

Identificación y utilidad de Anticuerpos onconeuronales

Se define Síndrome Neurológico Paraneoplásico (SNPN) a un grupo heterogéneo de trastornos neurológicos que constituyen menos del 1% de las complicaciones neurológicas que presentan los enfermos con cáncer. Aunque la patogenia de los SPN se conoce de forma parcial la presencia de estos anticuerpos sugiere que estos SNPN están mediados por mecanismos autoinmunes. La teoría inmunológica se basa en que el tumor expresa antígenos que normalmente están restringidos al sistema nervioso (antígenos onconeuronales). El antígeno tumoral es idéntico al antígeno neuronal y desencadena una respuesta autoinmune que, de forma parcial, puede controlar el crecimiento tumoral y simultáneamente afecta a las partes del sistema nervioso que expresan estos antígenos. Estos SNPN no se consideran manifestaciones derivadas de la invasión directa del tumor al sistema nervioso ni las complicaciones no metastásicas como efectos secundarios del tratamiento, infecciones, coagulopatías o déficits metabólicos, sino que preceden a las manifestaciones del cáncer. De esta manera un adecuado diagnóstico puede predecir la detección de un cáncer oculto y potencialmente tratable. La presentación clínica de los SNPN puede abarcar cualquier parte del sistema nervioso, del central al periférico y la unión neuromuscular. Los principales cánceres asociados son el cáncer de pulmón de células pequeñas, seguido de mama, ovario, timoma, testículo, linfoma y neuroblastoma. Los anticuerpos asociados a SNPN son tan heterogéneos como los propios síndromes y se pueden agrupar en: Anticuerpos onconeuronales clásicos, constituidos por autoanticuerpos dirigidos contra antígenos intracelulares y que quedan descritos en la [tabla 1](#)

Además existen los anticuerpos dirigidos frente a antígenos de superficie celular y de la sinapsis en los que la asociación con tumores es más débil siendo frecuente detectarlos sin cáncer asociado. En Catlab, recientemente, se realiza la determinación de los anticuerpos onconeuronales clásicos

Catlab Informa

Ac. Onconeuronales clásicos	Clínica	Cáncer asociado con más frecuencia
Anti-Hu (ANNA-1)	Encefalomiелitis cortical, límbica, encefalitis de tronco cerebral, degeneración cerebelar, miелitis, neuropatía sensorial	CPCP (cáncer pulmón de Células pequeñas): 93%
Anti-Yo (PCCA-1)	Degeneración cerebelosa (100%)	Mama (25%) y ovario (47%)
Anti-CV2	Encefalomiелitis, neuropatía periférica, demencia, degeneración cerebelar, corea, uveítis y neuritis óptica	CPCP (77%), timoma (8%)
Anti Ma2	Encefalitis límbica, de tronco e hipotálamo	Cáncer de testículo (55%)
Anti-Antifisina	Síndrome de la persona rígida paraneoplásico y encefalomiелitis	Mama (35%), CPCP (59%)
Anti-Ri (ANNA-2)	Degeneración cerebelar (50%) y encefalitis de tronco y opsoclonos (36%)	Cánceres de ovario, mama (43%) y pulmón (48%) en adultos
Anti-TR	Degeneración cerebelosa (96%)	Enfermedad de Hodgkin (100%)
Anti-recoverina	Retinopatía	CPCP y tumores ginecológicos

Tabla1

Métodos utilizados de detección

La forma recomendada en las guías clínicas de asegurar un resultado positivo es realizar un protocolo de doble determinación con las técnicas de Inmunofluorescencia Indirecta (IFI) e Inmunoblot. Ver Figuras 1,2,3 que corresponden a Ac. Anti-Hu, Anti-Yo y AntiTr, respectivamente.

Catlab Informa

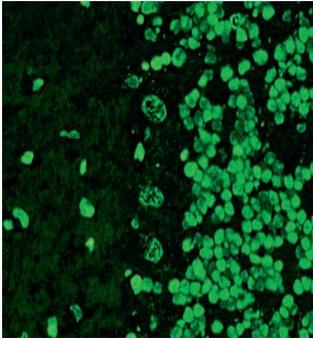


Figura 1

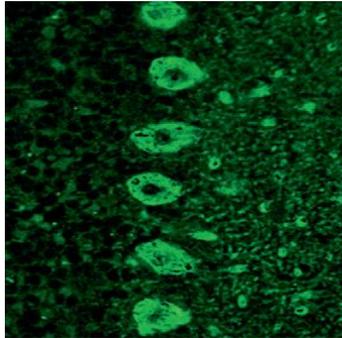


Figura 2

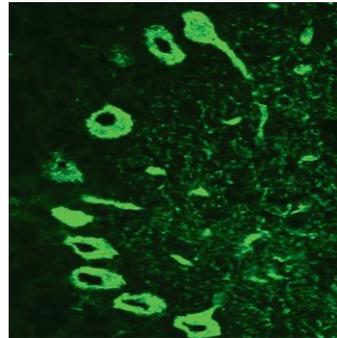


Figura 3

El sustrato para la realización de la técnica de Inmunofluorescencia Indirecta en el estudio de anticuerpos onconeuronales intracelulares es cerebelo de mono y la muestra requerida es suero. Las diluciones utilizadas serán de 1/10, 1/40 y 1/100, ésta última para evitar fondo si es muy positivo. Cuando el estudio va dirigido a determinar presencia de Anticuerpos frente a antígenos de la membrana neuronal y sinapsis la muestra puede ser LCR o suero. En este caso la asociación con tumores es más débil siendo frecuente detectarlos sin cáncer asociado. Los tejidos utilizados como sustrato son cerebelo e hipocampo con diluciones a 1/10 y se han de utilizar células transfectadas. Ejemplo de éstos últimos son los Anti-VGCC: canales de calcio en el síndrome cerebeloso y miasténico de Lambert-Eaton, Anti-NMDAR en encefalitis severa, Anti-receptor de Acetil colina en Miastenia Gravis, Anti-GAD-65 en el síndrome de la persona rígida y Anti-NMO en Neuromielitis óptica, entre otros. Además de la IFI se utiliza la técnica de Western Blot, también llamado Inmunoblot y que nos permite identificar semicuantitativamente una serie de autoanticuerpos a través de la reacción producida entre el suero del paciente y antígenos altamente purificados tales como amfifisina, CV2, PNMA2, Ri, Yo, Hu, recoverina, SOX1 y Titina.

Valor clínico de los anticuerpos y limitaciones diagnósticas

El tipo de síndrome neurológico, la presencia o ausencia de tumor y la presencia y el tipo de Ac onconeuronal son los factores de los que depende el establecimiento de un diagnóstico posible o definitivo de SNPN.

El valor clínico de los Anticuerpos estriba en su doble capacidad de orientar el diagnóstico tanto de la sintomatología neurológica como del posible tumor subyacente. Sin embargo, se puede producir, en ocasiones, un solapamiento

Catlab Informa

tanto de Ac como de sintomatología clínica con lo que no se puede establecer asociaciones, en muchos casos, directas entre un Ac determinado y diagnóstico específico. Para la mayoría de Ac onconeuronales clásicos, no se ha demostrado todavía su utilidad en el seguimiento o la monitorización de tratamientos, aunque en ciertas ocasiones, los Ac anti-CV2 se ha comprobado que correlacionan, en encefalitis límbica, con la oncoterapia.

Un SNPN puede ocurrir sin la presencia de Ac onconeuronales, pero también se ha descrito la presencia de Ac onconeuronales, a menor título, en el contexto de tumores sin SNPN.

A pesar de las limitaciones que pueda tener, el diagnóstico de estos anticuerpos son fundamentales por su importancia en las decisiones a nivel diagnóstico y terapéutico por lo cual consideramos que su determinación aporta un valor añadido a la calidad ya existente en nuestro laboratorio.

Bibliografía.

Dalmau J, Rosenfeld M. *Overview of paraneoplastic syndromes of the nervous system.* Lancet Neurol. 2008;7:327-40

Graus F, Saiz A, Dalmau J. *Antibodies and neuronal autoimmune disorders of the CNS.* J Neurol. 2010;257:509-17

Paco Pujalte
Immunología
CATLAB
Tel. 93.748.56.00 - ext. 5035
fpujalte@catlab.cat
www.catlab.cat
