

Reactivación de un síndrome paraneoplásico anti-Hu en paciente con cáncer microcítico de pulmón tratado con inmunoterapia: desafío diagnóstico y terapéutico

Reactivation of an anti-Hu paraneoplastic syndrome in a patient with small-cell lung cancer treated with immunotherapy: a diagnostic and therapeutic challenge

Mariano Provencio-del Olmo^{1*}, Joaquín Gorrisen², María Carnevali¹, Amparo López-Bonelo¹ y Elena Almagro-Casado¹

¹Servicio de Oncología Médica; ²Servicio de Neurología. Hospital Universitario Quirónsalud, Madrid, España

Resumen

Introducción: El propósito de esta investigación es describir un caso de reactivación de síndrome paraneoplásico anti-Hu en un paciente con carcinoma microcítico de pulmón tratado con inmunoterapia, destacando el desafío diagnóstico y terapéutico que representa. **Caso clínico:** Se estudió a un varón de 69 años, exfumador, con antecedentes de neuropatía sensitiva paraneoplásica anti-Hu positiva y diagnóstico de carcinoma microcítico de pulmón estadio limitado (cT2N3M0, estadio IIIB), tratado inicialmente con quimioterapia (cisplatino-etopósido) y radioterapia; posteriormente con atezolizumab en el contexto de recaída ganglionar. Ante la aparición de nuevos síntomas neurológicos (ataxia, disfonía, disartria, pérdida ponderal), se suspendió la inmunoterapia y se realizaron estudios de neuroimagen, PET/TC, analítica y punción lumbar, descartando progresión tumoral o infección. El líquido cefalorraquídeo mostró positividad para anticuerpos anti-Hu, sugiriendo reactivación del síndrome paraneoplásico. Se instauró tratamiento con metilprednisolona e inmunoglobulina intravenosa, observándose mejoría parcial del lenguaje y disfonía, sin cambios en la marcha. **Discusión:** Los hallazgos ilustran la dificultad para diferenciar entre toxicidad inmunomediada, progresión tumoral y recaída paraneoplásica, especialmente en pacientes con antecedentes de síndrome paraneoplásico anti-Hu. **Conclusiones:** Se concluye que en pacientes con anticuerpos anti-Hu debe considerarse la reactivación paraneoplásica ante síntomas neurológicos nuevos, incluso durante inmunoterapia. La originalidad del estudio radica en evidenciar la posible interacción entre inmunoterapia y reactivación paraneoplásica, con implicaciones clínicas relevantes.

Palabras clave: Anti-Hu. Cáncer pulmón microcítico. Toxicidad neurológica. Inmunoterapia. Neuropatía sensitiva. Ataxia cerebelosa.

*Correspondencia:

Mariano Provencio-del Olmo
E-mail: marianoprovincio98@gmail.com

Recibido: 02-01-2026
Aceptado: 25-03-2026
DOI: 10.24875/GECPLC.26000001

Disponible en línea: 05-10-2026
Lung Cancer Clin. Res. J. 2026;2(2):59-63
www.lccrjournal.com

3081-6335 / 2026 © Grupo Español de Cáncer de Pulmón. Publicado por Permanyer. Este es un artículo open access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Abstract

Introduction: The objective of this study is to describe a reactivation of anti-Hu paraneoplastic syndrome in a patient with small-cell lung cancer treated with immunotherapy, highlighting the diagnostic and therapeutic challenges involved.

Case presentation: The case is a 69-year-old man, former smoker, with a prior history of anti-Hu-positive sensory neuropathy and lung cancer (cT2N3M0, stage IIIB) initially managed with chemoradiotherapy, followed by atezolizumab. After developing new neurological symptoms (ataxia, dysphonia, dysarthria, and weight loss), immunotherapy was discontinued, and extensive evaluations (including neuroimaging, PET/CT, blood tests, and cerebrospinal fluid [CSF] analysis) were performed, ruling out tumor progression or infection. The CSF showed positivity for anti-Hu antibodies, suggesting reactivation of paraneoplastic syndrome. Treatment with methylprednisolone pulses and intravenous immunoglobulin was initiated, resulting in partial improvement of speech and dysphonia, though gait instability persisted. **Discussion:** Findings highlight the diagnostic complexity in distinguishing immune-related toxicity, tumor progression, and paraneoplastic relapse. The absence of tumor evidence and partial response to immunomodulatory therapy support the latter hypothesis. **Conclusions:** It is concluded that in patients with anti-Hu antibodies, the emergence of new neurological symptoms should include, in the differential diagnosis, suspicion of paraneoplastic reactivation, even during immunotherapy. The originality of this report lies in demonstrating the potential interaction between immunotherapy and paraneoplastic reactivation, carrying significant clinical implications.

Keywords: Anti-Hu. Small cell cancer. Neurological toxicity. Immunotherapy. Sensory neuropathy. Cerebellar ataxia.

Introducción

Los síndromes paraneoplásicos (SPN) son un grupo de trastornos clínicos que ocurren en pacientes con cáncer y que no son consecuencia directa de la invasión tumoral o metástasis¹. Se producen por mecanismos inmunitarios desencadenados por el propio tumor, como la producción de péptidos o proteínas biológicamente activos que activen la síntesis de hormonas, la síntesis de enzimas anormales, la producción de receptores ectópicos o la liberación de anticuerpos autoinmunes que puedan dañar tejidos propios^{1,2}. La importancia de estos radica en poder preceder al diagnóstico de una neoplasia subyacente desconocida o incluso una recaída^{1,2}. Los SNP anti-Hu están asociados más comúnmente con el cáncer de pulmón microcítico y pueden manifestarse como síndromes neurológicos como encefalomielitis, neuropatía sensitiva y degeneración cerebelosa^{1,3}. Por el momento, no hay disponible literatura médica donde se proporcione datos específicos sobre la frecuencia con la que nuevos SNP se desarrollan sin recaída tumoral. El diagnóstico diferencial entre progresión de la enfermedad, toxicidad neurológica por el tratamiento recibido o reactivación del síndrome paraneoplásico es un desafío clínico relevante^{2,4}.

A continuación, se presenta un caso de reactivación de síndrome paraneoplásico anti-Hu en el contexto de tratamiento inmunomodulador para cáncer microcítico de pulmón.

Presentación del caso

Se trata de un paciente de 69 años exfumador con hipertensión arterial en tratamiento, dislipidemias y EPOC no exacerbadora.

Es valorado en consultas de neurología con diagnóstico de neuropatía sensitiva de probable origen neoplásico (anti-Hu positivo) en 2020 con estudio de extensión tumoral negativo en dicho momento. En abril de 2021, es diagnosticado de carcinoma de pulmón microcítico cT2cN3M0 (enfermedad limitada a tórax), tratado con quimioterapia (cisplatino-etopósido), radioterapia torácica y craneal. El paciente presenta una respuesta parcial mayor y metabólica completa e inicia seguimiento. Desde el punto de vista neurológico tiene una mejoría lentamente progresiva.

En octubre de 2024 se detecta recaída tumoral ganglionar, tratada con esquema carboplatino-etopósido-atezolizumab, obteniéndose respuesta parcial. Mantenimiento con atezolizumab posterior con respuesta metabólica completa, obtenida en febrero de 2025. Desde abril de 2025 presenta inestabilidad progresiva de la marcha, disfonía, disartria, parestesias distales y síndrome constitucional (pérdida ponderal de 10 kg, anorexia, astenia), se suspende el atezolizumab y se inicia tratamiento empírico con corticosteroides por sospecha de una posible toxicidad inmunomediada vs. empeoramiento del síndrome paraneoplásico vs. progresión tumoral, sin objetivar mejoría. Se ingresa para estudio, presentando: disartria escandida, leve hipofonía, leve desviación de la úvula hacia la izquierda,

nistagmo unidireccional izquierdo agotable, hipoestesia distal (predominio en miembros inferiores), ataxia troncal con Romberg positivo hacia la izquierda, dismetría e inestabilidad en la marcha, que requiere apoyo. Se establece un diagnóstico diferencial considerado varias posibilidades que van desde la progresión tumoral a la toxicidad por la inmunoterapia o reactivación del síndrome paraneoplásico.

Estudios complementarios realizados durante el ingreso:

- Resonancia magnética cerebral (RMC) (19/06/2025): atrofia cerebelosa sin lesiones focales nuevas ni captación patológica.
- En la tomografía por emisión de positrones/tomografía computarizada (PET/TC) y TC corporal no se evidencia progresión tumoral.
- En la analítica sanguínea tampoco se observa ningún parámetro de sospecha infeccioso o tumoral.

En el análisis del líquido cefalorraquídeo (LCR) se observa normocelularidad, con leve elevación proteica, glucosa normal. Citología negativa. La determinación de anticuerpos neuronales nucleares en LCR aparece una banda correspondiente Hu. Este resultado no se llegó a confirmar mediante técnica de inmunofluorescencia.

Ante la probable sospecha de reactivación del síndrome paraneoplásico anti-Hu se comienza tratamiento con bolos de metilprednisolona (250 mg x 3 días), seguidos de pauta descendente con prednisona oral + inmunoglobulina intravenosa a dosis de 400 mg/kg/día durante 5 días.

Posteriormente es valorado en consulta, donde se observó mejoría en lenguaje y disfonía sin cambios en la marcha ni otros síntomas asociados.

Se reevaluó mediante PET/TC dos meses después sin apreciar signos metabólicos de recidiva local ni a distancia, por lo cual se asumió que el diagnóstico más probable fuese una reactivación del síndrome paraneoplásico (Figs. 1 y 2).

Discusión

Los síndromes paraneoplásicos neurológicos representan un reto diagnóstico, especialmente cuando coexisten con posibles efectos adversos relacionados con la inmunoterapia o sospecha de progresión tumoral^{2,4}. En este caso, el cuadro clínico es compatible con una degeneración cerebelosa paraneoplásica mediada por anticuerpos anti-Hu, entidad de curso subagudo y



Figura 1. Resonancia magnética cerebral al inicio de los síntomas, 19/06/2025, donde se observó atrofia cerebelosa sin lesiones focales nuevas ni captación patológica.

frecuentemente irreversible^{1,3}. Dado que se trata de un proceso poco estudiado, se plantearon diversos diagnósticos diferenciales, incluyendo:

- Reactivación de un síndrome paraneoplásico asociado al uso de inmunoterapia de mantenimiento, sobre el cual ya se han descrito casos previos⁴.
- Toxicidad inducida por inmunoterapia, considerando que, según una revisión sistemática, la incidencia de eventos adversos relacionados con este tratamiento es aproximadamente del 3,8% para anti-CTLA-4, del 6,1% para terapia anti-PD-1 y de hasta un 12% en casos de combinación de ambos⁴.
- Recaída tumoral no visible en estudios actuales, debido a que en la RMC se observó atrofia cerebelosa sin lesiones focales nuevas ni captación patológica y en la PET/TC y TC corporal no se evidenció progresión tumoral, y tampoco en la analítica sanguínea se observó ningún parámetro de sospecha infecciosa o tumoral^{2,3}.

En el caso que se presenta, el contexto clínico, analítico y radiológico nos apoya el diagnóstico de recaída paraneoplásica más que de toxicidad mediada por inmunoterapia. Por el momento, descartamos una

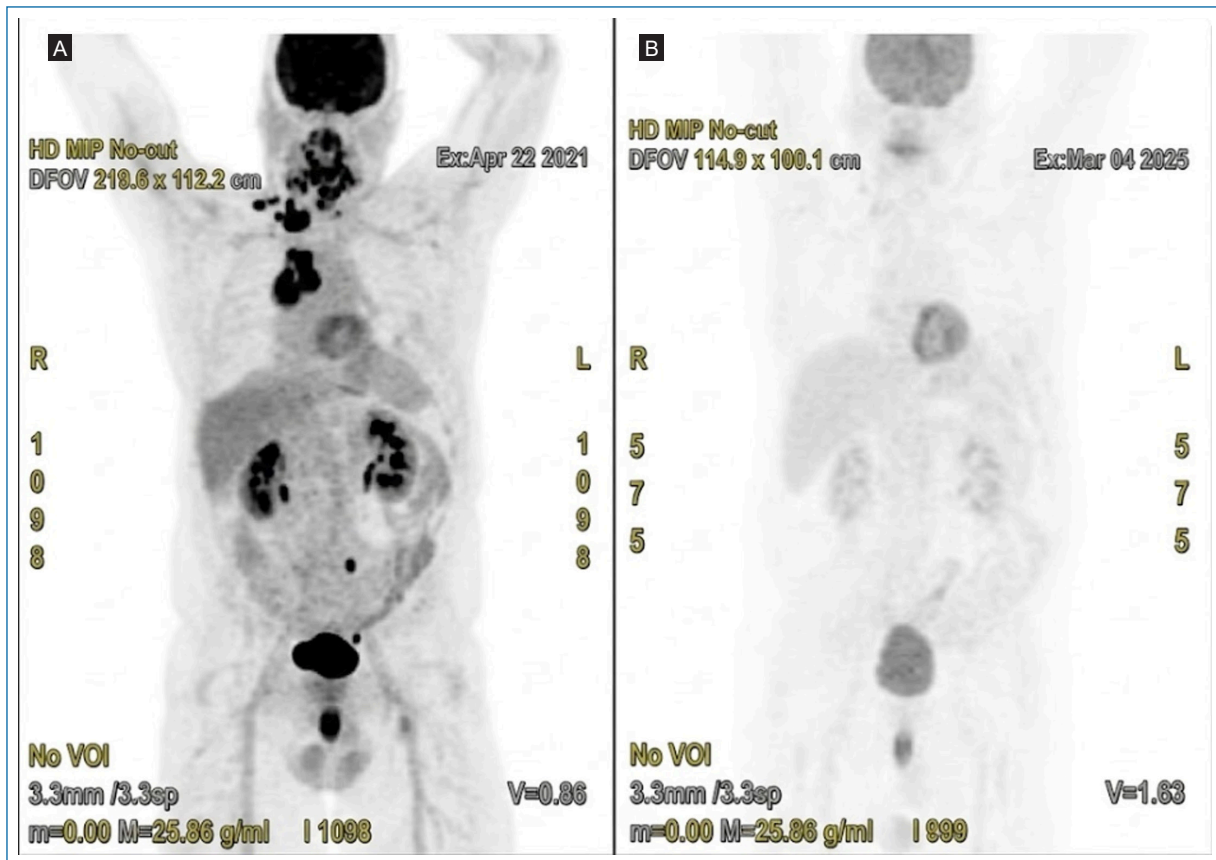


Figura 2. Imágenes clínicas. **A:** tomografía por emisión de positrones al diagnóstico (22/04/2021). **B:** tomografía por emisión de positrones al inicio de los síntomas (04/03/2025). Sin evidencia de progresión tumoral y manteniendo respuesta metabólica completa.

posible recaída tumoral, ya que no hay datos radiológicos ni analíticos para sospecharlo. No obstante, se ha planificado el seguimiento radiológico de forma estrecha.

Por otra parte, es importante mencionar que la detección de anticuerpos anti-Hu en LCR debe interpretarse con cautela en este caso. Aunque estos anticuerpos se asocian estrechamente a síndromes neurológicos paraneoplásicos en el contexto de cáncer de pulmón microcítico, la positividad observada no fue confirmada mediante inmunofluorescencia. Por ello, este hallazgo no puede considerarse diagnóstico por sí mismo y podría corresponder a una reactividad débil o inespecífica. En consecuencia, su interpretación debe integrarse con el contexto clínico y evolutivo del paciente, en particular con la reaparición de un cuadro compatible con síndrome neurológico paraneoplásico tras el inicio de inmunoterapia, considerándose como un dato de apoyo, pero no confirmatorio.

También habría que plantear en el futuro si el uso de inmunoterapia puede ocasionar una reactivación

tumoral precipitando una progresión en pacientes con síndromes paraneoplásicos, conocidos y confirmados antes o durante el tratamiento. El síndrome paraneoplásico se define como aquel producido por sustancias secretadas por el propio tumor, por lo que en pacientes con una presentación inicial de la enfermedad mediante síndrome paraneoplásico asociado, habría que valorar de forma individualizada su tratamiento⁴.

Conclusiones

En pacientes con antecedentes de anticuerpos anti-Hu y diagnóstico de carcinoma microcítico de pulmón, la aparición de nuevos síntomas neurológicos en ausencia de evidencia radiológica de progresión tumoral debe hacer sospechar una posible reactivación del síndrome paraneoplásico o incluso una recaída de la enfermedad subyacente¹⁻³.

Se ha demostrado que la realización precoz de estudios de neuroimagen y análisis del LCR, con fines

de diagnóstico diferencial, así como el inicio temprano de tratamiento inmunomodulador, pueden resultar beneficiosos en el control de la sintomatología neurológica^{2,3}.

Por otro lado, resulta de interés plantear futuras investigaciones sobre la relación entre el uso de inmunoterapia y la evolución de los síndromes paraneoplásicos, considerando que estos síndromes son consecuencia de sustancias producidas por el tumor que inducen una respuesta inmunomediada. Cabe cuestionarse si la inmunoterapia, al potenciar dicha respuesta inmunitaria, podría también reactivar el síndrome paraneoplásico y, en consecuencia, abrir la posibilidad de influir en la actividad tumoral.

En este aspecto, se abre un abanico de posibilidades, destacando la importancia de individualizar el tratamiento de cada paciente.

Financiación

El presente trabajo no ha recibido ayudas específicas provenientes de agencias del sector público, sector comercial o entidades sin ánimo de lucro.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Consideraciones éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad, consentimiento informado y aprobación ética. Los autores han seguido los protocolos de su centro sanitario/institución para acceder a los datos de las historias clínicas. Se ha obtenido el consentimiento informado de los pacientes y se cuenta con la aprobación del Comité de Ética. Se han seguido las recomendaciones de las guías SAGER.

Declaración sobre el uso de inteligencia artificial. Los autores declaran que no se utilizó ningún tipo de inteligencia artificial generativa para la redacción ni la creación de contenido de este manuscrito.

Referencias

1. Darnell RB, Posner JB. Paraneoplastic syndromes involving the nervous system. *N Engl J Med.* 2003;349(16):1543-54. doi: 10.1056/NEJMr023009
2. Graus F, Delattre JY, Antoine JC, Dalmau J, Giometto B, Grisold W, et al. Recommended diagnostic criteria for paraneoplastic neurological syndromes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2004;75(8):1135-40. doi: 10.1136/jnnp.2003.034447
3. Dalmau J, Graus F, Rosenblum MK, Posner JB. Anti-Hu--associated paraneoplastic encephalomyelitis/sensory neuronopathy. A clinical study of 71 patients. *Medicine (Baltimore).* 1992;71(2):59-72. doi: 10.1097/00005792-199203000-00001
4. Shi GQ, Lian HN, Wang X, Xia JQ, Wang H, Ma LJ, et al. Immune checkpoint inhibitor-induced anti-Hu antibody-associated gastrointestinal pseudo-obstruction: a case report and literature review. *Front Immunol.* 2025;16:1555790. doi: 10.3389/fimmu.2025.1555790