelosa, neuropatía sensitiva, síndrome de Eaton-lambert y dermatomiositis.

CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DE LOS SÍNDROMES NEUROLÓGICOS PARANEOPLÁSICOS	
Definido	
1.	Síndrome clásico + desarrollo de cáncer en los 5 años siguientes
2.	Síndrome no clásico que se resuelve o mejora con el tratamiento del cáncer (sin tratamiento inmunosupresor).
3.	Síndrome no clásico + anticuerpos (bien caracterizados o no) + desarrollo de cáncer en los 5 años siguientes.
4.	Síndrome (clásico o no) + anticuerpos bien caracterizados, sin cáncer.
Posible	
1.	Síndrome clásico, sin anticuerpos pero con alto riesgo de tener un tumor.
2.	Síndrome (clásico o no) + anticuerpos parcialmente caracterizados, sin cáncer
3.	Síndrome no clásico, sin anticuerpos + desarrollo de cáncer en los 2 años siguientes.

Tabla 7: Criterios para el diagnóstico de los SPN Neurológicos.

DEGENERACIÓN CEREBELOSA PARANEOPLÁSICA (DCP)

La degeneración cerebelosa paraneoplásica (DCP) es una complicación neurológica devastadora que se presenta en pacientes oncológicos, sin mantener ninguna relación con la enfermedad metastásica ni invasión directa del sistema nervioso. A pesar de ser el síndrome paraneoplásico que más frecuentemente afecta a sistema nervioso, es una patología infrecuente que ocurre en un 0,2% aproximadamente de los pacientes oncológicos.

Se trata de un cuadro clínico que afecta de manera uniforme a todo el cerebelo, es decir una disfunción pancerebelosa y progresiva, que cursa con vértigo, vómitos, disartria,

diplopía y ataxia de tronco. En la exploración también puede aparecer nistagmo. Se trata de un conjunto sintomático que se desarrolla a lo largo de varias semanas. El cuadro puede preceder en meses o incluso años al diagnóstico de la neoplasia primaria.

El cuadro clínico es similar para todas las DCP, independientemente de la estirpe tumoral, aunque si bien es cierto que el curso de la misma puede variar según la respuesta inmunológica que se active.²⁶

Etiopatogenia

Las proteínas expresadas por los tumores inducen, comportándose como verdaderos antígenos, la producción de anticuerpos que reaccionan de manera cruzada con proteínas similares en el SNC, produciendo la clínica neurológica de disfunción subaguda cerebelosa.

Dentro del amplio espectro de anticuerpos, el Ac anti-Yo es el que más frecuentemente se detecta en casos de DCP. Este anticuerpo está dirigido frente a la **proteína CDR2** (Human Cerebellar Degeneration Related Protein), expresada en la superficie de las células de Purkinje. La lesión de éstas células se produce por una activación de los Linfocitos T citotóxicos T8.

Se han planteado hipótesis sobre una posible activación inmunológica sistémica (humoral y celular), responsable de la afectación nerviosa y tumoral, pero no está clara todavía.

Diagnóstico

El diagnóstico de una DCP debería implicar siempre la búsqueda activa de una **neoplasia primaria oculta**. Cuando realizamos el diagnóstico de una DCP con Ac anti-Yo positivos, deben realizarse diversas pruebas de imagen para localizar el tumor primario: ecografía, TC o RM. Si estas pruebas no resultan concluyentes, es entonces cuando debemos considerar la opción del **PET-TC con FDG**, pues ha demostrado tener gran capacidad para localizar neoplasias ocultas, alcanzando una sensibilidad y especificidad próximas al 100%.

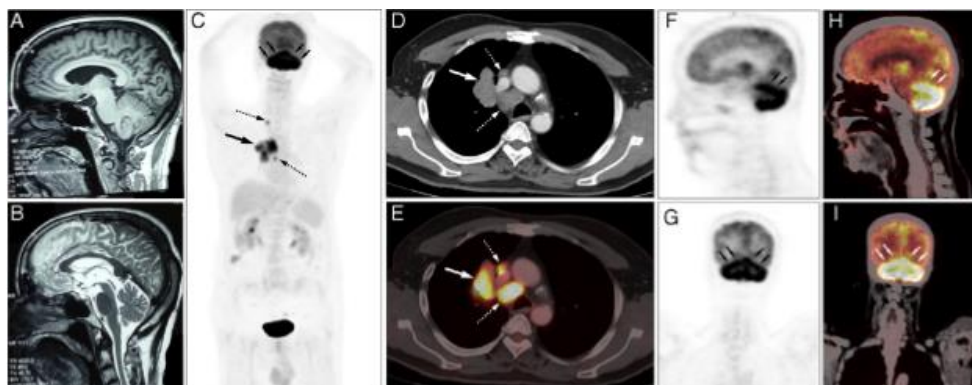


Imagen 9: RM cerebral, corte sagital en T1(A) y T2 (B), muestra un cerebelo normal. Imagen C: PET con 18-FDG que revela una masa mediastínica y adenopatía única supraclavicular patológica. TC (D) y PET-TC (E,H,I): hiperactividad metabólica tanto tumoral como cerebelosa en casos de DCP.

En todos los casos observados, la realización del PET-TC con FDG no sólo puso de manifiesto la localización del tumor, sino que además demostró la presencia de adenopatías patológicas.

A nivel anatomopatológico se observa una pérdida de células en la **capa de Purkinje**, acompañado de un adelgazamiento de las capas molecular y granular. También se han observado pérdidas neuronales en los núcleos cerebelosos, de la oliva y tractos espinocerebelosos de la médula espinal. Se puede acompañar, aunque no de manera constante, de un infiltrado linfocitario. Recientemente se han realizado estudios en ratones con degeneración cerebelosa, observándose una disminución de la densidad de todas las capas del cerebelo, acompañado de una disminución del número de vasos.²⁷

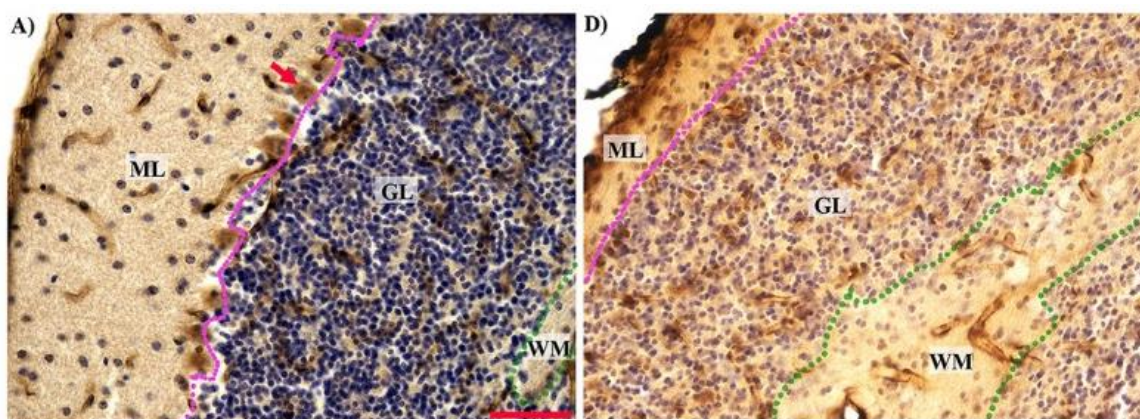


Imagen 10: Contraposición de un cerebelo sano (A) y otro afecto de DCP (B), donde se aprecia atrofia de las capas de Purkinje, molecular y granular.

Para su diagnóstico etiológico se han identificado diferentes anticuerpos, que presentan una variada implicación pronóstica y terapéutica. Son los anticuerpos **anti-Yo**, anti-Ro, anti-HU, anti-Tr, anti-Ma, antirreceptor de glutamato y anti-PCA2. De todos ellos, cabe destacar que el Ac anti-Yo (también conocido como anticuerpo anti-células de Purkinje) es el más específico y comúnmente asociado a este cuadro clínico, especialmente en mujeres con neoplasias ginecológicas de origen **mamario, ovárico y tubárico**. Otros de menor frecuencia, pero no por ello de menor importancia, son los Ac anti-Tr (asociados a Linfoma de Hodgkin) y Ac anti-HU (asociados a carcinoma microcítico de pulmón).^{28, 29,30}

Tratamiento

En términos generales, el tratamiento de los SNP no suele tener una respuesta al tratamiento ni pronóstico favorables. El primer objetivo que se plantea en su abordaje es la localización tratamiento del tumor primario, para poder detener la progresión tumoral y la del cuadro paraneoplásico.

Se ha demostrado que en aquellos SNP donde los anticuerpos son los patógenos principales, puede resultar beneficioso el tratamiento con **inmunoglobulinas intravenosas o plasmaféresis** para eliminarlos. Sin embargo, aquellos síndromes

paraneoplásicos causados por anticuerpos onconeuronales, no han demostrado ninguna mejoría con ninguna de las técnicas terapéuticas citadas, salvo casos excepcionales.

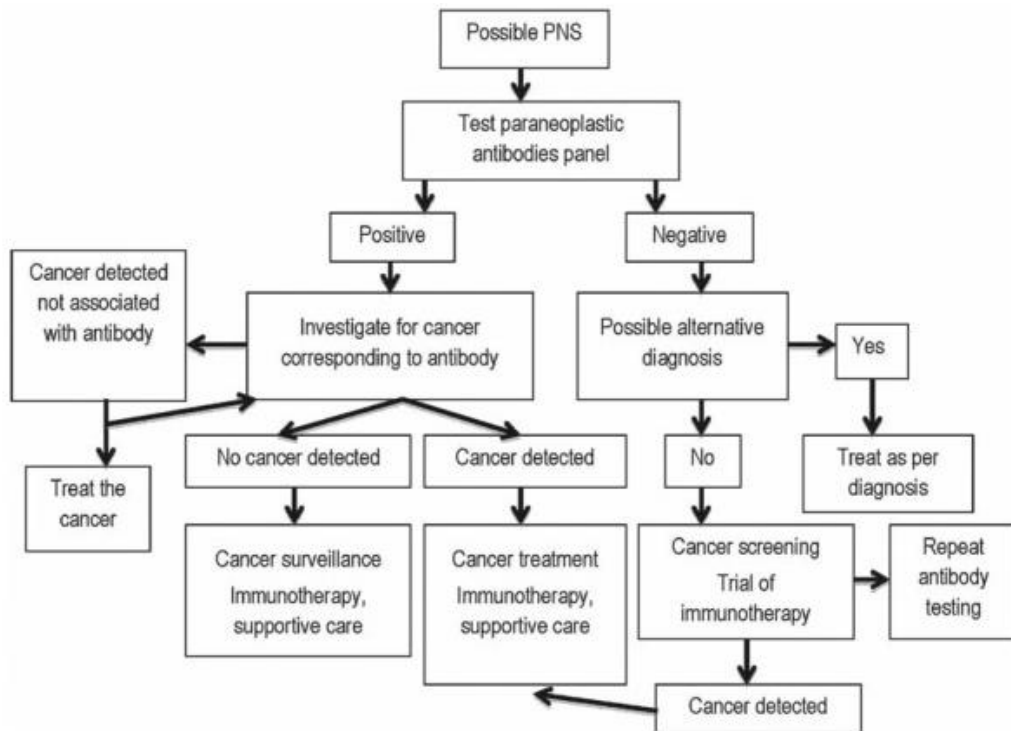


Imagen 11: Algoritmo diagnóstico y terapéutico general de los SPN.

La dificultad del tratamiento de éstos pacientes reside fundamentalmente en el hecho de que las técnicas inmunosupresoras suelen aplicarse cuando las lesiones neurológicas son irreversibles.

Por el momento no se han desarrollado protocolos específicos para el manejo de los SNP, y mucho menos para el cuadro de origen cerebeloso. Es cierto que recientemente se ha comenzado a recomendar, en pacientes con síntomas de origen en sistema nervioso central agresivos o de rápida progresión, añadir **agentes inmunosupresores** como glucocorticoides, ciclofosfamida o tacrolimus. Hasta el momento no se ha demostrado que el tratamiento inmunosupresor desarrolle efectos negativos contra el tumor subyacente.

No obstante, el efecto de estas terapias parece ser mínimo, pues los anticuerpos son intratecales y esto les convierte en prácticamente inaccesibles a estos tratamientos.

En cuanto a opciones terapéuticas quirúrgicas se refiere, especialmente en los casos de cáncer ginecológico, la **citoreducción tumoral** acompañada de quimioterapia permite, en una gran parte de los casos, estabilizar el cuadro paraneoplásico. Si bien es cierto, tal y como hemos descrito con anterioridad, la exéresis completa tumoral, únicamente estabiliza el cuadro sin evidenciar una mejoría clínica significativa de los síntomas neurológicos. Esto se debe en parte a la persistencia de los anticuerpos, en adición a los daños irreversibles del sistema nervioso.

RESPUESTA AL TRATAMIENTO DE LOS SÍNDROMES NEUROLÓGICOS PARANEOPLÁSICOS	
Síndromes	Tratamiento
Síndromes que no suelen responder al tratamiento	
Encefalomiелitis Neuronopatía sensitiva Disfunción autonómica Degeneración cerebelosa	
Síndromes que pueden responder al tratamiento	
Síndrome de la persona rígida Neuromiotonía Guillain-Barré asociado a linfoma de Hodgkin Vasculitis de nervio y músculo Encefalitis límbica <i>Opsoclonus mioclonus</i> (adultos) Neuropatía periférica asociada a anti-MAG	Ig IV, glucocorticoides, diazepam, baclofeno Ig IV, plasmaféresis, DPH, CBZ Ig IV, plasmaféresis Glucocorticoides, ciclofosfamida Ig IV, glucocorticoides Glucocorticoides, ciclofosfamida Ig IV, plasmaféresis, clorambucil, ciclofosfamida, fludarabina
Síndromes que con frecuencia responden al tratamiento	
Síndrome miasténico de Eaton-Lambert Miastenia gravis Dermatomiositis <i>Opsoclonus mioclonus</i> (niños) Neuropatía asocia a mieloma osteosclerótico	Ig IV, plasmaféresis, 3,4-diaminopiridina, glucocorticoides, azatioprina Ig IV, plasmaféresis, anticolinesterásicos, glucocorticoides, azatioprina Ig IV, glucocorticoides, azatioprina Glucocorticoides, Ig IV, ACTH Radioterapia, quimioterapia

Tabla 8: Respuesta al tratamiento de los SNP

Por último cabe reseñar que, para la óptima recuperación de estos pacientes es fundamental una intensiva rehabilitación neurológica, sesiones de logopedia y soporte psicológico. Los casos observados que finalizaron con la vida del paciente, se debieron fundamentalmente a complicaciones neurológicas (en especial neumonía por aspiración en pacientes con disfagia intensa), más que por la propia progresión de la neoplasia.

CASO CLÍNICO

Anamnesis

Mujer de 58 años, ama de casa. En Julio de 2012 presenta de manera brusca un episodio consistente en sensación de mareo, inestabilidad, disartria y diplopía junto con dificultad en el control de los movimientos de extremidades superiores. Ingresa en Hospital Miguel Servet de Zaragoza donde se realiza TC y RM Cerebral, que no demuestran ninguna alteración significativa. Se decide alta hospitalaria a los 12 días con diagnóstico de cuadro cerebeloso en relación con posible infarto cerebeloso izquierdo de origen indeterminado.

Tras la obtención de los autoanticuerpos (ANA +, Anti-Ro + y Anti-Yo +) se vuelve a ingresar a la paciente en el mismo centro hospitalario en la Unidad de Enfermedades Autoinmunes. Ante la sospecha de un síndrome paraneoplásico, realizan las siguientes pruebas: mamografía y angio-RM que resultaron normales, TC toraco-abdominal que únicamente mostró la existencia de adenopatías sospechosas axilares izquierdas, confirmadas con el estudio posterior de PET-TC. El análisis mediante PAAF de dichas adenopatías fue compatible con Carcinoma de Mama de inicio en región axilar, sin poder llegar a identificar el tumor primario.

En Noviembre de 2012, tras derivación al servicio de Oncología, se inició tratamiento con quimioterapia (Herceptin y Paclitaxel), presentando respuesta clínica y radiológica favorables con disminución del tamaño de las adenopatías.

En Diciembre de 2012, es intervenida de Linfadenectomía axilar radical resultando negativas todas las cadenas ganglionares. En el mes de Mayo se inicia radioterapia glandular (5 sesiones), focalizadas en área mamaria y axilar izquierdas.

Actualmente el cuadro oncológico permanece estable y controlado, pero los daños neurológicos persisten, destacando especialmente la inestabilidad de la marcha con imposibilidad para la estática autónoma. Se desplaza en silla de ruedas y precisa ayuda para todas las actividades de la vida diaria. No hay cambios en la disartria ni en la dificultad para el control de movimientos.

Antecedentes personales

No HTA, no DM, no DLP conocidas. No hábitos tóxicos. Obesidad. Cirugía de Hallux Valgus de pie derecho. Cirugía patología ovárica. No alergias medicamentosas conocidas.

Antecedentes familiares

Padre fallecido a los 82 años de tumor cerebral. Madre fallecida a los 90 años de muerte natural.

EXPLORACIÓN FÍSICA

Presenta tensión arterial y frecuencia cardiaca normales. Comprensión verbal conservada. Disartria intensa. Pupilas isocóricas y normorreactivas. Fondo de ojo sin alteraciones. Campimetría de confrontación normal. Paresia del IV par craneal derecho. Nistagmo en mirada vertical con diplopía al frente que empeora al mirar hacia la derecha. Seguimiento de la mirada en rueda dentada. No presenta alteraciones sensitivas ni motoras faciales. Motilidad lingual conservada. Resto de pares craneales conservados. Fuerza y sensibilidad conservadas en extremidades superiores. Reflejo cutáneo-plantar flexor izquierdo, indiferente derecho. Marcha y estática imposibles sin ayuda.

Dismetría dedo-nariz y talón-rodilla bilateral. Disdiadocinesia intensa. Ataxia de tronco. Reflejos posturales alterados. No mioclonías ni fasciculaciones.

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

- a) **Analítica sanguínea:** bioquímica dentro de la normalidad, proteinograma normal, beta-2-microglobulina normal. Marcadores tumorales negativos. Hemograma y Coagulación normales.
- b) **Anatomía patológica (BAG guiada por ecografía de adenopatía axilar izquierda):** metástasis de carcinoma: citoqueratina AE1-AE3 positivas. Antígeno leucocitario común negativo (descarta origen linfoide). CDX2 negativo, por lo que se descarta origen digestivo. TTF1 es también negativo, descartando origen tiroideo. Tampoco es probable un origen pulmonar.
Con este perfil, podría tratarse de un carcinoma de origen mamario, ginecológico o pancreatobiliar. Se realizan técnicas inmunohistoquímicas complementarias para filiar el origen de la neoplasia.
Ampliación del perfil inmunohistoquímico: receptores de estrógenos positivos, receptores de progesterona negativos, Herceptest positivo, Ki 67 50%, p53 5% y E-Cadherina positiva.
Perfil sugestivo de neoplasia de origen mamario.
- c) **Mamografía:** mamas con escaso tejido fibroglandular y predominio de patrón graso. Distribución homogénea de los ductos, no se identifican nódulos ni signos radiológicos de malignidad.
- d) **RMN mamaria:** no se observan realces patológicos. Se realiza ecografía complementaria por asimetría inespecífica de los pezones, pero no aparecen hallazgos sospechosos. Conglomerado adenopático axilar izquierdo N2. No adenopatías en cadena mamaria interna.
- e) **Ecografía ginecológica:** útero en anteversión, endometrio centrado con espesor normal, que alberga pequeños miomas subserosos no susceptibles de tratamiento. Ambos anejos atróficos. No se observan imágenes de malignidad. Douglas libre.
- f) **RMN cerebral con contraste:** sistema ventricular de tamaño y morfología normales, sin desplazamiento sobre la línea media. Polígono de Willis normal, arterias sin elongaciones y resto de vasos normales. Correcta diferenciación

entre sustancia gris y blanca, con dos áreas de hiperseñal, no patológicas. Ausencia de captación patológica tras inyección de gadolinio.

- g) **PET-TAC corporal total con 18-FDG**: adenopatía hipermetabólica en región axilar izquierda, nivel I. No se identifican otras lesiones con características metabólicas de malignidad.

DIAGNÓSTICO

Se trata de un cuadro clínico neurológico complejo caracterizado por la instauración brusca de sintomatología cerebelosa. La identificación de anticuerpos onconeuronales (Anti-Yo) y adenopatías axilares de origen tumoral, sumado a la estabilización del cuadro neurológico tras el tratamiento del tumor, permiten establecer el diagnóstico definitivo de **Degeneración Cerebelosa Paraneoplásica asociada a Ac Anti-Yo y adenopatías tumorales (compatibles con carcinoma de origen mamario, con tumor primario desconocido)**.

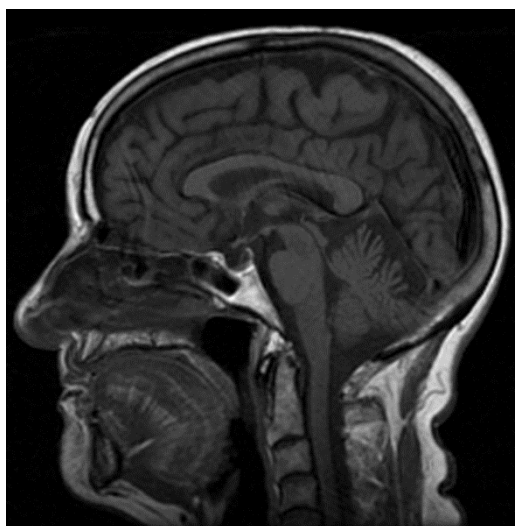


Imagen 12: RM en T1. Moderada atrofia cerebelosa. La presencia de Ac anti-Yo asociada a la sintomatología descrita y los hallazgos en pruebas de imagen, apoyan el diagnóstico de Síndrome de Degeneración Cerebelosa Paraneoplásica.

TRATAMIENTO

Dada la estabilización del cuadro neurológico desde el inicio del tratamiento con quimioterapia, y la ausencia de enfermedad tumoral, no se considera necesario ningún tratamiento específico para el cuadro neurológico paraneoplásico.

Por otra parte, es necesario un control estricto de la enfermedad tumoral. Para ello se recomiendan revisiones en su especialista de Oncología médica. En caso de empeoramiento de los síntomas neurológicos, podría plantearse la instauración de tratamiento inmunosupresor o inmunomodulador.

Se recomienda neurorrehabilitación del equilibrio, coordinación y marcha, dirigida por personal especializado y logoterapia.

DISCUSIÓN

El término *Degeneración Cerebelosa Paraneoplásica (DCP)* engloba una serie de cuadros neurológicos que tienen como expresión clínica un cuadro pancerebeloso generalmente simétrico, bilateral, progresivo y de curso subagudo. Se asocia con tumores de distinta estirpe entre los que destacan, por su frecuencia, el carcinoma pulmonar de células pequeñas, los de estirpe ginecológica y el linfoma Hodking.

También se denominan “efectos a distancia o remotos” del proceso neoplásico sobre el sistema nervioso, pues no presentan ningún tipo de asociación con la invasión metastásica u otras complicaciones que puedan derivar tanto del propio cuadro clínico, como las derivadas de su tratamiento con quimio y radioterapia.

Se trata de una patología poco frecuente, pues a pesar de que su detección es fundamental para la supervivencia del paciente, no se han conseguido establecer unas cifras exactas de su prevalencia e incidencia.^{21,22}

En cuanto a su etiopatogenia, cabe destacar que no existen evidencias claras al respecto, a pesar de que algunos autores plantean la opción de una posible activación del sistema inmunológico para hacer frente al proceso tumoral, no se aportan evidencias suficientes para tal afirmación.

El principal hallazgo anatomopatológico se basa en una pérdida difusa de células de Purkinje en cerebelo, así como una degeneración de los núcleos dentados y olivar de los tractos largos de médula espinal.²⁷

Los síntomas habitualmente se desarrollan en varias semanas, siendo los más habituales la ataxia de tronco y extremidades, disartria, diplopía y nistagmus. En algunos casos puede existir afectación de troncoencéfalo, pudiendo aparecer disfagia y debilidad muscular facial.³¹

Este síndrome generalmente precede al diagnóstico varios meses. Las pruebas complementarias pueden ser útiles para descartar otras enfermedades de fosa posterior, pero no nos ofrecen datos distintivos para el diagnóstico de esta enfermedad. En fases iniciales la RMN puede ser normal, y posteriormente mostrar atrofia cerebelosa.^{23, 24} El LCR suele mostrar pleocitosis (Especialmente estadios iniciales), proteínas aumentadas y secreción intratecal de IgG con bandas oligoclonales²³. Las células predominantes en LCR, de pacientes con DCP, son los linfocitos T. Los anticuerpos asociados son: anti-Yo, anti-Tr, anti-Hu y anti-Ri.

Los estudios más recientes, consideran los anticuerpos como material indispensable para poder realizar el diagnóstico de DCP, además se ha demostrado que la introducción del PET-TAC con 18 FDG, aporta datos anatómicos y metabólicos fundamentales en el manejo diagnóstico-terapéutico de estos pacientes.^{24, 25}

El tratamiento consiste en tratar la enfermedad oncológica de base y evitar la respuesta inmunológica. Se ha planteado la posibilidad, cuando el proceso no mejora a pesar del tratamiento tumoral, administrar corticoides o plasmaféresis³¹. Sin embargo, dada la

clínica subaguda de la degeneración cerebelosa y el retraso diagnóstico en diagnóstico y tratamiento, una vez que las células de Purkinje han sido destruidas, el proceso es irreversible, por lo que este cuadro raramente mejora con el tratamiento oncológico o la inmunosupresión.³²

En este trabajo final de grado, presentamos un caso clínico de una paciente afectada de carcinoma de mama con degeneración cerebelosa subaguda asociada. Tal y como ocurre en la mayoría de los casos, los síntomas precedieron al diagnóstico oncológico. Esta enferma presentaba positividad para los Ac anti-Yo en plasma y en LCR. Se realizó tratamiento quimioterápico, previo a linfadenectomía, y posterior radioterapia, presentando respuesta total tumoral, pero sin mejoría de la clínica neurológica, tal y como sucede en el resto de pacientes observados en la revisión bibliográfica.

Por lo tanto, la existencia de una neoplasia indolente y clínica neurológica marcada debe hacernos sospechar en un síndrome neurológico paraneoplásico. A pesar de todo ello, actualmente no existen unos criterios clínicos unificados, ni tratamiento específico y eficaz para estos pacientes.

CONCLUSIONES

Procedemos a finalizar esta revisión bibliográfica recordando la importancia de incluir este síndrome como una opción dentro del diagnóstico diferencial del síndrome cerebeloso, especialmente aquel que se presente de manera aguda y progresiva.²²

En la actualidad, las principales técnicas diagnósticas disponibles, y con mayor efectividad, son el análisis del LCR y el PET-TAC con 18 FDG. Es importante destacar de ésta última técnica, que sus ventajas radican en la información anatómica y metabólica que aporta de manera simultánea.^{23, 25}

No obstante, es fundamental realizar una buena anamnesis y exploración física, así como tener en cuenta los síntomas neurológicos de alarma, para poder diagnosticar tempranamente este síndrome.

Sería interesante, a pesar de los resultados poco esperanzadores obtenidos hasta el momento, poder realizar un diagnóstico precoz para aplicar las técnicas terapéuticas indicadas en fase aguda, como son el tratamiento corticoideo acompañado de inmunoglobulinas y plasmaféresis.^{31,32}

En último lugar, cabe destacar que esta patología presenta una prevalencia e incidencias muy reducidas, pero sin embargo, el pronóstico de los pacientes es poco esperanzador. Los casos revisados finalizaron con la muerte del paciente, o con secuelas neurológicas muy invalidantes para el desarrollo de las actividades de la vida diaria.

BIBLIOGRAFÍA

1. Wang SS, Kloth AD, Badura A. The cerebellum, sensitive periods, and autism. *Neuron*. 2014 Aug 6; 83(3):518-32.
2. Verly M, Verhoeven J, Zink I, Mantini D, Peeters R, Deprez S, Emsell L, Boets B, Noens I, Steyaert J, Lagae L, De Cock P, Rommel N, Sunaert S. Altered functional connectivity of the language network in ASD: role of classical language areas and cerebellum. *Neuroimage Clin*. 2014 Jan 31; 4:37482.
3. D'Mello AM, Crocetti D, Mostofsky SH, Stoodley CJ. Cerebellar grey matter and lobular volumes correlate with core autism symptoms. *Neuroimage Clin*. 2015; 7:631-9.
4. Stoodley CJ. Distinct regions of the cerebellum show gray matter decreases in autism, ADHD, and developmental dyslexia. *Front Syst Neurosci*. 2014; 8:92.
5. Stoodley CJ, Stein JF. Cerebellar function in developmental dyslexia. *Cerebellum*. 2013 Apr; 12(2):267-76.
6. Moberget T, Ivry RB. Cerebellar contributions to motor control and language comprehension: searching for common computational principles. *Ann N Y Acad Sci*. 2016 Apr; 1369(1):154-71.
7. Lang EJ, Apps R, Bengtsson F, Cerminara NL, De Zeeuw CI, Ebner TJ, Heck DH, Jaeger D, Jörntell H, Kawato M, Otis TS, Ozyildirim O, Popa LS, Reeves AM, Schweighofer N, Sugihara I, Xiao J. The Roles of the Olivocerebellar Pathway in Motor Learning and Motor Control. A Consensus Paper. *Cerebellum*. 2016 May 19.
8. Doppelmayr M, Pixa NH, Steinberg F. Cerebellar, but not Motor or Parietal, High-Density Anodal Transcranial Direct Current Stimulation Facilitates Motor Adaptation. *J Int Neuropsychol Soc*. 2016 May 6:1-9.
9. Miall RC, Antony J, Goldsmith-Sumner A, Harding SR, McGovern C, Winter JL. Modulation of linguistic prediction by TDCS of the right lateral cerebellum. *Neuropsychologia*. 2016 Apr 25; 86:103-109.
10. Johansson F, Hesslow G, Medina JF. Mechanisms for motor timing in the cerebellar cortex. *Curr Opin Behav Sci*. 2016 Apr; 8:53-59.
11. Bocci T, Santarcangelo E, Vannini B, Torzini A, Carli G, Ferrucci R, Priori A, Valeriani M, Sartucci F. Cerebellar direct current stimulation modulates pain perception in humans. *Restor Neurol Neurosci*. 2015; 33(5):597-609.
12. Johansson F, Jirenhed DA, Rasmussen A, Zucca R, Hesslow G. Memory trace and timing mechanism localized to cerebellar Purkinje cells. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2014 Oct 14; 111(41):14930-4.
13. Ferri L. [Cerebellum and language: speech therapy intervention to treat their disorders]. *Rev Neurol*. 2015 Feb 25; 60 Suppl 1:S57-62. Spanish.
14. De Smet HJ, Baillieux H, De Deyn PP, Mariën P, Paquier P. The cerebellum and language: the story so far. *Folia Phoniatr Logop*. 2007; 59(4):165-70.
15. Murdoch BE. The cerebellum and language: historical perspective and review. *Cortex*. 2010 Jul-Aug; 46(7):858-68.

16. Joyce AW. Implicit Working Memory: Implications for Assessment and Treatment. *Appl Neuropsychol Child*. 2016 Jul-Sep; 5(3):223-34.
17. Kurabe S, Itoh K, Nakada T, Fujii Y. Evidence for cerebellar motor functional reorganization in brain tumor patients: An fMRI study. *Neurosci Lett*. 2016 May 27; 622:45-8.
18. Hanajima R, Tsutsumi R, Shirota Y, Shimizu T, Tanaka N, Ugawa Y. Cerebellar dysfunction in essential tremor. *Mov Disord*. 2016 Apr 8.
19. Politi LS, Bianchi Marzoli S, Godi C, Panzeri M, Ciasca P, Brugnara G, Castaldo A, Di Bella D, Taroni F, Nanetti L, Mariotti C. MRI Evidence of Cerebellar and Extraocular Muscle Atrophy Differently Contributing to Eye Movement Abnormalities in SCA2 and SCA28 Diseases. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2016 May 1; 57(6):2714-20.
20. Bihannic L, Ayrault O. Insights into cerebellar development and medulloblastoma. *Bull Cancer*. 2016 Jan; 103(1):30-40.
21. Honnorat J, Antoine JC. Paraneoplastic neurological syndromes. *Orphanet J Rare Dis*. 2007 May 4; 2:22. Review.
22. De Beukelaar JW, Sillevis Smitt PA. Managing paraneoplastic neurological disorders. *Oncologist*. 2006 Mar; 11(3):292-305.
23. Corsini E, Gaviani P, Chiapparini L, Lazzaroni M, Ciusani E, Bisogno R, Silvani A, Salmaggi A, Bernardi G. Intrathecal synthesis of onconeural antibodies in patients with paraneoplastic syndromes. *J Neuroimmunol*. 2016 Jan 15; 290:119-22.
24. Honnorat J. Onconeural antibodies are essential to diagnose paraneoplastic neurological syndromes. *Acta Neurol Scand Suppl*. 2006; 183:64-8.
25. Pena Pardo FJ, García Vicente AM, Amo-Salas M, López-Fidalgo JF, Garrido Robles JA, de Ayala Fernández JÁ, Del Saz Saucedo P, Muñoz Pasadas M, Soriano Castrejón A. Utility of 18F-FDG-PET/CT in patients suspected of paraneoplastic neurological syndrome: importance of risk classification. *Clin Transl Oncol*. 2016 May 2.
26. Afzal S, Recio M, Shamim S. Paraneoplastic cerebellar ataxia and the paraneoplastic syndromes. *Proc (Bayl Univ Med Cent)*. 2015 Apr; 28(2):217-20.
27. Kolinko Y, Cendelin J, Kralickova M, Tonar Z. Smaller Absolute Quantities but Greater Relative Densities of Microvessels Are Associated with Cerebellar Degeneration in Lurcher Mice. *Front Neuroanat*. 2016 Apr 19; 10:35.
28. Zaborowski MP, Spaczynski M, Nowak-Markwitz E, Michalak S. Paraneoplastic neurological syndromes associated with ovarian tumors. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2015 Jan; 141(1):99-108.
29. Graus F, Ariño H, Dalmau J. Paraneoplastic neurological syndromes in Hodgkin and non-Hodgkin lymphomas. *Blood*. 2014 May 22; 123(21):3230-8. Doi: 10.1182/blood-2014-03-537506. Epub 2014 Apr 4.
30. Key RG, Root JC. Anti-Yo mediated paraneoplastic cerebellar degeneration in the context of breast cancer: a case report and literature review. *Psychooncology*. 2013 Sep; 22(9):2152-5.
31. Phuphanich S, Brock C. Neurologic improvement after high-dose intravenous immunoglobulin therapy in patients with paraneoplastic cerebellar

- degeneration associated with anti-Purkinje cell antibody. *J Neurooncol.* 2007 Jan; 81(1):67-9.
32. Basić-Jukić N, Kes P, Basić-Kes V, Brunetta B. [Importance of plasmapheresis in the treatment of paraneoplastic cerebellar degeneration]. *Acta Med Croatica.* 2004;58(1):63-6.