

# La orquiectomía frente a un presunto tumor microscópico en pacientes con encefalitis asociada a anticuerpos anti-Ma2

R. M. Mathew, MD  
R. Vandenberghe, MD,  
PhD  
A. Garcia-Merino, MD  
T. Yamamoto, MD, PhD  
J. C. Landolfi, MD  
M. R. Rosenfeld, MD,  
PhD  
J. E. Rossi, BA  
B. Thiessen, MD  
E. J. Dropcho, MD  
J. Dalmau, MD, PhD

**RESUMEN** **Objetivo:** Describir la presencia de neoplasias microscópicas en el testículo de varones con encefalitis asociada a anticuerpos anti-Ma2 (encefalitis-Ma2) y analizar las implicaciones clínicas. **Métodos:** Se examinaron muestras de orquiectomía mediante inmunohistoquímica con los anticuerpos Ma2 y Oct4. **Resultados:** De los 25 pacientes con encefalitis-Ma2 con una edad inferior a los 50 años, 19 presentaban tumores de células germinales y seis no tenían indicios de cáncer. Se practicó una orquiectomía a estos seis pacientes porque cumplían los siguientes cinco criterios de inclusión: 1) demostración de anticuerpos anti-Ma2 junto a datos de la resonancia magnética (RM) o cuadro clínico compatibles con una encefalitis-Ma2; 2) déficit neurológicos progresivos o potencialmente mortales; 3) edad <50 años; 4) ausencia de otros tumores, y 5) hipertrofia testicular reciente o factores de riesgo respecto a tumores de células germinales, principalmente criptorquidia o detección de microcalcificaciones testiculares en la ecografía. Todas las muestras de orquiectomía mostraron neoplasia intratubular de células germinales no clasificada (NITCG) y otras alteraciones, como microcalcificaciones, atrofia, fibrosis, infiltrados inflamatorios o hipospermatogénesis. El antígeno Ma2 se expresó en las células neoplásicas de los tres pacientes examinados. Aunque la mayoría de pacientes sufría déficit neurológicos graves en el momento de la orquiectomía (progresión mediana de los síntomas, 10 meses), cuatro pacientes experimentaron una mejoría parcial y una estabilización prolongada (de 8 a 84 meses; mediana, 22,5 meses) y dos no mejoraron tras la intervención. **Conclusiones:** En los varones jóvenes con encefalitis-Ma2: 1) el trastorno debería atribuirse a una neoplasia de células germinales en el testículo, a menos que se identifique otro tumor con expresión de Ma2; 2) la negatividad en las pruebas de marcadores tumorales, ecografía, tomografía computarizada (TC) corporal o tomografía por emisión de positrones (TEP) no descarta la existencia de neoplasia intratubular de células germinales en el testículo, y 3) si no se detecta ningún tumor, la presencia de los cinco criterios indicados debería motivar la consideración de una orquiectomía.

**NEUROLOGY 2007;68:900-905**

Los tumores implicados en los trastornos neurológicos paraneoplásicos suelen ser pequeños y estar confinados a un órgano concreto o ser detectados en los ganglios linfáticos a los que drenan<sup>1,2</sup>. Los estudios recientes muestran que el empleo de TC y de PET con fluorodesoxiglucosa (PET-FDG) no descubre la mayoría de estos tumores cuando se presentan los síntomas o durante el primer año del trastorno neurológico<sup>3</sup>. De todos los síndromes paraneoplásicos, la respuesta inmune anti-Ma2 es la más específica para la encefalitis límbica, diencefálica o mesencefálica<sup>4</sup>. En los varones jóvenes, este trastorno se asocia a los tumores testiculares, mientras que en los hombres de mayor edad y en las mujeres se encuentran implicados otros tumores. De los 25 pacientes con encefalitis-Ma2 con una edad inferior a los 50 años, 19 presentaban tumores de células germinales (18 en el testículo). El presente estudio se centra en los seis pacientes restantes, cuyos tumores no fueron detectados en las múltiples pruebas complementarias practicadas ni incluso en la evaluación inicial de la pieza de orquiectomía. Finalmente, se descubrió que estos seis pacientes presentaban una neoplasia intratubular microscópica de células germinales no clasificada (NITCG), precursora habitual de la mayoría de cánceres testiculares que tarda aproximadamente cinco años en volverse invasiva<sup>5</sup>.

Department of Neurology (R. M. M., M. R. R., J. E. R., J. D.), Division Neuro-oncology, University of Pennsylvania, Filadelfia, Estados Unidos; Department of Neurology (R. V.), University Hospital Gasthuisberg, Leuven, Bélgica; Department of Neurology (A. G.-M.), Clínica Puerta de Hierro, Madrid, España; Department of Neurology (T. Y.), University of Tokyo Hospital, Japón; New Jersey Neuroscience Institute (J. C. L.), JFK Medical Center, Edison, Nueva Jersey, Estados Unidos; Division of Medical Oncology (B. T.), British Columbia Cancer Agency, Vancouver, Canada, y Department of Neurology (E. J. D.), Indiana University Medical Center, Indianapolis, Estados Unidos.

**Tabla 1** Cuadro clínico, resultados de la orquiectomía y evolución neurológica

Paciente (edad, años)	Duración de los síntomas	Síndrome	RM	Motivos de la orquiectomía (datos ECO)	Informe patológico inicial	Diagnóstico final	Respuesta al tratamiento MRSc en la presentación (después de la orquiectomía); seguimiento
1 (35)	6	Hipotalámico, tronco del encéfalo, límbico	Lóbulos temporales, hipotálamo, tronco del encéfalo	5 criterios; (MT, lado derecho)	Sin tumor; MT	NITCG	Parcial: 5 (4); 2 1/2 años
2 (36)	3	Límbico	Lóbulos temporales bilaterales	5 criterios; antecedentes de criptorquidia; (MT, fibrosis lado derecho frente a tumor)	Sin tumor; colágeno denso; túbulo atrófico; MT; nódulos de células de Sertoli	NITCG	Estable: 4; 3 1/2 años
3 (40)	8	Hipocinesia, parkinsonismo atípico, paresia de la mirada; límbico; disautonomía, distonía intermitente	Lóbulos temporales, parte interna del tálamo, pulvinares, globo pálido, tronco del encéfalo	5 criterios; (inicialmente normal; el seguimiento reveló MT bilaterales)	Orquiectomía bilateral: sin tumor; cicatriz fibrosa; túbulo atrófico; MT; infiltrados de linfocitos y macrófagos; hipospematogénesis	NITCG bilateral	Estable: 5; fallecimiento 7,5 meses después de la orquiectomía
4 (35)	16	Límbico, hipotalámico, cataplejía, HD	Lóbulos temporales bilaterales	5 criterios; testículo derecho algo agrandado (hidrocele derecho, epididimitis)	Sin tumor; infiltrados inflamatorios ocasionales	NITCG	Parcial: 4 (2); 7 años
5 (26)	12	Límbico, troncocefálico, hipotalámico, cataplejía, HD	Normal	5 criterios; (inicialmente normal; el seguimiento reveló MT en lado derecho)	NITCG, cicatriz fibrosa; MT; túbulo atrófico y obliterados; infiltrados de linfocitos y células plasmáticas; hipospematogénesis	NITCG	Parcial: 4 (3); falleció de EP 15 meses tras el diagnóstico
6 (28)	32	Límbico, ataxia asimétrica	Atrofia cerebelosa leve	5 criterios; testículo derecho agrandado (a normalía de 3 mm en el testículo izquierdo)	Orquiectomía derecha: sin tumor; MT focal; orquiectomía izquierda sin tumor; túbulo atrófico y obliterados; fibrosis; MT	NITCG bilateral	Parcial: 3 (2); 8 meses

<sup>a</sup> Duración de los síntomas: tiempo desde la presentación de los síntomas hasta la orquiectomía (meses).

<sup>b</sup> Cinco criterios: 1) demostración de anticuerpos anti-Ma2, junto a datos de RM o cuadro clínico compatible con encefalitis-Ma2, 2) déficit neurológicos progresivos o potencialmente mortales, 3) edad <50 años, 4) ausencia de otros tumores, y 5) hipertrofia testicular reciente o factores de riesgo respecto a tumores de células germinales (criptorquidia o microcalcificaciones según la ecografía).

<sup>c</sup> Modified Rankin Scale<sup>29</sup>.

ECO = ecografía; MT = microcalcificaciones testiculares; NITCG = neoplasia intratubular de células germinales no clasificada; HD = hipersomnia diurna; EP = embolia pulmonar.

**MÉTODOS. Tejidos y anticuerpos.** Los seis pacientes fueron examinados por los autores y forman parte de una serie de 46 pacientes con encefalitis-Ma2 (apéndice online E-1 en el sitio *web de Neurology* en [www.neurology.org](http://www.neurology.org))<sup>6</sup> se ha publicado una descripción detallada de uno de los seis pacientes<sup>7</sup>. Los pacientes o los familiares responsables dieron su consentimiento para los estudios de anticuerpos y tumores. Estos estudios fueron aprobados por el Comité de ética médica de la University of Pennsylvania. Se obtuvieron muestras de tejido tumoral de los seis pacientes: una congelada y cinco incluidas en parafina. La detección de los anticuerpos anti-Ma1 y anti-Ma2 se realizó mediante inmunotransferencia de proteínas recombinantes, según se ha descrito<sup>8</sup>. El anticuerpo de cabra purificado con afinidad por Oct4 se adquirió en Santa Cruz Biotechnology (Santa Cruz, California, Estados Unidos), y se utilizó para volver a examinar las células tumorales en las muestras de orquiectomía. La IgG con anticuerpos anti-Ma2 aislada del suero de los pacientes y marcada con biotina se empleó para determinar la expresión de Ma2 en las células tumorales<sup>8</sup>.

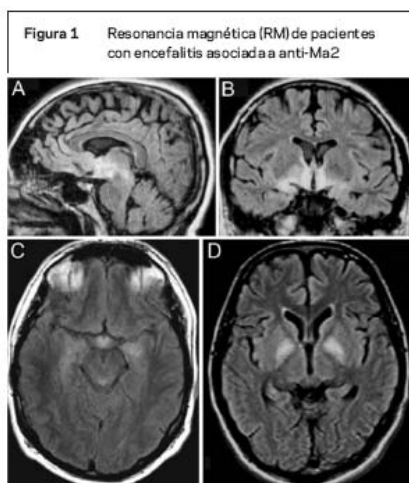
**Estudio inmunohistoquímico.** Se desparafinó el tejido incluido en parafina y se recuperaron los antígenos, siguiendo el procedimiento descrito<sup>10</sup>. Se incubaron secciones de tejido de forma seriada con 0,3 % H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> durante 20 minutos, 10 % de suero de cabra

durante una hora, IgG biotinada de los pacientes (80 µg/ml) o anti-Oct4 (1:200) durante toda la noche a 4 °C. Las secciones incubadas con anti-Oct4 se incubaron posteriormente con IgG biotinada de caballo anti-cabra (Vector, Burlingame, California, Estados Unidos). En todas las secciones se desarrolló la reactividad con el método de la avidina-biotina peroxidasa. Las secciones incubadas con IgG humana normal biotinada o suero normal de cabra sirvieron como control.

Se realizó un inmunomarcado doble con los anticuerpos Ma2 y Oct4, con el empleo de los anticuerpos secundarios Alexa Fluor apropiados (Molecular Probes, Oregón, Estados Unidos). Se obtuvieron imágenes fotográficas con un microscopio de fluorescencia Zeiss y la aplicación del programa informático Axiovision.

**RESULTADOS. Cuadro clínico general.** Los seis pacientes sufrieron déficit de memoria a corto plazo debido a una disfunción límbica, así como otros síntomas relacionados con la afectación del hipotálamo-diencéfalo, tronco del encéfalo, globo pálido (hipocinesia intensa) o vías cerebelosas (ataxia asimétrica moderada) (tabla 1 y apéndice online, E-1). En cinco casos, los síntomas se correlacionaron con las observaciones de la RM (figura 1), y en un caso, la RM ini-

Las imágenes muestran secuencias FLAIR (inversión-recuperación con atenuación de líquido) de RM de tres pacientes. La RM del paciente 1 (A y B) ilustra las áreas afectadas con mayor frecuencia en los pacientes con encefalitis asociada a anti-Ma2, es decir, la parte medial de los lóbulos temporales, el hipotálamo y el mesencéfalo. La imagen C corresponde al paciente 2 y muestra la afectación de la parte medial de los lóbulos temporales e hipotálamo. La imagen D corresponde al paciente 3, cuyos síntomas de hipocinesia grave se correlacionaron con una implicación bilateral del globo pálido; este paciente también presentó hiperintensidad en FLAIR que afectaba a la parte medial del tálamo, pulvinares, hipocampo y mesencéfalo (no se observa aquí).



cial fue normal, pero no se obtuvieron nuevos estudios debido a una fuerte obesidad causada por la disfunción hipotalámica. Los análisis del líquido cefalorraquídeo (LCR) pusieron de manifiesto anomalías en cuatro de los cinco pacientes examinados (dos con pleocitosis, tres con proteínas elevadas, dos con síntesis intratecal de IgG; datos no presentados). Todos los pacientes presentaban anticuerpos anti-Ma2 en suero y LCR (disponibles en cinco pacientes) y no se detectaron anticuerpos anti-Ma1 en ninguno de ellos.

**Búsqueda del cáncer.** Todos los pacientes se sometieron a TC del tórax, abdomen y pelvis, sin anomalías en cinco de ellos, mientras que en uno se observó engrosamiento de la vesícula seminal de etiología no determinada. En dos pacientes se practicó una PET-FDG (casos 2 y 3), sin hallazgos patológicos. Las pruebas de los marcadores tumorales, entre ellos, alfafetoproteína y beta-HCG, dieron negativo en cinco pacientes; un paciente mostró una elevación leve transitoria de la beta-HCG, que se recuperó espontáneamente durante la búsqueda del cáncer. La ecografía testicular fue informada como negativa en cinco pacientes; se observaron anomalías compatibles con fibrosis o tumor en un paciente con antecedentes de criptorquidia (tabla 1). En un paciente con una leve hipertrofia testicular derecha, la ecografía detectó un hidrocele unilateral y datos indicativos de epididimitis. Dos pacientes presentaban microcalcificaciones unilaterales y otros dos desarrollaron microcalcificaciones unilaterales y bilaterales que no se habían observado en la evaluación ecográfica inicial.

**La orquiectomía: motivos y efectos sobre los síntomas neurológicos.** Se practicó una orquiectomía a los

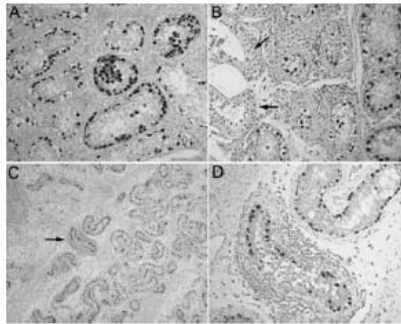
seis pacientes por las siguientes razones: 1) demostración de anticuerpos anti-Ma2 junto a datos de RM o cuadro clínico<sup>4</sup> compatibles con una encefalitis-Ma2; 2) déficit neurológicos progresivos o potencialmente mortales; 3) edad <50 años; 4) ausencia de otros tumores, y 5) hipertrofia testicular reciente o factores de riesgo de tumores de células germinales (microcalcificaciones, criptorquidia), según se ha indicado anteriormente.

Cuatro pacientes fueron sometidos a una orquiectomía unilateral. A un paciente se le practicó una orquiectomía bilateral radical dada la rápida progresión de déficit graves, formación de microcalcificaciones en ambos testículos y la bien conocida posibilidad de neoplasias bilaterales de células germinales. Otro paciente fue sometido a una orquiectomía derecha radical por la presencia de un testículo agrandado y doloroso sin que la evaluación patológica inicial detectara ningún tumor, y eligió una orquiectomía izquierda parcial unas pocas semanas después.

En el momento de la orquiectomía, cinco pacientes sufrían déficit neurológicos graves y uno estaba moderadamente afectado (tabla 1). Tras de la intervención, cuatro pacientes experimentaron una mejoría leve y una estabilización prolongada (de 8 a 84 meses; mediana, 22,5 meses); tres siguen vivos y uno falleció, por causas no relacionadas, 15 meses después de la operación. La orquiectomía se ejecutó en estos pacientes después de 6 a 32 meses de la aparición de los síntomas (mediana, 14 meses) y la mejoría se produjo a las tres semanas de la intervención. Los síntomas con una mejoría precoz fueron las crisis (tres pacientes), narcolepsia-catapleja<sup>2</sup> y episodios de hipertermia<sup>1</sup>. Por el contrario, dos pacientes no mejoraron; en comparación con el grupo anterior, habían sufrido la orquiectomía relativamente pronto (de tres a ocho meses después de la aparición de los síntomas), pero, sin embargo, estaban gravemente afectados. Uno de ellos (caso 3) quedó confinado en cama con rigidez e hipocinesia intensas tras una orquiectomía bilateral; sus síntomas se estabilizaron, pero falleció 7,5 meses después por complicaciones sistémicas. El otro paciente (caso 2) se sometió a una orquiectomía unilateral y durante 3,5 años presentó déficit graves y elevados valores de anticuerpos Ma2 en el suero y el LCR.

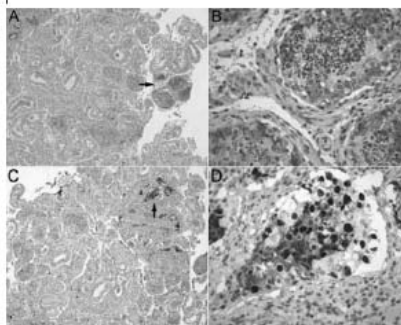
**Hallazgos inmunopatológicos.** En un paciente, el estudio patológico inicial mostró una neoplasia intratubular de células germinales no clasificada (NITCG) con extensión *in situ* hacia la *rete testis* (figura 2A). En los otros cinco pacientes (incluidos los dos casos con orquiectomía bilateral), la evaluación inicial fue negativa respecto a la presencia de un tumor, aunque se identificaron varias anomalías patológicas (tabla 1).

**Figura 2** Demostración de tumores de células germinales con el anticuerpo anti-Oct4



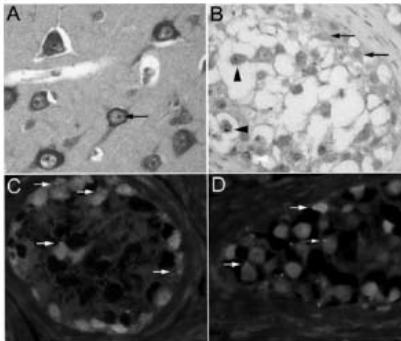
Todas las pruebas corresponden a muestras de orquiectomía con inclusión en parafina e inmunomarcadas con el anticuerpo anti-Oct4 (A, paciente 5; B, paciente 1; C y D, paciente 3). Nótese el inmunomarcado intenso de las células neoplásicas, pero la ausencia de reactividad del epitelio de los túbulos normales (flechas en B). La imagen C muestra las células que expresan Oct4 detectables con bajo aumento, existen varios infiltrados inflamatorios, uno de los cuales rodea el túbulo con células neoplásicas (flecha), que se observa ampliado en D. Todas las secciones presentan contratinción con hematoxilina. A, B, D, x200; C, x5.

**Figura 3** Demostración de pequeños focos de células neoplásicas con el empleo de fosfatasa alcalina placentaria (PALP) y anticuerpos anti-Oct4



Todas las pruebas corresponden a muestras de orquiectomía con inclusión en parafina del paciente 6. En la imagen A, las células neoplásicas se ponen de manifiesto con tinción de PALP, la flecha indica un foco de células neoplásicas que se observa a mayor aumento en B. En C, se demuestra otro foco de células neoplásicas con tinción de Oct4, la flecha señala al área ampliada en D. Nótese que la tinción de Oct4 es más intensa que la de PALP y más fácil de detectar a pequeño aumento. Todas las secciones presentan contratinción con hematoxilina. A, C, x5; B, D, x400.

**Figura 4** Expresión de Ma2 por neoplasias intratubulares de células germinales



A) Sección de parafina de hipocampo humano obtenido en la autopsia de un individuo neurológicamente normal, inmunomarcada con IgG biotinada de anticuerpos anti-Ma2. Obsérvese que en el cerebro normal se expresa Ma2 en el citoplasma y núcleo de las neuronas con un patrón de reactividad nuclear punteado (flecha). B) Sección de parafina de un túbulo seminífero del paciente 5, inmunomarcado con IgG biotinada con inclusión de anticuerpos anti-Ma2. La proteína Ma2 se expresa como manchas punteadas en las células neoplásicas (puntas de flecha), pero no en el epitelio normal (flechas). La confirmación de la expresión de Ma2 por parte de células neoplásicas también se obtuvo mediante un método de inmunofluorescencia con doble marcado, según se ilustra en C y D. C, D) Secciones de túbulos seminíferos de los pacientes 3 (C) y 5 (D) inmunomarcados con anti-Oct4 e IgG biotinada con anticuerpos anti-Ma2. La expresión de Ma2 por parte de varias células neoplásicas se indica con flechas; algunas células muestran expresión simultánea difusa y leve de Ma2. A, B, método de la avidina-biotina peroxidasa; contratinción con hematoxilina, x400. C, D, método de inmunofluorescencia con doble marcado, x400.

En cuatro de estos cinco pacientes, se detectó posteriormente una NITCG mediante técnicas convencionales al solicitarse una revisión del caso; en todos los casos, las células tumorales expresaban fosfatasa alcalina placentaria (PALP) y Oct4 (figuras 2 y 3). En el otro paciente se identificaron unos pocos focos de células positivas para Oct4 en un análisis retrospectivo realizado a partir de un bloque congelado de tejido: de 250 secciones consecutivas, sólo en nueve quedaron unos pocos túbulos con células positivas para Oct4, en asociación con una fibrosis extensa (datos no presentados).

En tres tumores se realizaron estudios de doble marcado con los anticuerpos Oct4 y Ma2. En todos los casos, el anticuerpo Ma2 se coexpresó con Oct4, lo que indicaba que Ma2 estaba presente en las células neoplásicas, pero no en las normales (figura 4).

**COMENTARIO.** Se describen seis pacientes con déficit neurológicos progresivos, en los que la identifica-

ción del trastorno como una encefalitis-Ma2 paraneoplásica llevó a una orquiectomía unilateral o bilateral que puso al descubierto en todos los casos un tumor en fase microscópica o preinvasiva. Y lo que es más importante, a pesar de la gravedad de los déficit, cuatro pacientes experimentaron una mejoría neurológica leve tras la resección, seguida de una estabilización prolongada.

En muchos aspectos, las características neurológicas y de la RM de estos pacientes son similares a las descritas previamente<sup>4</sup> en una serie de 38 pacientes con encefalitis asociada a anti-Ma2. Esta inmunidad destaca por una asociación con la disfunción del sistema límbico, diencefalo o tronco del encéfalo rostral en el 95 % de los pacientes, y no se ha encontrado en los pacientes sin patología paraneoplásica<sup>8,11</sup>. En una revisión actualizada de nuestra experiencia con 46 pacientes, 25 tenían una edad inferior a los 50 años (incluyendo los seis casos descritos aquí) y todos ellos eran varones con tumores de células germinales. En el grupo de pacientes de edad superior a los 50 años (el 64 % eran mujeres), todos presentaban tumores distintos a neoplasias de células germinales, siendo el tumor más frecuente el cáncer pulmonar de células no pequeñas (52 %; apéndice online E-1).

La demostración de la existencia de un tumor es especialmente importante en los pacientes con encefalitis-Ma2, porque el trastorno responde al tratamiento en alrededor de la tercera parte de éstos<sup>4,12</sup>. Los rasgos que se asocian a una mejoría son una afectación reducida del sistema nervioso, la ausencia de anticuerpos anti-Ma1 y el tratamiento rápido del tumor, que, con unas pocas excepciones<sup>13</sup>, es una neoplasia testicular de células germinales<sup>4</sup>. Los seis pacientes estudiados presentaban algunas de estas características, pero el tumor no pudo detectarse clínicamente o en la evaluación patológica inicial, lo que provocó retrasos diagnósticos importantes (mediana, 10 meses). Tras una extensa discusión con los pacientes y las familias, la decisión de proceder a una orquiectomía se basó en las razones indicadas anteriormente junto con hallazgos que permitieron decidir sobre el lado de la intervención, por ejemplo, la presencia de microcalcificaciones o unos antecedentes de criptorquidia.

La dificultad en demostrar la existencia de un tumor también afectó al examen anatomopatológico. En la evaluación inicial de la pieza de orquiectomía se identificaron células neoplásicas sólo en un paciente. En cuatro pacientes, el tumor se descubrió en una reevaluación realizada a petición del neurólogo, y en un caso, basándose en un examen retrospectivo del tejido archivado (según se expone más adelante).

En todos los casos, el tumor era un carcinoma localizado o una NITCG<sup>14</sup>. Dos dificultades en la demostración de este tipo de tumor son el tamaño microscópico y la apariencia relativamente normal de las células, lo que puede impedir la detección a menos que se utilicen marcadores específicos en numerosos cortes.

La fosfatasa alcalina placentaria (PALP) es el marcador inmunohistoquímico estándar empleado para identificar los tumores de células germinales<sup>14,15</sup>. Sin embargo, no es un marcador totalmente específico, porque los espermatozoides neoplásicos pueden mostrar reactividad a la PALP y porque se asocia a una tinción de fondo. Los estudios recientes indican que Oct4, un factor de transcripción que regula el inicio, el mantenimiento y la diferenciación de las células embrionarias pluripotenciales durante el desarrollo normal, es un marcador altamente sensible y específico de los tumores de células germinales, incluyendo la NITCG<sup>16,17</sup>. Las piezas de orquiectomía de los pacientes estudiados se reexaminaron para determinar la expresión del factor Oct4 y se descubrió que éste estaba presente en las células neoplásicas de todos los pacientes. Además, la reactividad intensa con los núcleos de las células y la ausencia de fondo con la tinción de peroxidasa permitió la detección del tumor incluso a pequeño aumento. Una de las muestras de los seis pacientes dio negativo respecto a la PALP y no tuvo un diagnóstico de tumor hasta que se reexaminó el tejido cuatro años más tarde, cuando se descubrieron focos de células positivas para Oct4.

La NITCG es precursora de los tumores invasivos de células germinales y se observa prácticamente en todos los casos de tumor testicular de células germinales<sup>14</sup>. En un estudio de autopsia de 1.388 varones presuntamente sanos (mediana de edad, 33 años) que fallecieron inesperadamente, sólo seis de ellos presentaban NITCG<sup>18</sup>. Alrededor del 50 % de los pacientes con biopsias positivas para NITCG desarrollaron tumores de células germinales invasivos durante los cinco años siguientes, y sólo una pequeña proporción se mantenían sin tumores al cabo de siete años<sup>5</sup>. Por lo menos el 6 % de los pacientes con tumores testiculares presentaban NITCG contralateral, porcentaje mucho mayor cuando el testículo contralateral es atrófico (<20 % hasta 34 %)<sup>19</sup>. El desarrollo de microcalcificaciones testiculares (MT) se asocia claramente con la existencia de tumores<sup>20</sup>. Se cree que las MT se originan por el arrastre de las células dañadas dentro del túbulo, lo que produce una degeneración posiblemente relacionada con un proceso inmunitario y por la precipitación de una glucoproteína que forma microlitos<sup>21,22</sup>. Cuando se diagnostican MT, entre el 30 y el 40 % de los pacientes pre-

sentan un tumor concomitante<sup>23</sup>. En consonancia con estos trabajos, en el estudio actual se encontraron MT en cinco de los pacientes, en cuatro de ellos mediante ecografía y en uno en la orquiectomía.

Se desconoce el mecanismo exacto por el que un tumor microscópico limitado al testículo (un órgano inmunoprivilegiado) desencadena la respuesta inmunitaria anti-Ma2. Existen estudios experimentales que demuestran que las subpoblaciones de macrófagos testiculares son células presentadoras de antígeno eficientes en las respuestas inmunitarias humorales y celulares<sup>24</sup>, y que los túbulos seminíferos dañados expresan una mayor cantidad de citocinas que promueven reacciones inmunitarias<sup>25</sup>. El presente estudio indica que las células tumorales de los pacientes expresaban Ma2, una proteína que normalmente sólo se expresa en las neuronas. Este hallazgo, junto al de las anomalías patológicas concomitantes (microcalcificación, infiltrados inflamatorios o macrófagos), apunta a la existencia de un microambiente que podría haber desencadenado la respuesta inmunitaria anti-Ma2 en el lugar del tumor.

Los efectos de la orquiectomía en las manifestaciones neurológicas parecieron depender de la gravedad y no de la duración de los síntomas. En los cuatro pacientes que experimentaron una mejoría parcial, la duración mediana de los síntomas antes de la intervención fue de 14 meses. Curiosamente, el paciente con el curso clínico más largo (32 meses) fue el menos gravemente afectado (p. ej., fue capaz de viajar por sí solo desde otro estado). Por el contrario, los dos pacientes que no mejoraron habían sufrido los síntomas durante menos tiempo (tres y ocho meses), pero uno de ellos quedó confinado en cama debido a su rigidez e inmovilidad, y el otro presentó amnesia, estallidos de agresión, hiperfagia y valores elevados de anticuerpos Ma2 durante 3,5 años. La persistencia de títulos elevados de anticuerpos (en suero, 1:2.000.000) y el hecho de que los dos pacientes con orquiectomía bilateral tuvieran tumores bilaterales plantea la pregunta de si este paciente presentaba un tumor contralateral. No se dispone de un seguimiento de los valores de anticuerpos en los otros pacientes, pero existen pruebas recientes de que los títulos de anticuerpos Ma2 pueden correlacionarse con el curso clínico<sup>13</sup>.

Tanto el estudio actual como trabajos previos indican que la detección de anticuerpos anti-Ma2 en varones jóvenes se asocia claramente a tumores testiculares<sup>4,26</sup>. De los 33 hombres estudiados con encefalitis asociada a anti-Ma2, todos los pacientes con una edad inferior a los 50 años, pero ninguno con una edad superior (58 a 71 años; mediana, 67 años), presentaron tumores de células germinales. Se sabe que los tumores de células germinales no seminomatosos alcan-

zan una incidencia máxima en la tercera década de vida y que los seminomas lo hacen en la cuarta década<sup>14</sup>. Por lo tanto, aunque las recomendaciones basadas en la edad del paciente deberían aplicarse con cautela, cualquier hombre con una edad inferior a los 50 años y déficit progresivos relacionados con una encefalitis asociada a anti-Ma2 debería despertar la sospecha de un tumor testicular de células germinales, a menos que se detecte otro tumor con expresión de Ma2. En estos pacientes, son imperativos la ecografía escrotal y el análisis sérico de la beta-HCG y de la alfafetoproteína (que a menudo dan negativo en los seminomas, NITCG y teratomas). Si no se encuentra tumor, la existencia de unos antecedentes de criptorquidia y atrofia, y especialmente la detección de MT, debería hacer considerar la práctica de una orquiectomía. Si la ecografía es normal y no existen factores de riesgo de un tumor, y el paciente desarrolla complicaciones neurológicas progresivas o potencialmente mortales, debería considerarse la orquiectomía unilateral a ciegas y, en caso de negatividad, podría ser necesaria una orquiectomía contralateral parcial o total. Se podría plantear una biopsia testicular múltiple, pero ocurren negativos falsos<sup>27,28</sup>, y los autores sospechan que podría haber dado negativa en los pacientes investigados con tumores microscópicos pasados por alto incluso en la evaluación histopatológica inicial. En futuros estudios deberá aclararse la importancia de los títulos de anticuerpos en el plan de decisión.

#### AGRADECIMIENTO

Los autores agradecen al doctor J. A. Zabala por la información clínica aportada.

#### REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Graus F, Dalmau J, Rene R, et al. Anti-Hu antibodies in patients with small-cell lung cancer: association with complete response to therapy and improved survival. *J Clin Oncol* 1997;15:2866-2872.
2. Darnell RB, Posner JB. Paraneoplastic syndromes involving the nervous system. *N Engl J Med* 2003;349:1543-1554.
3. Younes-Mhenni S, Janier MF, Cinotti L, et al. FDG-PET improves tumour detection in patients with paraneoplastic neurological syndromes. *Brain* 2004;127:2331-2338.
4. Dalmau J, Graus F, Villarejo A, et al. Clinical analysis of anti-Ma2-associated encephalitis. *Brain* 2004;127:1831-1844.
5. Montironi R. Intratubular germ cell neoplasia of the testis: testicular intraepithelial neoplasia. *Eur Urol* 2002;41:651-654.
6. Mathew RM, Yamamoto T, Nakamura K, Dropcho E, Tsuji S, Dalmau J. Orchiectomy for suspected microscopic tumor in patients with paraneoplastic anti-Ma2 encephalitis. 58th annual meeting of the AAN; San Diego, CA; April 5, 2006. Abstract and video clips available at: [http://www.abstracts2view.com/aan/view.php?nu=AAN06L\\_PL01.001](http://www.abstracts2view.com/aan/view.php?nu=AAN06L_PL01.001); [http://www.marathonmultimedia.com/aan\\_librairy/master2.php?ud=56136](http://www.marathonmultimedia.com/aan_librairy/master2.php?ud=56136)

7. Landolfi JC, Nadkarni M. Paraneoplastic limbic encephalitis and possible narcolepsy in a patient with testicular cancer: case study. *Neurooncol* 2003;5:214–216.
8. Rosenfeld MR, Eichen JG, Wade DF, Posner JB, Dalmau J. Molecular and clinical diversity in paraneoplastic immunity to Ma proteins. *Ann Neurol* 2001;50:339–348.
9. Furneaux HM, Rosenblum MK, Dalmau J, et al. Selective expression of Purkinje-cell antigens in tumor tissue from patients with paraneoplastic cerebellar degeneration. *N Engl J Med* 1990;322:1844–1851.
10. Cattoretti G, Pileri S, Parravicini C, et al. Antigen unmasking on formalin-fixed, paraffin-embedded tissue sections. *J Pathol* 1993;171:83–98.
11. Voltz R, Gultekin SH, Rosenfeld MR, et al. A serologic marker of paraneoplastic limbic and brain-stem encephalitis in patients with testicular cancer. *N Engl J Med* 1999;340:1788–1795.
12. Waragai M, Chiba A, Uchibori A, Fukushima T, Anno M, Tanaka K. Anti-Ma2 associated paraneoplastic neurological syndrome presenting as encephalitis and progressive muscular atrophy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006;77:111–113.
13. Blumenthal DT, Salzman KL, Digre KB, Jensen RL, Dunson WA, Dalmau J. Early pathologic findings and long-term improvement in anti-Ma2-associated encephalitis. *Neurology* 2006;67:146–149.
14. Bosl GJ, Motzer RJ. Testicular germ-cell cancer. *N Engl J Med* 1997;337:242–253.
15. Hattab EM, Tu PH, Wilson JD, Cheng L. OCT4 immunohistochemistry is superior to placental alkaline phosphatase (PLAP) in the diagnosis of central nervous system germinoma. *Am J Surg Pathol* 2005;29:368–371.
16. Jones TD, Ulbright TM, Eble JN, Cheng L. OCT4: A sensitive and specific biomarker for intratubular germ cell neoplasia of the testis. *Clin Cancer Res* 2004;10:8544–8547.
17. Jones TD, Ulbright TM, Eble JN, Baldrige LA, Cheng L. OCT4 staining in testicular tumors: a sensitive and specific marker for seminoma and embryonal carcinoma. *Am J Surg Pathol* 2004;28:935–940.
18. Linke J, Loy V, Dieckmann KP. Prevalence of testicular intraepithelial neoplasia in healthy males. *J Urol* 2005;173:1577–1579.
19. Hatland SJ, Cook PA, Fossa SD, et al. Intratubular germ cell neoplasia of the contralateral testis in testicular cancer: defining a high risk group. *J Urol* 1998;160:1353–1357.
20. Derogee M, Bevers RE, Prins HJ, Jonges TG, Elbers FH, Boon TA. Testicular microlithiasis, a premalignant condition: prevalence, histopathologic findings, and relation to testicular tumor. *Urology* 2001;57:1133–1137.
21. Vegni-Talluri M, Bigliardi E, Vanni MG, Tota G. Testicular microliths: their origin and structure. *J Urol* 1980;124:105–107.
22. Kim B, Winter TC, III, Ryu JA. Testicular microlithiasis: clinical significance and review of the literature. *Eur Radiol* 2003;13:2567–2576.
23. Miller RL, Wissman R, White S, Ragosin R. Testicular microlithiasis: a benign condition with a malignant association. *J Clin Ultrasound* 1996;24:197–202.
24. Bryniarski K, Szczepanik M, Maresz K, Ptak M, Ptak W. Subpopulations of mouse testicular macrophages and their immunoregulatory function. *Am J Reprod Immunol* 2004;52:27–35.
25. Sundstrom J, Verajankorva E, Salminen E, Pelliniemi LJ, Pollanen P. Experimental testicular teratoma promotes formation of humoral immune responses in the host testis. *J Reprod Immunol* 1999;42:107–126.
26. Castle J, Sakonju A, Dalmau J, Newman-Toker DE. Anti-Ma2-associated encephalitis with normal FDG-PET: a case of pseudo-Whipple's Disease. *Nat Clin Pract Neurol* 2006;10:566–572.
27. Dieckmann KP, Loy V. False-negative biopsies for the diagnosis of testicular intraepithelial neoplasia (TIN)—an update. *Eur Urol* 2003;43:516–521.
28. Dieckmann KP, Pottek T, Heinemann V, Hopker WW, Loy V. Four testicular biopsies failing to detect a case of testicular intraepithelial neoplasia. *Acta Oncol* 2004;43:212–214.
29. Bonita R, Beaglehole R. Modification of Rankin Scale: recovery of motor function after stroke. *Stroke* 1988;19:1497–1500.