REMUNOM
ISSN 2178-6925

Received: 15/11/2025 - **Accepted:** 24/11/2025
Vol: 20.03
DOI: 10.61164/4nzvn072
Pages: 1-26

SÍNDROMES NEUROLÓGICAS PARANEOPLÁSICAS: UMA REVISÃO ATUALIZADA

PARANEOPLASTIC NEUROLOGIC SYNDROMES: AN UPDATED REVIEW

SÍNDROMES NEUROLÓGICOS PARANEOPLÁSICOS: UNA REVISIÓN ACTUALIZADA

Rodrigo Pita

Médico, Hospital de Base do Distrito Federal, Brasil

E-mail: rodstorressp@gmail.com

Resumo

Objetivo Síndromes neurológicas paraneoplásicas são um conjunto de distúrbios neurológicos secundários, surgindo por efeitos indiretos das neoplasias. Desde o reconhecimento das síndromes neurológicas paraneoplásicas houve grandes avanços na compreensão dos aspectos moleculares e clínicos desses distúrbios. Este trabalho objetiva traçar de forma panorâmica aspectos clínicos, fisiopatológicos, diagnósticos e terapêuticos dessas síndromes. **Métodos** Foi realizada uma revisão narrativa baseada em artigos originais, séries de casos, consensos diagnósticos e revisões sistemáticas publicados nas últimas décadas, com ênfase nos critérios revisados de 2021 para SNP e na literatura recente sobre neuroimunologia e toxicidades neurológicas associadas à imunoterapia oncológica. **Resultados** As SNP configuram distúrbios imunomediados resultantes da resposta antitumoral, frequentemente precedendo o diagnóstico da neoplasia. A identificação de anticorpos neuronais de alto ou intermediário risco é fundamental para estratificação diagnóstica e definição do risco de câncer. O sistema PNS-Care Score aprimora a classificação em níveis de certeza diagnóstica. As apresentações clínicas são heterogêneas, podendo envolver o sistema nervoso central, periférico ou autônomo. A interpretação dos testes de autoanticorpos exige cautela, dadas as armadilhas diagnósticas, incluindo falsos-positivos e incompatibilidades clínico-serológicas. Além disso, inibidores de checkpoint imunológico podem desencadear ou exacerbar apresentações semelhantes às SNP, exigindo avaliação clínica detalhada e abordagem terapêutica específica. **Conclusão** O reconhecimento precoce das SNP é crucial, uma vez que muitas vezes antecedem a detecção do tumor e possibilitam tratamento oncológico mais eficaz. A abordagem terapêutica inclui manejo da neoplasia, imunoterapia e controle sintomático, embora as evidências ainda sejam limitadas. A integração entre neurologia e oncologia é essencial para o manejo adequado desses pacientes.
Palavras-chaves: síndromes neurológicas paraneoplásicas; autoanticorpos neuronais; neuroimunologia; PNS-Care Score; inibidores de checkpoint imunológico.

Abstract

Objective Paraneoplastic neurological syndromes (PNS) are a set of secondary neurological disorders arising from the indirect effects of neoplasms. Since the recognition of paraneoplastic neurological syndromes, there have been great advances in understanding the molecular and clinical aspects of these disorders. This work aims to provide a panoramic overview of the clinical, pathophysiological, diagnostic, and therapeutic aspects of these syndromes. **Methods** A narrative review was conducted based on original articles, case series, diagnostic consensus statements, and

REMUNOM
ISSN 2178-6925

Received: 15/11/2025 - **Accepted:** 24/11/2025
Vol: 20.03
DOI: 10.61164/4nzvn072
Pages: 1-26

systematic reviews published in recent decades, with an emphasis on the revised 2021 criteria for SNP and recent literature on neuroimmunology and neurological toxicities associated with cancer immunotherapy. **Results** PNS are immune-mediated disorders resulting from the antitumor response, frequently preceding the diagnosis of neoplasia. The identification of high- or intermediate-risk neuronal antibodies is fundamental for diagnostic stratification and cancer risk assessment. The PNS-Care Score system improves classification into levels of diagnostic certainty. Clinical presentations are heterogeneous, potentially involving the central, peripheral, or autonomic nervous system. Interpretation of autoantibody tests requires caution, given diagnostic pitfalls, including false positives and clinical-serological incompatibilities. Furthermore, immune checkpoint inhibitors can trigger or exacerbate PNS-like presentations, requiring detailed clinical evaluation and specific therapeutic approaches. **Conclusion** Early recognition of PNS is crucial, as they often precede tumor detection and allow for more effective oncological treatment. The therapeutic approach includes neoplasm management, immunotherapy, and symptomatic control, although evidence is still limited. Integration between neurology and oncology is essential for the proper management of these patients.
Keywords: paraneoplastic neurological syndromes; neuronal autoantibodies; neuroimmunology; PNS-Care Score; immune checkpoint inhibitors.

Resumen

Objetivo: Los síndromes neurológicos paraneoplásicos (SNP) son un conjunto de trastornos neurológicos secundarios que surgen como efectos indirectos de las neoplasias. Desde su reconocimiento, se han producido grandes avances en la comprensión de los aspectos moleculares y clínicos de estos trastornos. Este trabajo tiene como objetivo ofrecer una visión general de los aspectos clínicos, fisiopatológicos, diagnósticos y terapéuticos de estos síndromes. **Métodos:** Se realizó una revisión narrativa basada en artículos originales, series de casos, declaraciones de consenso diagnóstico y revisiones sistemáticas publicadas en las últimas décadas, con énfasis en los criterios revisados de 2021 para el síndrome neurológico paraneoplásico (SNP) y la literatura reciente sobre neuroinmunología y toxicidades neurológicas asociadas a la inmunoterapia del cáncer. **Resultados:** Los SNP son trastornos inmunomediados que resultan de la respuesta antitumoral y que frecuentemente preceden al diagnóstico de neoplasia. La identificación de anticuerpos neuronales de alto o intermedio riesgo es fundamental para la estratificación diagnóstica y la evaluación del riesgo de cáncer. El sistema de puntuación PNS-Care mejora la clasificación en niveles de certeza diagnóstica. Las manifestaciones clínicas son heterogéneas y pueden afectar al sistema nervioso central, periférico o autónomo. La interpretación de las pruebas de autoanticuerpos requiere precaución, dados los errores diagnósticos, incluidos los falsos positivos y las incompatibilidades clínico-serológicas. Además, los inhibidores de puntos de control inmunitario pueden desencadenar o exacerbar manifestaciones similares a los SNP, lo que requiere una evaluación clínica detallada y enfoques terapéuticos específicos. **Conclusión**: El reconocimiento

REMUNOM
ISSN 2178-6925

Received: 15/11/2025 - **Accepted:** 24/11/2025
Vol: 20.03
DOI: 10.61164/4nzvn072
Pages: 1-26

precoz de los síndromes paraneoplásicos (SPN) es crucial, ya que suelen preceder a la detección del tumor y permiten un tratamiento oncológico más eficaz. El abordaje terapéutico incluye el manejo de la neoplasia, la inmunoterapia y el control sintomático, si bien la evidencia aún es limitada. La integración entre neurología y oncología es esencial para el manejo adecuado de estos pacientes.

Palabras clave: síndromes neurológicos paraneoplásicos; autoanticuerpos neuronales; neuroinmunología; puntuación PNS-Care; inhibidores de puntos de control inmunológico.

1. Introdução

Síndromes neurológicas paraneoplásicas (SNPs) formam um conjunto de distúrbios neurológicos secundários, que surgem indiretamente da presença de neoplasias. Nesses casos, o comprometimento do sistema nervoso não resulta da infiltração, compressão ou metástase, mas de uma resposta imune cruzada contra antígenos compartilhados entre células neoplásicas e neurônios. As primeiras descrições tidas a respeito desse tema datam ainda do século XIX, em que se observou uma paciente com sintomas de alterações do humor, agnosia e afasia com exame anátomo-patológico do encéfalo normal e diagnóstico final de câncer gástrico, além de outra paciente com movimentos involuntários súbitos, sem outra causa explicável e causa da morte de câncer de mama (SCHULZ; PRÜSS 2015). O reconhecimento de autoanticorpos específicos — como anti-Hu, anti-Yo e anti-Ri — representou um marco na compreensão dessas síndromes, permitindo esclarecer seus mecanismos imunológicos e distinguir as formas associadas a antígenos de superfície celular daquelas relacionadas a antígenos intracelulares.

Nos Estados Unidos foi estimada uma prevalência de 5,4 casos por 100.000 habitantes e incidência de 0,6 por 100.000 habitantes, sendo que foi observado aumento na incidência na população estudada mais recentemente, que pode ser refletido pode melhora crescente da capacidade diagnóstica, tanto no que diz respeito ao reconhecimento de marcadores de novos autoanticorpos neurais, quanto à melhora da classificação da doença (SHAH et al., 2021a). Na

REMUNOM
ISSN 2178-6925

Received: 15/11/2025 - **Accepted:** 24/11/2025
Vol: 20.03
DOI: 10.61164/4nzvn072
Pages: 1-26

Itália também foi realizado um estudo que estimou a prevalência em 4 por 100.000 habitantes e incidência de 1 caso por 100.000 pessoas-anos (VOGRIG et al., 2020). É estimado que a cada 300 casos de câncer em um se desenvolva uma SNP (GRAUS, 2021).

É um tema de destacada relevância, dada a crescente incidência, além do importante papel que o clínico desempenha no processo diagnóstico do paciente com a apresentação de uma síndrome paraneoplásica, tendo em vista que uma parcela significativa dos casos tem diagnóstico dessa síndrome antes do tumor em si, tornando o reconhecimento de uma síndrome paraneoplásica algo crítico para a possibilidade de reconhecimento e tratamento oncológico precoce (SHAH et al., 2021a; GRAUS; DALMAU, 2019).

Este trabalho tem como objetivo traçar de forma panorâmica os aspectos clínicos, fisiopatológicos, diagnósticos e terapêuticos das síndromes paraneoplásicas, incorporando os avanços recentes descritos na literatura especializada.

2. Revisão da Literatura

Fisiopatologia

As SNPs resultam de uma resposta imunológica voltada contra o tumor, em que anticorpos produzidos contra antígenos neoplásicos acabam reagindo também com proteínas neurais, levando ao comprometimento do sistema nervoso (ZEKERIDOU; LENNON, 2021). Antes que o tumor esteja clinicamente evidente há um processo inicial de imunoedição que representa a interação dinâmica entre o tumor e o sistema imune e limita a sua proliferação. Esse processo é descrito em três estágios, denominados de fase de eliminação, de equilíbrio e de escape. Na fase de eliminação a resposta inata e adaptativa contra células neoplásicas é responsável por destruí-las. Caso haja células neoplásicas sobreviventes à eliminação, passa-se para a fase de equilíbrio em que o crescimento tumoral é contido por mecanismos imunológicos adaptativos, sem erradicar o tumor. Nessa fase há constante pressão seletiva imunológica sobre as células tumorais geneticamente instáveis, podendo resultar em células que não sejam mais

REMUNOM
ISSN 2178-6925

Received: 15/11/2025 - **Accepted:** 24/11/2025
Vol: 20.03
DOI: 10.61164/4nzvn072
Pages: 1-26

reconhecidas pela imunidade adaptativa, se tornam insensíveis aos mecanismos imunológicos efetores ou induzem estado imunossupressor no ambiente em torno do tumor. Desta forma, entra-se na fase de escape em que o crescimento tumoral é retomado sem mais restrições impostas pelo sistema imunitário. (SCHERIBER et al., 2011).

O paciente pode se apresentar ao oncologista na fase de escape ou ao neurologista em uma fase mais precoce evidenciando uma SNP (ZEKERIDOU, 2024). As síndromes paraneoplásicas são uma evidência de resposta imunitária antitumoral tendo como alvo antígenos normalmente expressos pelo sistema nervoso (antígenos onconeurais). Com a morte de células tumorais por células efetoras inatas são liberados esses antígenos onconeurais, que são capturados por células apresentadoras de antígenos, que os apresentam para células T em linfonodos regionais, que drenam a região do tumor. Assim, células T CD4 + , preparadas pelo complexo principal de histocompatibilidade do tipo II (CPH-II), podem ativar células B antígeno específicas para se diferenciarem em plasmócitos e produzirem autoanticorpos contra esses antígenos onconeurais. A apresentação pelo CPH-I capacita células T CD8 + citotóxicas a encontrar e eliminar células neoplásicas e do sistema nervoso. A exposição prolongada a antígenos neuronais pode estimular respostas imunes adicionais, ampliando o repertório de reconhecimento das células T — fenômeno conhecido como disseminação de epítopos (CHEN; MELLMAN, 2013).

Aspectos clínicos

As síndromes paraneoplásicas podem afetar qualquer parte do sistema nervoso, ocorrem sempre em associação com câncer e possuem patogênese imunomediada em que é apoiada pela presença de anticorpos específicos. Foi desenvolvido um consenso por um grupo de especialistas em 2021 com novos critérios diagnósticos para as SNPs (GRAUS, 2021). As síndromes podem ser divididas entre síndromes de alto risco e síndromes de intermediário risco, sendo esse risco definido com base no risco de haver uma apresentação relacionada a malignidade, conforme a última atualização de critérios diagnósticos para

REMUNOM
ISSN 2178-6925

Received: 15/11/2025 - **Accepted:** 24/11/2025
Vol: 20.03
DOI: 10.61164/4nzvn072
Pages: 1-26

síndromes paraneoplásicas (GRAUS, 2021).

- Síndromes de alto risco

a) Encefalite límbica

A encefalite límbica se apresenta com início de subagudo em rápida progressão em menos de 3 meses com déficits de memória de trabalho, crises epilépticas ou sintomas psiquiátricos com imagem de ressonância magnética evidenciando hipersinal nos lobos temporais mediais bilaterais na sequência fluid attenuated inversion recovery (FLAIR), além do critério de pleocitose no líquor ou EEG com atividade de ondas lentas nos lobos temporais ou traçados epileptiformes (GRAUS, 2016). Avanços foram feitos no diagnóstico dessa doença com a descoberta de anticorpos associados. O anticorpo anti-descarboxilase do ácido glutâmico (anti-GAD) ocorre em uma subpopulação destes pacientes. Dentre esses, os maiores de 50 anos ou com concomitância de apresentação anti-ácido γ-aminobutírico B (anti-GABAB) têm maior risco de possuir associação com câncer, principalmente carcinoma de pequenas células do pulmão ou timoma (ARIÑO, 2015).

b) Encefalomielite

O termo encefalomielite designa um acometimento multifocal do sistema nervoso central e sistema nervoso periférico, como gânglio da raiz dorsal, raízes ou nervos periféricos e essas áreas adicionais do sistema nervoso periférico devem conter a descrição do fenótipo, por exemplo, encefalomielite com neuropatia periférica ou encefalomielite com gangliosite da raiz dorsal (GRAUS, 2004). Possui forte associação com câncer de pulmão de subtipo de pequenas células e os anticorpos ANNA-1 e CRMP5 (GRAUS, 2021).

c) Síndrome de opsoclonus-mioclonus

A síndrome de opsoclonus-mioclonus é classificada por movimentos oculares sacádicos multidirecionais involuntários sem que haja pausas entre as sácades, acompanhada de mioclonias frequentemente envolvendo cabeça, tronco e membros. Frequentemente se associa a adenocarcinoma de mama, câncer de pequenas células do pulmão e teratoma ovariano (HONORAT; MCKEON, 2017). Anticorpos frequentemente associados são ANNA-2, CRMP5, Ma1 e Ma2

REMUNOM
ISSN 2178-6925

Received: 15/11/2025 - **Accepted:** 24/11/2025
Vol: 20.03
DOI: 10.61164/4nzvn072
Pages: 1-26

(HONORAT; MCKEON, 2017).

d) Síndromes cerebelares rapidamente progressivas.

É caracterizada por uma síndrome cerebelar rapidamente progressiva, com alterações da motilidade ocular, disartria e ataxia de tronco e membros, não sendo encontrada atrofia cerebelar importante nas fases iniciais da doença (HONORAT; MCKEON, 2017). A apresentação clínica pode variar desde apresentação unilateral ou início hiperagudo a até mimetizar doenças neurodenegerativas, por apresentar progressão insidiosa (VOGRIG et al., 2019; SIMARD et al., 2020). Desta forma, pode se tratar de um diagnóstico diferencial tanto de síndromes neurovasculares, quanto de síndromes neurodegenerativas (VOGRIG et al., 2019; SIMARD et al., 2020). A apresentação mais comum, no entanto, consiste no desenvolvimento rápido e progressivo de síndrome cerebelar que afeta a autonomia do paciente em até 3 meses (GRAUS, 2021). Anticorpos conhecidos por gerarem essas síndromes são anti-Yo (MCKEON, 2011) e anti-Tr/DNER (BERNAL et al., 2003; DE GRAAFF et al., 2012).

e) Neuronopatia sensitiva

A neuronopatia gera envolvimento dos neurônios sensitivos do gânglio da raiz dorsal, responsável por manifestar déficits sensitivos, que podem ser acompanhados por sintomas motores, caso haja envolvimento de raízes motoras (CAMDESSANCHÉ et al., 2019). A neuronopatia sensitiva possui causas, como doenças inflamatórias sistêmicas, infecciosas ou toxicidade por quimioterápicos baseados em platina, entretanto, a suspeição para origem paraneoplásica deve ser maior, se houver alterações inflamatórias no líquor ou comprometimento motor (CAMDESSANCHÉ et al., 2019). Essa síndrome ocorre no anti-Hu (ANNA1) (GRAUS, 2021). DACH1 (ANNA-3), CV2/CRMP5 e anfifisina são também de apresentações já relatadas. (ZEKERIDOU et al., 2022; YU et al., 2001; DUBEY et al., 2018a).

f) Síndrome Miastênica de Lambert-Eaton

A síndrome miastênica de Lambert-Eaton é caracterizada por disautonomia e fraqueza muscular proximal progressiva dos membros inferiores para os membros superiores, podendo gerar envolvimento ocular ou bulbar. O diagnóstico de

REMUNOM
ISSN 2178-6925

Received: 15/11/2025 - **Accepted:** 24/11/2025
Vol: 20.03
DOI: 10.61164/4nzvn072
Pages: 1-26

Lambert-Eaton pode preceder o diagnóstico oncológico de meses a até 2 anos e é baseado nos aspectos clínicos característicos e confirmado na detecção dos anticorpos antiVGCC e nos achados eletrodiagnósticos típicos (Baixa amplitude de potencial de ação muscular composto, resposta decremental em estimulação repetitiva de baixa frequência e resposta incremental na estimulação repetitiva de alta frequência após breve exercício) (KESNER et al., 2018). Outro anticorpo encontrado nessa doença é o antiSOX1 (KESNER et al., 2018; SABATER et al, 2008).

g) Pseudo-obstrução gastrointestinal

É caracterizada por episódios de dor abdominal, constipação, distensão e vômitos sem evidência de obstrução mecânica (LEE et al., 2001). A doença é causada por disfunção do plexo mioentérico com outros fatores de disfunção autonômica, neuropatia sensitiva ou encefalomielite (PANGANAMAMULA; PARKMAN, 2005). O diagnóstico pode ser confirmado por observação lento esvaziamento gástrico ou manometria de intestino delgado e não requer estudo anátomo-patológico intestinal (GRAUS, 2021). O tipo de anticorpo envolvido pode sugerir a etiologia da doença: há associação com neoplasia se houver anticorpos anti-Hu, enquanto a detecção de anti-acetilcolina sugere etiologia autoimune (GRAUS, 2021; SAITOU et al., 2024; SHI et al., 2025).

A tabela 1 resume cada anticorpo de alto risco, com principais fenótipos e tumores mais associados, conforme os critérios diagnósticos atualizados de 2021 (GRAUS, 2021).

Anticorpo (nome alternativo)	Fenótipo	Frequência de câncer (%)	Tumores mais relacionados
Hu (ANNA-1)	NS, pseudo-obstrução gastrointestinal, EM, e EL.	85	Carcinoma broncogênico, especialmente pequenas células e neuroblastoma

REMUNOM
ISSN 2178-6925

Received: 15/11/2025 - **Accepted:** 24/11/2025
Vol: 20.03
DOI: 10.61164/4nzvn072
Pages: 1-26

CV2/CRMP5	EM e NS	>80	Tumor de pequenas céulas e timoma
SOX1	SMLE com ou sem síndrome cerebelar rapidamente progressiva	>90	Tumor de pequenas células
PCA2	Neuropatia sensorimotora, síndrome cerebelar rapidamente progressiva e EM	80	Broncogênico e mama
Anfifisina	Polineurorradiculopatia, NS, EM e SPR	80	Tumor de pequenas células e mama
Ri (ANNA-2)	Síndromes cerebelares ou de tronco encefálico, SOM	>70	Mama e broncogênico
Yo (PCA-1)	SCRP	>90	Ovário e mama
Ma2 e/ou Ma1	EL, diencefalite e encefalite de tronco encefálico	>75	Testículo e broncogênico do tipo não pequenas céulas
Tr (DNER)	SCRP	90	Linfoma hodgkin
KLHL11	Síndromes cerebelares ou de tronco encefálico	80	Testículo

Abreviações: NS: neuronopatia sensitiva; EM: encefalomielite; EL: encefalite límbica; SMLE: síndrome miastênica de Lambert-Eaton; SPR: síndrome da pessoa rígida; SOM: síndrome do opsoclonus-mioclonus; SCRP: síndrome cerebelar rapidamente progressiva;

- Síndromes de intermediário risco

a) Encefalites

REMUNOM
ISSN 2178-6925

Received: 15/11/2025 - **Accepted:** 24/11/2025
Vol: 20.03
DOI: 10.61164/4nzvn072
Pages: 1-26

As encefalites que não se enquadram na forma límbica são consideradas como de intermediário risco para envolvimento paraneoplásico, caso preencham critérios para possível encefalite autoimune e sejam detectados anticorpos de alto ou intermediário risco (GRAUS, 2021). Uma apresentação de encefalite envolvendo cluster de anticorpos, isto é, mais de um anticorpo associado à doença, aumenta a chance de se tratar de uma doença de etiologia paraneoplásica e, portanto, aumenta a probabilidade de detecção de câncer (HORTA et al. 2014).

A encefalite associada ao anticorpo anti-NMDA costuma iniciar-se com sintomas psiquiátricos marcantes, como alucinações, alterações de comportamento e quadros psicóticos, que podem evoluir para manifestações neurológicas, incluindo crises epilépticas, disautonomia e hipoventilação. Alguns pacientes apresentam quadro semelhante à síndrome neuroléptica maligna, com rigidez muscular, febre e elevação de enzimas musculares (ALZGHOUL et al., 2024; LYNCH et al., 2017). Além de etiologia paraneoplásica para a encefalite anti-NMDA, é possível também a apresentação pós-viral (LYNCH et al., 2017).

Encefalite anti-Hu é observada na maior parte dos casos com uma encefalite límbica em associação a componente de ataxia sensitiva por neuronopatia, ou encefalite de tronco encefálico. Outras possíveis apresentações são síndromes cerebelares, de tronco encefálico, além de disautonomia (SENTIES-MADRID; VEGA-BOADA, 2001). O anticorpo anti-Hu representa um anticorpo de alto risco de envolvimento neoplásico, mais associado com carcinoma broncogênico do tipo pequenas células, sendo que pode haver a síndrome antes da possibilidade de detecção do câncer por meio de métodos complementares. Desta forma, é importante o rastreio aprofundado quando observada esta síndrome associada ao Anti-Hu (LUCCHINETTI et al., 1998; GILIGAN et al., 2025).

A Encefalite anti-AMPAR manifesta-se com alteração do estado mental, amnésia e alteração do nível de consciência, amnésia para memórias de curto prazo, alterações comportamentais e crises epilépticas. Outras manifestações como afasia, insônia, disautonomia e disartria também já foram observadas (LI et al., 2025; ZHANG et al., 2021). O tumor que mais se relaciona a esse tipo de tumor é o timoma, seguido de carcinoma broncogênico, câncer de mama e ovário (LIN et

REMUNOM
ISSN 2178-6925

Received: 15/11/2025 - **Accepted:** 24/11/2025
Vol: 20.03
DOI: 10.61164/4nzvn072
Pages: 1-26

al., 2023).

Encefalite anti-Ma1 e anti-Ma2 é uma encefalite em que se cursa com distúrbios do sono, como narcolepsia com cataplexia e níveis baixos de hipocretina no líquor, podendo se associar a crises epilépticas e alterações psiquiátricas. Pode haver também apresentação com sintomas de encefalite de tronco encefálico, com paralisia do olhar vertical para cima e alguns casos com paralisia do olhar horizontal (DALMAU et al., 2004). Tumores testiculares são responsáveis por parte significativa dos casos destes pacientes, portanto, a investigação com USG testicular para pacientes com essa apresentação clínica é de grande valia (DALMAU et al., 2004). A neuroimagem em fases iniciais de apresentação da doença pode evidenciar hiperintensidades nas sequências T2/FLAIR do núcleo supraóptico do hipotálamo, corpo mamilar e tuber cinéreo (KUNCHOK et al., 2022). Pode haver também envolvimento de lobos temporais mediais uni ou bilateralmente (DALMAU et al., 2004).

A Encefalite anti-LGI1 é outra encefalite autoimune em que há sintomas relativos ao sono, com transtorno comportamental do sono REM, insônia e parassonias, além de devaneios. Outros fatores são perturbação da memória, alterações comportamentais, como apatia, desinibição e comportamento compulsivo. Crises epilépticas também são frequentes, sendo as crises do tipo distônica faciobraquial específicas para o anticorpo LGI1, embora não ocorram em todos os pacientes (SONDEREN et al., 2016a; IRANI et al. 2011). Tumores relacionados podem ser o timoma, carcinoma broncogênico e câncer de mama. Esse tipo de apresentação de encefalite em particular teve maior benefício terapêutico quando aplicada a corticoterapia sozinha quando comparada a imunoglobulina apenas (RODRIGUEZ et al. 2022).

A síndrome de Morvan é um tipo de encefalite associada aos anticorpos contra as proteínas CASPR2 e LGI1. A apresentação clínica é bem caracterizada pelo envolvimento de cada anticorpo, sendo a hiperexcitabilidade do sistema nervoso periférico, sintomas cognitivos, e insônia (agrypnia excitata) (LIN et al. 2020) associada aos anti-CASPR2 enquanto os sintomas de encefalite límbica, hiponatremia, transtorno comportamental do sono REM e crises distônicas

REMUNOM
ISSN 2178-6925

Received: 15/11/2025 - **Accepted:** 24/11/2025
Vol: 20.03
DOI: 10.61164/4nzvn072
Pages: 1-26

faciobraquiais são atribuíveis ao anti-LGI1 (IRANI et al., 2010; SONDEREN et al, 2016b; WANG et al. 2017). O anticorpo CASPR2 deve somente ser considerado como de intermediário risco quando associado à síndrome de Morvan, se estiver associado a outras apresentações será classificado como de baixo risco (GRAUS, 2021). Possui forte associação com tumores do timo e em alguns casos foi observada a apresentação simultânea de miastenia gravis (SONDEREN et al, 2016b).

A encefalite anti-GAD65 é marcada pelo início subagudo de crises epilépticas, amnésia anterógrada, confusão mental e alterações comportamentais. Raros são os casos em que foram reportados evolução das crises para status epilepticus (DADE et al., 2020). A longo prazo, quase todos os pacientes apresentam comprometimento cognitivo com prejuízo de memória e de funções do lobo frontal (memória de trabalho, atenção ou funções executivas) (JOUBERT et al., 2020). Há casos relatados de sobreposição de apresentação clínica de encefalite anti-GAD65 com ataxia cerebelar e síndrome da pessoa rígida, porém não é bem estabelecido se há aumento de risco para envolvimento neoplásico mediante essa apresentação clínica (DADE et al., 2020). As alterações imaginológicas nesse tipo de encefalite tendem a ser discretas: foi encontrado que, independente do fenótipo de apresentação da síndrome anti-GAD65, há anormalidades na espessura cortical de diversas regiões do cérebro, como córtex entorrinal, polo temporal e lobos frontais (DADE et al., 2021). A encefalite anti-GFAP com frequência apresenta uma fase prodrômica representada por sintomas sistêmicos e sintomas que lembram um resfriado comum. Na fase com sintomas neurológicos pode ocorrer encefalopatia, crises epilépticas farmacorresistentes, sintomas psiquiátricos, tremor e sintomas meníngeos com cefaleia em até dois terços dos casos (FANG et al. 2016; KUNCHOCK et al., 2019). Aproximadamente um quarto dos pacientes com encefalite anti-GFAP terão apresentação com neoplasia coexistente, sendo a mais comum o teratoma ovariano, há outros tumores também associados como os adenocarcinomas (mama, pulmão, ovário, endométrio, esôfago e rim), carcinoma espinocelular de cabeça e pescoço, timoma, adenoma pleomórfico de parótida, gliomas, mieloma múltiplo, neoplasia de pequenas células do pulmão e tumor

REMUNOM
ISSN 2178-6925

Received: 15/11/2025 - **Accepted:** 24/11/2025
Vol: 20.03
DOI: 10.61164/4nzvn072
Pages: 1-26

carcinoide (KUNCHOCK et al., 2019; FLANAGAN et al., 2017; DUBEY et al., 2018b; IORIO et al., 2017). A neuroimagem em metade dos pacientes apresenta um padrão de realce radial perivascular na substância branca cerebral. Trata-se de uma encefalite cortico-responsiva, no entanto pode haver necessidade de retratamento, pelo risco de recaídas (KUNCHOCK et al., 2019).

b) Síndrome da pessoa rígida

A síndrome da pessoa rígida é caracterizada por rigidez proximal de membros inferiores, seguida de espasmos e rigidez de tronco e então de membros superiores proximais, com evolução de meses a anos. Os pacientes apresentam um padrão de marcha de caminhar descrito como se estivesse congelado, sendo descrita a comparação em trabalhos a um homem de lata (BOSE; JACOB, 2025). Os critérios diagnósticos foram revisados em 2001 e se baseiam nestes elementos: 1 - rigidez de músculos axiais; 2 - espasmos dolorosos causados por estímulos táteis, auditivos ou ansiedade; 3 - evidência eletromiográfica de atividade motora contínua de músculos agonistas e antagonistas; 4 - Elevação de anti-GAD sérico superior a 10.000 UI/ml ou evidência de anti-GAD em líquor presente; 5 - Ausência de outros achados neurológicos que sugiram diagnósticos alternativos, sendo os transtornos neurológicos funcionais um grupo de diagnósticos alternativos importante. Os sintomas tendem a melhorar com o uso de diazepam (BOSE; JACOB, 2025; DALAKAS, 2022). O anticorpo mais característico desta síndrome é, de fato, o anti-GAD65, podendo ainda também haver relação com anti-GlyR, anti-gefirina e anti-anfifisina, sendo este último o mais associado à etiologia paraneoplásica. Tumores normalmente relacionados à síndrome da pessoa rígida são mama, timo, cólon e pulmão (subtipo pequenas células) (BOSE; JACOB, 2025; DALAKAS, 2022; BUTLER et al., 2000).

c) Transtornos do movimento hipercinéticos

Até o momento neste trabalho foram descritos alguns transtornos do movimento, como ataxias e síndrome do opsoclonus-mioclonus, também denominada síndrome do opsoclonus-mioclonus-ataxia, representados ambas como como

REMUNOM
ISSN 2178-6925

Received: 15/11/2025 - **Accepted:** 24/11/2025
Vol: 20.03
DOI: 10.61164/4nzvn072
Pages: 1-26

fenótipos de alto risco para envolvimento neoplásico. A síndrome da pessoa rígida é também classificada como um transtorno do movimento, mas por ser de diferente fenomenologia foi descrita em tópico anterior. Neste tópico descreveremos fenótipos definidos como de intermediário risco.

Coreia

É caracterizada pela presença de múltiplos movimentos involuntários, irregulares, aleatórios e despropositados. Há alguns anticorpos já relatados relacionados a coreia de etiologia paraneoplásica, como o CRMP5-IgG, anti-Hu, ANNA-2(anti-Ri), GAD65, PDE10A, LGI1, CASPR2, anfifisina-IgG (TREMONG-LUKATS et al., 2002; VERNINO et al., 2002; KYLE et al., 2022; O'TOOLE et al., 2013). Fatores que dizem a favor de se tratar de etiologia paraneoplásica são idade avançada, sexo masculino, perda de peso e presença de neuropatia periférica quando foi estabelecida a comparação com coreia de etiologia autoimune idiopática (O'TOOLE et al., 2013).

Pseudoatetose

Caracterizada por movimentos involuntários e irregulares e lentos com pequena amplitude em membros distais (dedos e mãos e pés), que ocorrem pela perda da artrestesia em pacientes com neuronopatia sensitiva ou gangliopatia sensitiva (SANCHO SALDAÑA et al., 2021). Em uma série de casos, a pseudoatetose foi associada a um prognóstico na escala modificada de Rankin maior ou igual a 4 pontos (SANCHO SALDAÑA et al., 2021).

Distonia

A apresentação de distonia nas síndromes paraneoplásicas é observada como distonia de fechamento de mandíbula, podendo ser acompanhada por outros sintomas, como nistagmo, ataxia e laringoespasmos e paralisia do olhar horizontal conjugado (PITTOCK et al., 2010). O anti-ANNA2 ficou bem estabelecido como causa para esse tipo de apresentação, sendo outras formas de apresentação também já relatadas como atribuídas à encefalite KLHL11 e anti-ANNA1 (PITTOCK et al., 2010, CONWAY et al. 2024, DUBEY et al., 2024).

d) Mielopatia

REMUNOM
ISSN 2178-6925

Received: 15/11/2025 - **Accepted:** 24/11/2025
Vol: 20.03
DOI: 10.61164/4nzvn072
Pages: 1-26

Mielopatias paraneoplásicas são definidas pelo acometimento paraneoplásico da medula espinhal, que podem acontecer de forma isolada ou com a lesão concomitante de outras estruturas do sistema nervoso (SHAH et al., 2021b; FLANAGAN et al., 2011; LI et al., 2022). O quadro clínico é mostrado por início subagudo de simetria dos achados, longitudinalmente extensa, com incapacidade desenvolvendo rapidamente e com importante limitação, sendo que a minoria dos pacientes tem melhora com o tratamento (SHAH et al., 2021b; FLANAGAN et al., 2011). A neuroimagem pode evidenciar padrão encontrado em outras mielopatias, como o de olho de serpente, reportado também em mielopatia isquêmica (FLANAGAN et al., 2011). Por um lado o achado mais comum quando presente é hipersinal em T2 em substância cinzenta, simétrico e longitudinalmente extenso, por outro lado, grande quantidade de pacientes pode apresentar exame normal (FLANAGAN et al., 2011). As neoplasias mais associadas são a de mama e pulmão do subtipo pequenas células (FLANAGAN et al., 2011). Os anticorpos associados são CRMP5, anfifisina, PCA-1 e ANNA-1 (FLANAGAN et al., 2011). A presença de anticorpos não é obrigatória e a possibilidade de etiologia paraneoplásica ainda deve ser suspeitada quando a imagem for sugestiva e não houver alternativa diagnóstica (GRAUS, 2021).

e) Polirradiculoneuropatia

As polineurorradiculopatias paraneoplásicas tipicamente possuem padrão axonal e frequentemente se apresentam com envolvimento do sistema nervoso central concomitante. Há variedade no padrão de dor, disautonomia e distribuição, podendo haver associação com perda de peso quando associada a mielopatia (SHAH et al., 2021b). Os anticorpos encontrados comumente são CRMP5, anfifisina e PCA-2. Em pacientes com câncer em que ocorre desenvolvimento de síndrome de Guillain-Barré e ou polineurorradiculopatia inflamatória desmielinizante crônica não deve ser considerada como paraneoplásica a não ser que seja detectada a presença de um anticorpo de alto risco (GRAUS, 2021).

As tabelas 2 e 3 resumem cada anticorpo de intermediário risco (30-70% de associação com câncer) e baixo risco (associação com câncer inferior a 30%), com

REMUNOM
ISSN 2178-6925

Received: 15/11/2025 - **Accepted:** 24/11/2025
Vol: 20.03
DOI: 10.61164/4nzvn072
Pages: 1-26

principais fenótipos e tumores mais associados, conforme os critérios diagnósticos atualizados de 2021.

Tabela 2 - Anticorpos de intermediário risco

Anticorpo	Fenótipo	Frequência de câncer	Tumores mais relacionados
AMPAR	EL	>50	Tumor de pequenas céulas e timoma maligno
GABABR	EL	>50	Tumor de pequenas células
mGluR5	Encefalite	50	Linfoma de Hodgkin
P/Q VGCC	SMLE, síndrome cerebelar rapidamente progressiva	50 para SMLE, 90 para síndrome cerebelar rapidamente progressiva	Tumor de pequenas células
NMDAR	Encefalite anti-NMDA	38	Teratomas ovarianos ou extraovarianos
CASPR2	Síndrome de Morvan	50	Timoma maligno

Abreviações: EL: encefalite límbica; SMLE: síndrome miastênica de Lambert-Eaton

Tabela 3 - Anticorpos de baixo risco

Anticorpo	Fenótipo	Frequência de câncer (%)	Tumores mais relacionados
mGluR1	Ataxia cerebelar	30	Hematológicos
GABAAR	Encefalite	<30	Timoma maligno

REMUNOM
ISSN 2178-6925

Received: 15/11/2025 - **Accepted:** 24/11/2025
Vol: 20.03
DOI: 10.61164/4nzvn072
Pages: 1-26

CASPR2	EL, síndrome de Isaac, Síndrome de Morvan	<30	Timoma maligno
GFAP	Meningoencefalite	≈20	Teratomas ovarianos e adenocarcinomas
GAD65	EL, SPR, ataxia cerebelar	<15	Tumor de pequenas células, tumores neuroendócrinos e timoma maligno
LGI1	EL	<10	Timoma maligno e tumores neuroendócrinos
DPPX	Encefalite com hiperexcitabilidade do SNC e EPRM	<10	Neoplasias de céulas B
GlyR	EL e EPRM	<10	Timoma maligno e linfoma de Hodgkin
AQP4	NMOSD	<5	Adenocarcinomas
MOG	Doença associada ao anticorpo MOG	5 relatos de caso	Teratoma ovariano

Abreviações: EL: encefalite límbica; SPR: síndrome da pessoa rígida; EPRM: encefalomielite progressiva com rigidez e mioclonias.

Critérios diagnósticos

Considerando que a variedade de diagnósticos diferenciais das SNPs é ampla, como as de etiologia inflamatória, infecciosa, autoimune, neurodegenerativa e tóxico-metabólicas, é requerida a exclusão de causas alternativas do quadro clínico suspeito, sendo que muitas dessas causas são tratáveis e reversíveis, portanto, é de grande importância investigar e excluir também essas possíveis etiologias (GRAUS, 2021). Após esta etapa há três níveis de certeza estratificadas como possível, provável e SNP definida, que são baseados no PNS-Care Score,

REMUNOM
ISSN 2178-6925

Received: 15/11/2025 - **Accepted:** 24/11/2025
Vol: 20.03
DOI: 10.61164/4nzvn072
Pages: 1-26

evidenciado na tabela 3. A atualização dos critérios diagnósticos trouxe avanços para o diagnóstico das SNPs. Uma importante contribuição foi a instituição do sistema de pontuação PNS- Care Score, em que se leva em consideração o aspecto clínico do paciente, o risco de associação do anticorpo encontrado e a história conhecida de câncer ou tempo de acompanhamento clínico, resultando nas possibilidades de nível diagnóstico definitivo, provável, possível e não associado à SNP (GRAUS, 2021). A tabela 3 evidencia o sistema de pontuação do PNS-Care Score.

Tabela 3 - O PNS- Care Score 5

Fenótipo clínico	Pontuação
Alto risco	3
Moderado risco	2
Baixo risco	0
Nível laboratorial	
Anticorpo de alto risco	3
Anticorpo de intermediário risco	2
Anticorpo de baixo risco	0
Câncer	
Encontrado com fenótipo consistente e anticorpo ou não consistente, mas com presença do antígeno demonstrada	4
Não encontrado (ou não consistente), mas com seguimento menor que dois anos	1
Não encontrado e com seguimento maior que dois anos	0
Nível de diagnóstico	Pontuação requerida
Definitivo	≥ 8
Provável	6-7

REMUNOM
ISSN 2178-6925

Received: 15/11/2025 - **Accepted:** 24/11/2025
Vol: 20.03
DOI: 10.61164/4nzvn072
Pages: 1-26

Possível	4-5
Não síndrome paraneoplásica	≤ 3

O papel dos anticorpos e armadilhas no processo diagnóstico

Várias síndromes paraneoplásicas estão associadas a anticorpos contra os neurônios, sendo tamanha a diversidade que um único anticorpo não está atrelado a somente uma possível apresentação clínica ou um único tipo de tumor (LI et al., 2022). Devido à presença de resultados falsos-positivos, deve ser feita de forma cautelosa a interpretação dos testes de anticorpos na investigação de SNPs. Desta forma, se um anticorpo se faz presente no exame, para o diagnóstico de uma SNP este anticorpo deve corresponder à apresentação clínica do paciente. Eric Lancaster resumiu as armadilhas comuns na testagem de anticorpos (LANCASTER, 2017): 1 – Falha em estimar risco de tumor pela dosagem dos autoanticorpos. Este risco existe mesmo na ausência de síndrome neurológica paraneoplásica. 2 – Limitar o teste somente ao soro quando há indicação de estudo do líquor. A sensibilidade do anticorpo anti-NMDA no líquor é o padrão-ouro para detecção, enquanto o exame sérico possui baixa sensibilidade. 3 – Associar prontamente o anticorpo detectado ao quadro clínico. As SNPs devem ter seu diagnóstico baseado na correlação entre achados clínicos, laboratoriais, imaginológicos e imunológicos. A presença de anticorpos sem compatibilidade com os demais aspectos do paciente deve fazer reconsiderar o diagnóstico em uma direção algumas vezes distinta da que o anticorpo aponta. 4 – Basear o tratamento na titulação do anticorpo e não na evolução clínica. Alguns anticorpos podem permanecer detectáveis mesmo após o controle sobre os sintomas, então o tratamento deve ser baseado na melhora dos sintomas, considerando que ter como base o nível de anticorpos pode levar a um excesso de tratamento sem benefício clínico. Por exemplo, é comum haver autoanticorpos, como contra receptores de acetilcolina na miastenia gravis ou do receptor de NMDA na encefalite autoimune, sendo persistentes após adequado tratamento e bom resultado terapêutico. 5 – Desconsiderar a possibilidade de múltiplos mecanismos autoimunes. Alguns pacientes estão predispostos à autoimunidade, podendo coexistir com outras

REMUNOM
ISSN 2178-6925

Received: 15/11/2025 - **Accepted:** 24/11/2025
Vol: 20.03
DOI: 10.61164/4nzvn072
Pages: 1-26

doenças imunomediadas ou autoanticorpos.

Os inibidores de checkpoint e as SNPs

Os inibidores de checkpoint representaram um avanço na terapia de neoplasias malignas, contudo a sua introdução na prática clínica trouxe desafios, como aqueles evidenciados pelos efeitos adversos mediados pelo sistema imune. Essa nova classe medicamentosa tem como base a inibição do sistema de imunotolerância, de forma a favorecer a resposta antitumoral, sendo seus principais alvos o CTLA-4, o PD-1 e o PD-L1 (FARINA et al., 2024). Pode ocorrer a reativação de sintomas das SNPs em indivíduos previamente acometidos. Em uma fração dos pacientes submetidos a esse tratamento, pode haver o desenvolvimento de síndromes neurológicas semelhantes às SNPs, ou a exacerbação de déficits em pacientes com síndrome paraneoplásica prévia durante a terapia com inibidores de checkpoint (GUIDON et al., 2021; LINNOILA; PITTOCK, 2016; TOBIN; PITTOCK, 2017). A suspeição de efeito adverso relacionado aos inibidores de checkpoint deve, em primeiro lugar, ser levantada em caso de qualquer sintoma neurológico novo. Também deve ser considerada se houver piora clínica temporalmente relacionada à infusão do medicamento. Dessa forma, a manifestação clínica pode ocorrer de 3 a 4 meses após a última aplicação do medicamento ou até 12 meses após, sendo as apresentações entre 6 e 12 meses consideradas como menos comuns (GUIDON et al., 2017). Em segundo lugar, outro fator importante no diagnóstico além da relação temporal é a exclusão de causas alternativas, como a progressão da doença oncológica, efeitos adversos de outras terapias ou complicações neurológicas de outra etiologia, como infecciosas e vasculares (GUIDON et al., 2017). Em terceiro lugar, a ocorrência simultânea de outras síndromes não neurológicas aumenta a probabilidade de efeito adverso sobre o sistema nervoso, de modo que também existam padrões associados à sobreposição de reações adversas, como a miopatia sobreposta com miocardite e a meningite sobreposta com encefalite (GUIDON et al., 2017). Em quarto lugar, a melhora com corticoterapia ou com a suspensão do regime de tratamento é esperada em pacientes com reação adversa aos inibidores de checkpoint, porém a ausência de melhora nessas condições não exclui essa

REMUNOM
ISSN 2178-6925

Received: 15/11/2025 - **Accepted:** 24/11/2025
Vol: 20.03
DOI: 10.61164/4nzvn072
Pages: 1-26

possibilidade (GUIDON et al., 2017). Diante de efeitos adversos neurológicos dos inibidores de checkpoint, surge a questão de se a melhor conduta é a do reinício do tratamento. A diretriz da sociedade de imunoterapia do câncer estabelece que a conduta deve ser conforme a graduação do evento adverso, então pacientes de grau 1, pouco frequente no contexto de eventos adversos neurológicos, devem manter a terapia inibidora de checkpoint associada a acompanhamento do efeito; os com efeitos grau 2 podem ser retratados caso seus sintomas sejam controlados por doses iguais ou inferiores a prednisona 10mg diária; aqueles com efeitos grau 3 ou 4 devem ter seu caso considerado individualmente o risco e benefício do tratamento (TOBIN; PITTOCK, 2017).

Tratamento e prognóstico

A base do manejo das SNPs envolve o tratamento da doença de base e a imunoterapia para o controle da síndrome, além do controle dos sintomas causados pela doença. Dentre os sintomas causados pelas SNPs, as crises epilépticas merecem atenção particular. Mesmo com frequência sendo uma doença resistente a drogas antiepilépticas, esses medicamentos ainda têm importante papel no manejo do paciente. Levetiracetam é um fármaco frequentemente empregado pelo seu perfil de pouca interação medicamentosa e poucos efeitos adversos, sendo os mais proeminentes os de natureza psiquiátrica e pode ter utilidade limitada naqueles com sintomas psiquiátricos causados pela síndrome neurológica paraneoplásica (ABOU-KHALIL, 2016). Um estudo prospectivo em pacientes com epilepsia autoimune evidenciou que as taxas de pacientes livres de crises foi maior com pacientes em uso de bloqueadores dos canais de cálcio do que com aqueles em uso de levetiracetam, a explicação para este achado não está totalmente esclarecida, mas pode estar relacionada à redução dos níveis de citocinas inflamatórias causada por essa classe (FEYSSA et al., 2017). Entre os escores preditivos úteis para diagnóstico e tratamento destacam-se o APE e o RITE. O primeiro busca predizer a presença de anticorpos em casos de epilepsia de início recente, enquanto o segundo avalia fatores de boa resposta à imunoterapia em pacientes com epilepsia autoimune (DUBEY, 2017). A imunoterapia e o tratamento da neoplasia têm parte central no manejo das SNPs.

REMUNOM
ISSN 2178-6925

Received: 15/11/2025 - **Accepted:** 24/11/2025
Vol: 20.03
DOI: 10.61164/4nzvn072
Pages: 1-26

A maior parte das evidências é baseada em opinião de especialistas ou série de casos, não havendo diretriz atualizada com recomendações de nível A, B ou C (VEDELER et al., 2006). Abordagens frequentemente usadas como primeira linha são corticosteroides, imunoglobulina intravenosa e plasmaférese, em alguns casos podendo haver associação com azatioprina, ciclofosfamida ou rituximabe como segunda linha (VEDELER et al., 2006; GRATIVVOL et al., 2018). A resposta à imunoterapia pode variar conforme a quantidade de anticorpos envolvidos. Wang et. al evidenciou pior resposta no grupo que possuía dois anticorpos presentes quando comparado ao grupo de somente um anticorpo detectado associado à doença (WANG et al., 2025). Esse achado ainda requer validação, tendo em vista os vieses que comprometem a confiabilidade da evidência. A coordenação de equipe multidisciplinar é fundamental. Os pacientes com SNPs frequentemente apresentam limitações motoras importantes, o que tem importante peso na tomada de decisão do tratamento quando consideradas as escalas de avaliação funcional do paciente oncológico. Desta forma, pacientes com limitações impostas pela doença neurológica, mas não pelo câncer em si quando avaliados sob uma visão rígida baseada nas escalas podem deixar de receber tratamento que teria potencial benefício. Assim, a interação entre a equipe de Neurologia e Oncologia é fundamental na adequada avaliação e abordagem do paciente, além disso, a equipe multidisciplinar nos cuidados e reabilitação do paciente podem gerar importante benefício no cuidado.

Referências

ABOU-KHALIL, B. W. Antiepileptic drugs. Continuum (Minneap Minn) 22: 132–156 [em linha]. 2016.

ALZGHOUL, Hamza et al. Paraneoplastic NMDA encephalitis, a case report and an extensive review of available literature. Radiology Case Reports, v. 19, n. 4, p. 1371-1385, 2024.

ARIÑO, Helena et al. Paraneoplastic neurological syndromes and glutamic acid decarboxylase antibodies. JAMA neurology, v. 72, n. 8, p. 874-881, 2015.

BERNAL, F. et al. Anti-Tr antibodies as markers of paraneoplastic cerebellar degeneration and Hodgkin's disease. Neurology, v. 60, n. 2, p. 230-234, 2003.

BOSE, Smriti; JACOB, Saiju. Stiff-person syndrome. Practical Neurology, v. 25, n. 1, p. 6-17, 2025.

BUTLER, Margaret Husta et al. Autoimmunity to gephyrin in Stiff-Man syndrome. Neuron, v. 26, n. 2, p. 307-312, 2000.

REMUNOM
ISSN 2178-6925

Received: 15/11/2025 - **Accepted:** 24/11/2025
Vol: 20.03
DOI: 10.61164/4nzvn072
Pages: 1-26

CAMDESSANCHÉ, Jean-Philippe et al. The pattern and diagnostic criteria of sensory neuronopathy: a case–control study. Brain, v. 132, n. 7, p. 1723-1733, 2009.

CHEN, Daniel S.; MELLMAN, Ira. Oncology meets immunology: the cancer-immunity cycle. immunity, v. 39, n. 1, p. 1-10, 2013.

CONWAY, Joseph et al. Anti-neuronal Autoantibody Type 1 (Anti-Hu) Paraneoplastic Neurologic Syndrome Causing Jaw Dystonia. RRNMF Neuromuscular Journal, v. 5, n. 2, 2024.

DADE, Maëlle et al. Neurological syndromes associated with anti-GAD antibodies. International journal of molecular sciences, v. 21, n. 10, p. 3701, 2020.

DADE, Maëlle et al. Quantitative brain imaging analysis of neurological syndromes associated with anti-GAD antibodies. NeuroImage: Clinical, v. 32, p. 102826, 2021.

DALAKAS, Marinos C. Stiff-person syndrome and GAD antibody-spectrum disorders: GABAergic neuronal excitability, immunopathogenesis and update on antibody therapies. Neurotherapeutics, v. 19, n. 3, p. 832-847, 2022.

DALMAU, Josep et al. Clinical analysis of anti-Ma2-associated encephalitis. Brain, v. 127, n. 8, p. 1831-1844, 2004.

DE GRAAFF, Esther et al. Identification of delta/notch- like epidermal growth factor- related receptor as the Tr antigen in paraneoplastic cerebellar degeneration. Annals of neurology, v. 71, n. 6, p. 815-824, 2012.

DUBEY, Divyanshu et al. Autoimmune CRMP5 neuropathy phenotype and outcome defined from 105 cases. Neurology, v. 90, n. 2, p. e103-e110, 2018a.

DUBEY, Divyanshu et al. Autoimmune GFAP astrocytopathy: prospective evaluation of 90 patients in 1 year. Journal of neuroimmunology, v. 321, p. 157-163, 2018b.

DUBEY, Divyanshu et al. Expanded clinical phenotype, oncological associations, and immunopathologic insights of paraneoplastic Kelch-like protein-11 encephalitis. JAMA neurology, v. 77, n. 11, p. 1420-1429, 2020.

DUBEY, Divyanshu et al. Predictive models in the diagnosis and treatment of autoimmune epilepsy. Epilepsia, v. 58, n. 7, p. 1181-1189, 2017.

FANG, Boyan et al. Autoimmune glial fibrillary acidic protein astrocytopathy: a novel meningoencephalomyelitis. JAMA neurology, v. 73, n. 11, p. 1297-1307, 2016.

FARINA, Antonio et al. Neurological adverse events of immune checkpoint inhibitors and the development of paraneoplastic neurological syndromes. The Lancet Neurology, v. 23, n. 1, p. 81-94, 2024.

FEYISSA, Anteneh M.; LÓPEZ CHIRIBOGA, A. Sebastian; BRITTON, Jeffrey W. Antiepileptic drug therapy in patients with autoimmune epilepsy. Neurology: Neuroimmunology & Neuroinflammation, v. 4, n. 4, p. e353, 2017.

FLANAGAN, Eoin P. et al. Glial fibrillary acidic protein immunoglobulin G as biomarker of autoimmune astrocytopathy: analysis of 102 patients. Annals of neurology, v. 81, n. 2, p. 298-309, 2017.

FLANAGAN, E. P. et al. Paraneoplastic isolated myelopathy: clinical course and neuroimaging clues. Neurology, v. 76, n. 24, p. 2089-2095, 2011.

GILLIGAN, Michael et al. Autoimmune brainstem encephalitis: Clinical associations, outcomes, and proposed diagnostic criteria. Annals of Clinical and Translational Neurology, v. 12, n. 1, p. 213-225, 2025.

REMUNOM
ISSN 2178-6925

Received: 15/11/2025 - **Accepted:** 24/11/2025
Vol: 20.03
DOI: 10.61164/4nzvn072
Pages: 1-26

GRAUS, F. Anti-Hu-associated paraneoplastic encephalomyelitis: analysis of 200 patients. Brain, v. 127, p. 701-712, 2004a.

GRAUS, Francesc; DALMAU, Josep. Paraneoplastic neurological syndromes in the era of immune-checkpoint inhibitors. Nature Reviews Clinical Oncology, v. 16, n. 9, p. 535-548, 2019.

GRAUS, Francesc et al. Recommended diagnostic criteria for paraneoplastic neurological syndromes. Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry, v. 75, n. 8, p. 1135-1140, 2004b.

GRAUS, Francesc et al. A clinical approach to diagnosis of autoimmune encephalitis. The lancet neurology, v. 15, n. 4, p. 391-404, 2016.

GRAUS, Francesc et al. Updated diagnostic criteria for paraneoplastic neurologic syndromes. Neurology: Neuroimmunology & Neuroinflammation, v. 8, n. 4, p. e1014, 2021.

GRATIVVOL, Ronnyson Susano et al. Updates in the diagnosis and treatment of paraneoplastic neurologic syndromes. Current oncology reports, v. 20, n. 11, p. 92, 2018.

GUIDON, Amanda C. et al. Consensus disease definitions for neurologic immune-related adverse events of immune checkpoint inhibitors. Journal for immunotherapy of cancer, v. 9, n. 7, p. e002890, 2021.

HONORAT, Josephe Archie; MCKEON, Andrew. Autoimmune movement disorders: a clinical and laboratory approach. Current neurology and neuroscience reports, v. 17, n. 1, p. 4, 2017.

HORTA, Erika S. et al. Neural autoantibody clusters aid diagnosis of cancer. Clinical Cancer Research, v. 20, n. 14, p. 3862-3869, 2014.

IORIO, Raffaele et al. Clinical and immunological characteristics of the spectrum of GFAP autoimmunity: a case series of 22 patients. Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry, v. 89, n. 2, p. 138-146, 2018.

IRANI, Sarosh R. et al. Antibodies to Kv1 potassium channel-complex proteins leucine-rich, glioma inactivated 1 protein and contactin-associated protein-2 in limbic encephalitis, Morvan's syndrome and acquired neuromyotonia. Brain, v. 133, n. 9, p. 2734-2748, 2010.

IRANI, Sarosh R. et al. Faciobrachial dystonic seizures precede Lgi1 antibody limbic encephalitis. Annals of neurology, v. 69, n. 5, p. 892-900, 2011.

JOUBERT, Bastien et al. Long-term outcomes in temporal lobe epilepsy with glutamate decarboxylase antibodies. Journal of Neurology, v. 267, n. 7, p. 2083-2089, 2020.

KESNER, Vita G. et al. Lambert-Eaton myasthenic syndrome. Neurologic clinics, v. 36, n. 2, p. 379, 2018.

KUNCHOK, Amy C. et al. MRI features of anti-Ma1/Ma2 paraneoplastic neurologic syndrome. Neurology, v. 99, n. 20, p. 900-902, 2022.

KUNCHOK, Amy; ZEKERIDOU, Anastasia; MCKEON, Andrew. Autoimmune glial fibrillary acidic protein astrocytopathy. Current opinion in neurology, v. 32, n. 3, p. 452-458, 2019.

KYLE, Kevin et al. Autoimmune and paraneoplastic chorea: a review of the literature. Frontiers in Neurology, v. 13, p. 829076, 2022.

LANCASTER, Eric. Paraneoplastic disorders. CONTINUUM: Lifelong Learning in Neurology, v. 23, n. 6, p. 1653-1679, 2017.

LEE, Hyo-Rang et al. Paraneoplastic gastrointestinal motor dysfunction: clinical and laboratory characteristics. Official journal of the American College of Gastroenterology| ACG, v. 96, n. 2, p. 373-379, 2001.

LI, Lin; GUO, Yanjun; WANG, Jiawei. Detection of paraneoplastic antibodies and their significance in

REMUNOM
ISSN 2178-6925

Received: 15/11/2025 - **Accepted:** 24/11/2025
Vol: 20.03
DOI: 10.61164/4nzvn072
Pages: 1-26

paraneoplastic neurologic syndromes: a narrative review. Annals of Translational Medicine, v. 11, n. 7, p. 283, 2022.

LI, Shuang et al. A case report of anti-AMPAR encephalitis with involuntary limb shaking and aphasia. Medicine, v. 104, n. 14, p. e42036, 2025.

LIN, Jingfang; WANG, Jierui; LI, Jinmei. Patient characteristics and outcome in patients with anti-alpha-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid receptor (AMPAR) encephalitis. Neurological Sciences, v. 44, n. 9, p. 3253-3259, 2023.

LIN, Nan et al. Sleep disorders in leucine-rich glioma-inactivated protein 1 and contactin protein-like 2 antibody-associated diseases. Frontiers in Neurology, v. 11, p. 696, 2020.

LINNOILA, Jenny; PITTOCK, Sean J. Autoantibody-associated central nervous system neurologic disorders. In: Seminars in neurology. Thieme Medical Publishers, 2016. p. 382-396.

LUCCHINETTI, Claudia F.; KIMMEL, David W.; LENNON, Vanda A. Paraneoplastic and oncologic profiles of patients seropositive for type 1 antineuronal nuclear autoantibodies. Neurology, v. 50, n. 3, p. 652-657, 1998.

LYNCH, David R. et al. Anti-NMDA receptor encephalitis: clinical features and basic mechanisms. Advances in Pharmacology, v. 82, p. 235-260, 2018.

MCKEON, Andrew et al. Purkinje cell cytoplasmic autoantibody type 1 accompaniments: the cerebellum and beyond. Archives of neurology, v. 68, n. 10, p. 1282-1289, 2011.

O'TOOLE, Orna et al. Autoimmune chorea in adults. Neurology, v. 80, n. 12, p. 1133-1144, 2013.

PANGANAMAMULA, Kashyap V.; PARKMAN, Henry P. Chronic intestinal pseudo-obstruction. Current Treatment Options in Gastroenterology, v. 8, n. 1, p. 3-11, 2005.

PITTOCK, Sean J. et al. Paraneoplastic jaw dystonia and laryngospasm with antineuronal nuclear autoantibody type 2 (anti-Ri). Archives of neurology, v. 67, n. 9, p. 1109-1115, 2010.

RODRIGUEZ, Andrew et al. LGI1 antibody encephalitis: acute treatment comparisons and outcome. Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry, v. 93, n. 3, p. 309-315, 2022.

SAITOU, Atsushi et al. Small-cell lung carcinoma with gastrointestinal pseudo-obstruction as a paraneoplastic neurological syndrome elicited by an immune checkpoint inhibitor. Internal Medicine, v. 63, n. 14, p. 2059-2062, 2024.

SABATER, Lidia et al. SOX1 antibodies are markers of paraneoplastic Lambert–Eaton myasthenic syndrome. Neurology, v. 70, n. 12, p. 924-928, 2008.

SANCHO SALDAÑA, Agustin; MAHDI- ROGERS, Mohamed; HADDEN, Robert David. Sensory neuronopathies: A case series and literature review. Journal of the Peripheral Nervous System, v. 26, n. 1, p. 66-74, 2021.

SCHREIBER, Robert D.; OLD, Lloyd J.; SMYTH, Mark J. Cancer immunoediting: integrating immunity's roles in cancer suppression and promotion. Science, v. 331, n. 6024, p. 1565-1570, 2011.

SCHULZ, Paulina; PRÜSS, Harald. "Hirnsymptome bei Carcinomatose"—Hermann Oppenheim and an early description of a paraneoplastic neurological syndrome. Journal of the History of the Neurosciences, v. 24, n. 4, p. 371-377, 2015.

SENTIES-MADRID, H.; VEGA-BOADA, F. Paraneoplastic syndromes associated with anti-Hu antibodies. The Israel Medical Association Journal: IMAJ, v. 3, n. 2, p. 94-103, 2001.

SHAH, Shailee et al. Population-based epidemiology study of paraneoplastic neurologic syndromes.

REMUNOM
ISSN 2178-6925

Received: 15/11/2025 - **Accepted:** 24/11/2025
Vol: 20.03
DOI: 10.61164/4nzvn072
Pages: 1-26

Neurology: Neuroimmunology & Neuroinflammation, v. 9, n. 2, p. e1124, 2021a.

SHAH, Shailee et al. Paraneoplastic myeloneuropathies: clinical, oncologic, and serologic accompaniments. Neurology, v. 96, n. 4, p. e632-e639, 2021b.

SHI, Guang-Qing et al. Immune checkpoint inhibitor-induced anti-Hu antibody-associated gastrointestinal pseudo-obstruction: a case report and literature review. Frontiers in Immunology, v. 16, p. 1555790, 2025.

SIMARD, Claire et al. Clinical spectrum and diagnostic pitfalls of neurologic syndromes with Ri antibodies. Neurology: Neuroimmunology & Neuroinflammation, v. 7, n. 3, p. e699, 2020.

TOBIN, W. Oliver; PITTOCK, Sean J. Autoimmune neurology of the central nervous system. CONTINUUM: Lifelong Learning in Neurology, v. 23, n. 3, p. 627-653, 2017.

TREMONT-LUKATS, Ivo W. et al. Paraneoplastic chorea: case study with autopsy confirmation. Neuro-oncology, v. 4, n. 3, p. 192-195, 2002.

VAN SONDEREN, Agnes et al. Anti-LGI1 encephalitis: clinical syndrome and long-term follow-up. Neurology, v. 87, n. 14, p. 1449-1456, 2016.

VAN SONDEREN, Agnes et al. The clinical spectrum of Caspr2 antibody–associated disease. Neurology, v. 87, n. 5, p. 521-528, 2016.

VEDELER, C. A. et al. Management of paraneoplastic neurological syndromes: report of an EFNS Task Force. European journal of neurology, v. 13, n. 7, p. 682-690, 2006.

VERNINO, Steven et al. Paraneoplastic chorea associated with CRMP-5 neuronal antibody and lung carcinoma. Annals of neurology, v. 51, n. 5, p. 625-630, 2002.

VOGRIG, Alberto et al. Epidemiology of paraneoplastic neurological syndromes: a population-based study. Journal of Neurology, v. 267, n. 1, p. 26-35, 2020.

VOGRIG, Alberto et al. Stroke-like presentation of paraneoplastic cerebellar degeneration: a single-center experience and review of the literature. The Cerebellum, v. 18, n. 5, p. 976-982, 2019.

WANG, Gong et al. Clinical characteristics and immunotherapy response in paraneoplastic neurologic syndrome patients with increased number of high-risk antibodies. Fontiers in Immunology, v. 15, p. 1520493, 2025.

WANG, Meiling et al. Clinical features of limbic encephalitis with LGI1 antibody. Neuropsychiatric Disease and Treatment, p. 1589-1596, 2017.

YU, Zhiya et al. CRMP-5 neuronal autoantibody: marker of lung cancer and thymoma-related autoimmunity. Annals of Neurology: Official Journal of the American Neurological Association and the Child Neurology Society, v. 49, n. 2, p. 146-154, 2001.

ZEKERIDOU, Anastasia et al. Anti-neuronal nuclear antibody 3 autoimmunity targets dachshund homolog 1. Annals of neurology, v. 91, n. 5, p. 670-675, 2022.

ZEKERIDOU, Anastasia; LENNON, Vanda A. Neurologic autoimmunity in the era of checkpoint inhibitor cancer immunotherapy. In: Mayo Clinic Proceedings. Elsevier, 2019. p. 1865-1878.

ZEKERIDOU, Anastasia. Paraneoplastic neurologic disorders. CONTINUUM: Lifelong Learning in Neurology, v. 30, n. 4, p. 1021-1051, 2024.

ZHANG, Tian-Yi et al. Anti-alpha-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid receptor encephalitis: a review. Frontiers in Immunology, v. 12, p. 652820, 2021.