



ANTICUERPOS ONCONEURONALES EN LOS SÍNDROMES NEUROLÓGICOS PARANEOPLÁSICOS.

Inmaculada Alarcón Torres

Hospital Universitario de Gran Canaria Dr. Negrín. Las Palmas de G.C.

Concepción González Rodríguez

Hospital Universitario Virgen Macarena. Sevilla

Comisión de Enfermedades Inmunológicas de la Sociedad Española de Bioquímica Clínica y Patología Molecular (SEQC).

INTRODUCCION

Los síndromes neurológicos paraneoplásicos (SNP) son un conjunto de manifestaciones del sistema nervioso (SN) de etiopatogenia desconocida, que están relacionadas con la presencia de una neoplasia maligna y que no obedecen a invasión directa por el tumor, metástasis del mismo, trastornos metabólicos ni nutricionales, infecciones oportunistas, ni son consecuencias de la radioterapia o quimioterapia para el tratamiento del cáncer. Los SNP son efectos indirectos del cáncer en el que median mecanismos inmunológicos que permiten el diagnóstico mediante la detección de anticuerpos específicos, denominados anticuerpos onconeuronales (AON).

Estos SNP son poco frecuentes, afectan a menos del 1 % de los pacientes con cáncer y representan el 1 - 7 % de sus complicaciones neurológicas. A pesar de ello, son importantes, ya que en numerosas ocasiones (70 %) preceden en meses o incluso años, a la aparición del tumor. Además, ponen de manifiesto la presencia de un cáncer oculto que puede ser detectado en fases precoces con mayores posibilidades de curación. Además, los SNP son muy incapacitantes y potencialmente mortales, su evolución es severa y condiciona un estado de invalidez en ocasiones mayor que el producido por el propio cáncer. Hasta el momento, no existe tratamiento adecuado, y el tratamiento del tumor con frecuencia es el paso más eficaz para controlar o estabilizar el trastorno neurológico. La evolución del cáncer es más benigna en estos pacientes. Los SNP globalmente poseen una relación 2 - 3 mujeres/1 varón y una mayor incidencia en las edades medias de la vida.

La fisiopatología del SNP es compleja y puede afectar a cualquier nivel del sistema nervioso central o periférico. Se cree que el tumor expresa proteínas normalmente restringidas a las neuronas y se produce una reacción inmune contra epítopos compartidos. Este proceso puede

ser considerado como un “efecto secundario” del sistema inmunológico que intenta reducir el crecimiento del tumor. Sin embargo, los mecanismos inmunopatogénicos implicados no están claros pudiendo estar implicada una disfunción de las células T reguladoras. Al mismo tiempo, los tumores producen y liberan sustancias bioactivas como hormonas, enzimas y citocinas que contribuyen al daño inflamatorio, también puede ocurrir que las células neoplásicas sintetizen inmunoglobulinas que dañen al sistema nervioso. De cualquier modo, estos síndromes se caracterizan por la presencia de títulos altos de AON en suero y/o líquido cefalorraquídeo (LCR) que facilitan el diagnóstico del SNP. Algunos anticuerpos se asocian siempre a un mismo síndrome, como es el caso de los anticuerpos contra canales de calcio en el síndrome de Lambert-Eaton (LEMS), mientras que otros anticuerpos se asocian a más de un síndrome a la vez, como los anticuerpos anti-anfifisina que pueden detectarse con el síndrome paraneoplásico de la persona rígida (Síndrome Stiff-Man) o con la encefalomiелitis.

Los tumores asociados con el SNP son histológicamente idénticos a cualquier otro excepto por la infiltración de mediadores inmunológicos como las células T, que puede ser responsable de su tamaño relativamente pequeño y por lo tanto, de la dificultad de su detección. Los más frecuentes son los timomas y el cáncer de pulmón de células pequeñas (CPCP) que afectan al 15 – 20 % y al 3 - 5% de los pacientes, respectivamente. Sin embargo, el CPCP es más prevalente y es el responsable por sí mismo de más de la mitad de casos de SNP. Otros cánceres como el de mama, ovario, útero, esófago, los retinoblastomas y linfomas también están relacionados con la enfermedad.

En base a las características clínico-inmunológicas los SNP se dividen en dos grupos (Tabla1):

- *Mediados por mecanismos de Inmunidad humoral* (anticuerpos frente antígenos de superficie). Incluyen síndromes de la unión neuromuscular, y otros de reciente descripción como la encefalitis límbica asociada a anticuerpos contra antígenos de la superficie neuronal. En estos cuadros, los tumores subyacentes suelen ser teratomas y cáncer de timo. El pronóstico es bueno con inmunoterapia, corticoides y plasmaféresis.

- *Mediados por mecanismos de Inmunidad celular* (anticuerpos frente antígenos intracelulares). Incluyen los SPN clásicos asociados a anticuerpos del tipo: Hu, Ri, anfifisina, etc. que afectan al SNC. Se asocian a diferentes tipos de tumores como cáncer de pulmón, seminoma y cáncer de mama. Presentan peor pronóstico y la inmunoterapia y corticoides son poco eficaces.

Graus y cols. definen a los AON frente a antígenos intracelulares, como anticuerpos paraneoplásicos bien caracterizados que incluyen a los anti-Hu o anticuerpos anti-núcleo de las neuronas (ANNA-1), anti-Ri (ANNA-2), anti-Yo, anti-CV2/CRMP5, anti-Ma2, anti-anfifisina y anti-Tr (PCA-Tr); y anticuerpos neurológicos paraneoplásicos parcialmente caracterizados donde se encuentran los anti-Zic4, anti-SOX y también, los anti-ANNA-3 y PCA-2.

El diagnóstico de SNP se considera seguro, probable o posible en función de los criterios que vinculan el trastorno neurológico con la respuesta inmunológica y el tumor; por lo que es necesario

establecer la relación entre los síntomas neurológicos, la presencia de un AON y el cáncer. Para que el cáncer y los signos neurológicos se consideren relacionados, el intervalo entre ellos no debe exceder de tres años. Sin embargo, la presencia aislada de un AON con un síndrome clínico compatible, confirma la existencia de un SNP y debe llevar a la investigación del cáncer. La Federación Europea de Sociedades Neurológicas (EFNS) recomienda realizar pruebas de imagen en búsqueda de la neoplasia oculta y, si no se evidencia, repetir los estudios cada 6 meses durante 4 años, ya que el 70 – 80 % de los pacientes con estos anticuerpos será diagnosticado a raíz de ellos. Sin embargo, existen SNP auténticos sin AON. En el 50 % de los casos, no se identifica ningún

Autoanticuerpo	Síndrome asociado	Tumor asociado
1.- Intracelulares		
Anti-Hu (ANNA-1)	Neuropatía sensitiva DCP*, Encefalomiелitis	CPCP**, Próstata, Neuroblastoma
Anti-Yo (PCA-1)	DCP	Ovario, Mama, CPCP
Anti-Ri (ANNA-2)	Opsoclonía-Mioclonía Encefalitis de tronco del encéfalo	Neuroblastoma Mama y ginecológicos
Anti-CV2/CRMP5	Encefalomiелitis Neuropatía sensitiva	CPCP, Timoma
Anti-anfifisina	DCP, Encefalomiелitis Síndrome persona rígida Síndrome Lambert-Eaton	Mama CPCP
Anti-Tr	DCP, Encefalitis de tronco del encéfalo	Hodgkin
Anti-Ma	DCP, Encefalitis de tronco del encéfalo	Pulmón ,Mama, Colon
Anti-Ta (Ma2)	Encefalitis límbica, Encefalitis de tronco del encéfalo	Testículo, Mama,CPCNP***
2.- Membrana		
Anti-VGCC/CCVD****	Síndrome de Lambert-Eaton (LEMS)	CPCP, Linfoma de Hodgkin
m-GluR1*****	Ataxia cerebelosa	Linfoma de Hodgkin
Anti-VGKC/LGI1 ^	Encefalitis límbica, E. de Morvan, Neuromiotonía	CPCP, Timoma
Anti-NMDAr^^	Encefalitis límbica	Teratoma ovario
Anti-AMPAr^^^	Encefalitis límbica	Timoma, CPCP, Mama
Anti-GABA _β r^^^^	Encefalitis límbica	CPCP

*DCP: Degeneración cerebelosa paraneoplásica; **CPCP: Carcinoma de pulmón de células pequeñas; ***CPCNP: Carcinoma de pulmón de células no pequeñas;

**** VGCC/CCVD: Canales de calcio dependientes de voltaje;

*****m-GluR1: Receptor metabotrópico de glutamato subtipo 1

^ VGKC: Canales de potasio dependientes de voltaje; ^^NMDr: receptor de N-metil D-aspartato; ^^AMPAr: receptor del ácido α-amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolepropionico; ^^^GABA_βr: receptor de ácido gamma-aminobutírico

Tabla 1. Anticuerpos onconeuronales en los síndromes paraneoplásicos neurológicos

tipo de AON, por tanto, la ausencia de AON no se opone, por si mismo, al diagnóstico de SNP.

DETECCION DE ANTICUERPOS ONCONEURONALES

Los anticuerpos antineuronales se identifican por el patrón de distribución inmunocitoquímico visto mediante el análisis por inmunofluorescencia indirecta (IFI) sobre un sustrato de cerebelo de primate. Los títulos de dilución recomendados para la semi-cuantificación son 1/10 y 1/100. Los anticuerpos más comúnmente evaluados son los anti-Yo (PCA-1), anti-Hu (ANNA-1) y anti-Ri (ANNA-2). Los anticuerpos anti-CV2/CRMP5, antígeno Ma2 y anfifisina también pueden ser fácilmente reconocidos. El tejido cerebral carece de sensibilidad para la detección de ciertos anticuerpos, particularmente, aquellos asociados con antígenos extracelulares y para superar este inconveniente se han utilizado técnicas moleculares para diseñar ensayos sensibles basados en cultivos neuronales y células transfectadas, pero son menos utilizados de forma rutinaria.

En cualquier muestra de suero en que se han detectado alguno de estos AON por inmunocitoquímica deberán realizarse pruebas adicionales para confirmar la especificidad de cada anticuerpo utilizando un método alternativo, tal como, la inmunotransferencia en línea (LIA) con antígenos purificados o recombinantes. La detección de AON se puede realizar, además por otras metodologías como son la inmunohistoquímica, el ensayo de inmunoenzima y la inmunoprecipitación (IP).

Un resultado positivo siempre deberá ser confirmado por dos técnicas diferentes, dado el impacto que supone su presencia para el diagnóstico del paciente. Habitualmente, el estudio se hace en la mayoría de los laboratorios, en primer lugar mediante IFI y a continuación, se confirma mediante LIA.

La mayor parte de los AON son de tipo IgG y se pueden encontrar a títulos altos en líquido cefalorraquídeo (LCR) y suero de pacientes con SNP. Los títulos no se correlacionan con la severidad de la enfermedad. Se presentan con más frecuencia en pacientes con neoplasias y alteración neurológica; pero también se pueden encontrar AON hasta en un 16 % de pacientes con cáncer neurológicamente asintomáticos. Por último, en aproximadamente el 30 % de los pacientes con SNP, se puede identificar más de un AON concurrente.

PRINCIPALES AUTOANTICUERPOS ONCONEURONALES

Los anticuerpos onconeuronales (AON) se clasifican en intracelulares y extracelulares según la localización de su diana antigénica y según su asociación o no al SNP, como se muestra en la Figura 1.

Anticuerpos frente a antígenos intracelulares

Podemos identificar un grupo de AON, Subgrupo 1a bien caracterizados que se presentan frecuentemente asociados a neoplasias y a trastornos neurológicos y a los que se les reconoce, también, como anticuerpos neurológicos paraneoplásicos.

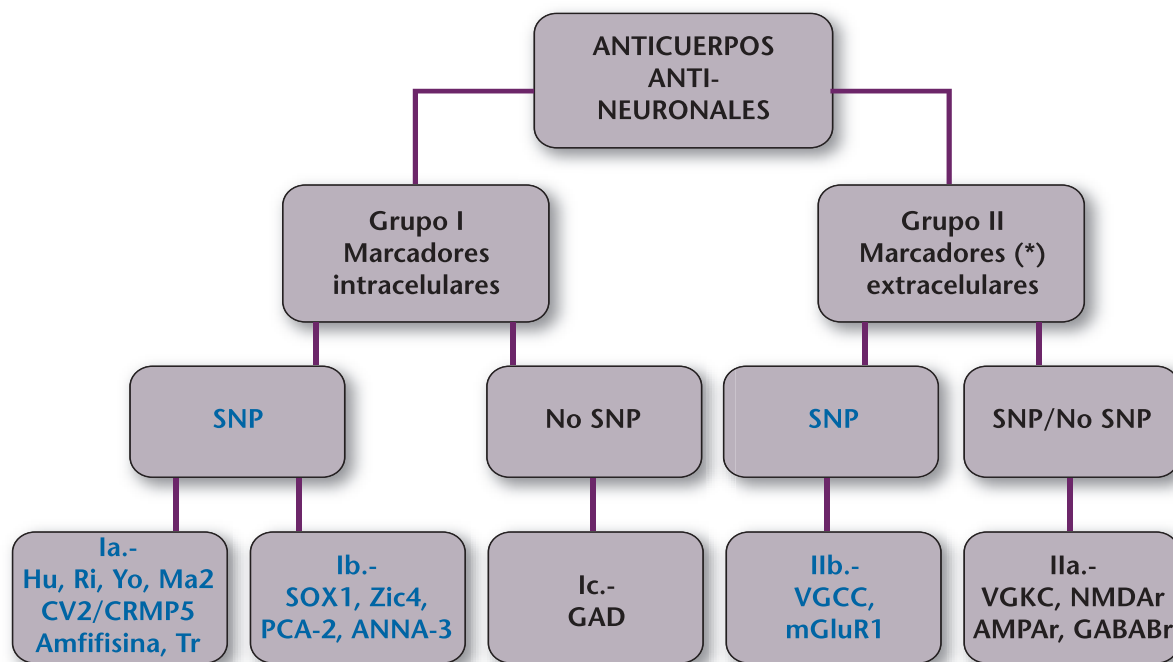


Figura 1. Clasificación de los anticuerpos anti-neuronales en relación con el SNP. Graus F, Saiz A, Dalmau J., J Neurol 2010

Anticuerpo	Antígeno	Localización	Función
Anti-Hu (ANNA-1)	HuD,HuC,HeIN1	Nuclear*	Proteínas RNA binding
Anti-Yo (PCA-1)	CDR62/CDR34	Citoplasma de células Purkinje	Desconocida
Anti-Ri (ANNA-2)	NOVA	Nuclear**	Proteínas RNA binding
Anti-CV2/CRMP5	POP66	Citoplasma de Oligodendrocitos de la materia blanca	Desconocida
Anti- anfifisina	128 kDa	Presinapsis***	Neurotransmisión
Anti Ma/Ta (Ma2)	37/40 kDa	Nucleolar, citoplasma	Desconocida
Anti-Tr (PCA-Tr)	Desconocido	Citoplasma de Purkinje	Desconocida

*Presente en todas las neuronas con débil tinción del citoplasma.

** Ausente en las neuronas del sistema nervioso periférico

*** Conexión interneuronal en la capa granular de cerebelo

Tabla 2. Características de los principales anticuerpos onconeuronales intracelulares

Las características de los principales AON intracelulares se resumen en la Tabla 2.

1. Anticuerpos anti – Hu (ANNA-1)

Es el anticuerpo más frecuente y estudiado, su antígeno se localiza en los núcleos y el citoplasma

de todas las neuronas, tanto de las centrales como de las periféricas, y también en las células tumorales. Son anticuerpos frente a una familia de proteínas de unión al RNA (Hu-D, Hu-C y Hel N1), con un tamaño molecular de 35 - 40 kDa, que se expresan en los núcleos de las neuronas del SNC y SNP. Tienen una importante función en el desarrollo y mantenimiento de las neuronas, aunque la función de los antígenos asociados al tumor es desconocida. Se postula su implicación en la estabilidad del mRNA.

Son anticuerpos asociados a neuropatía sensitiva, encefalomiелitis y degeneración cerebelosa con disfunción autónoma y, también, se ha asociado recientemente con encefalitis límbica. Cuando este anticuerpo se encuentra en pacientes adultos tiene una alta sensibilidad (80 %) para SNA, en su forma de presentación más habitual, con neuropatía sensitiva periférica y CPCP. El 80 % de los pacientes con síndromes asociados a este anticuerpo presentan CPCP.; otros tumores asociados pueden ser carcinoma de próstata, neuroblastoma, mama y sarcoma. Los pacientes con anticuerpos anti-Hu son en su mayoría hombres alrededor de la sexta década, con un mal pronóstico y con una severa e irreversible discapacidad debida a los problemas neurológicos. Este anticuerpo puede estar presente en niveles bajos en pacientes con cáncer que no tienen síntomas neurológicos (hasta un 16 % en pacientes con cáncer de pulmón). El tratamiento del cáncer no siempre mejora la función neurológica, pero lo estabiliza y limita su progresión.

Por IFI marcan el núcleo de las neuronas. La presencia de anticuerpos antinucleares y/o mitocondriales puede producir interferencias, por lo que habría que descartar estos anticuerpos en otro tipo de tejidos. Para diferenciarlos, nos podría servir que el anti-Hu también se ve en el núcleo de neuronas del plexo mientérico de Auerbach en tracto gastrointestinal.

2. Anticuerpos anti- Yo (PCA-1)

Estos anticuerpos son los detectados en tercer lugar en cuanto a su frecuencia. Se dirigen frente a proteínas del citoplasma de las células de Purkinje del cerebelo de 34, 52 y 62 kDa y en menor grado frente a neuronas de la capa molecular, así como, a grandes neuronas del tronco encefálico. Su función es desconocida, a estos antígenos (CDR-34; CDR-62.1 y CDR-62.2) se atribuye un papel en la regulación de la expresión génica, debido a su estructura tipo "*leucine zipper motifs*". También se denominan anti- PCA1.

La presencia de este anticuerpo muestra una fuerte correlación con el sexo del paciente y el tipo de cáncer. Un 99 % de los casos se detectan en mujeres y se han descrito tan solo casos aislados en hombres. Se consideran específicos y marcadores de la degeneración cerebelosa paraneoplásica (DCP). Los tumores que se asocian con este anticuerpo son los de ovario y mama (90 %); con menos frecuencia otros tumores ginecológicos (trompas de Falopio o útero), pulmón y vejiga. La resonancia magnética cerebral puede mostrar una atrofia cerebelosa. También, se han encontrado bandas oligoclonales en el LCR.

A diferencia de los anti-Hu y anti-Ri, estos anticuerpos casi siempre se detectan solos, sin ningún otro tipo de AON acompañante.

Por IFI, se observa una distribución característica que se corresponde con la tinción moteada gruesa del citoplasma de células de Purkinje debido a su unión a ribosomas, retículo endoplásmico y vesículas del complejo de Golgi. Es importante no confundir el anti-Yo con otros anticuerpos paraneoplásicos citoplasmáticos poco frecuentes como son los anti-Tr (PCA-Tr) o frente a células de Purkinje tipo 2 (PCA-2), pues tanto su clínica como el tumor asociado son diferentes.

3. Anticuerpos anti- Ri (ANNA-2)

La distribución antigénica de este anticuerpo es similar a la de los anti-Hu (núcleos y el citoplasma de las neuronas), pero se limita al sistema nervioso central. Las secciones de tejido gastrointestinal que contienen plexo se utilizan para distinguir entre las especificidades anti-Ri y el anti-Hu.

Este anticuerpo reconoce dos proteínas con un peso molecular de 55 y 80 kDa y se denominan Nova-1 y Nova-2. Su función parece estar relacionada con la regulación del pre-RNA.

Este anticuerpo puede coexistir con otros como los anti-anfifisina, CV2/CRMP5 y anti-Hu. Los anticuerpos anti-Ri se encuentran en la encefalopatía cerebelosa y del tronco cerebral, caracterizadas por opsoclonos con anomalías de la motilidad ocular. Una manifestación característica de estos anticuerpos es la opsoclonía-mioclónica. El tumor más frecuentemente asociado es el de mama, también se puede encontrar en el CPCP y de vejiga, y en el cáncer ginecológico. Este anticuerpo también se ha asociado a neuroblastoma en niños.

Por IFI, tiñen el núcleo de las neuronas y, a diferencia del anti-Hu, estos no tiñen el núcleo de las neuronas del plexo mientérico de Auerbach en tejido gastrointestinal.

4. Anticuerpos anti-CV2/CRMP5

El antígeno diana es una proteína citosólica de peso molecular de 66 kDa denominada proteína mediadora en la respuesta a colapsina 5 que se corresponde con CV2/CRMP5. Este anticuerpo es el segundo más frecuente, con algunas características comunes con los ANNA-1, en cuanto al cuadro clínico y la neoplasia asociada. Al igual que los anti-ANNA-1, están vinculados a una amplia gama de síndromes neurológicos (encefalomielitis paraneoplásica, degeneración cerebelosa y neuropatía motosensorial), siendo la alteración más frecuente, la neuropatía periférica con un CPCP subyacente en aproximadamente el 80 % de los casos. La supervivencia de los pacientes es considerablemente más larga (48 meses) en relación a los ANNA-1 (11 meses), si hay coexistencia de anti-CV2/CRMP5 y anti-ANNA-1 en un mismo paciente la supervivencia media es de alrededor de 18 meses. Este anticuerpo se asocia a CPCP y timoma.

Por IFI, tiñen el citoplasma de oligodendrocitos en cerebelo de mono. Es relativamente difícil de detectar, ya que puede ser confundido con una tinción no específica de los astrocitos que se ve a menudo en la mayoría de las muestras.

5. Anticuerpo anti-anfifisina

El antígeno es una proteína de peso molecular de 128 kDa denominada anfifisina1, ubicada en

las vesículas sinápticas y que se expresa a altas concentraciones en el sistema nervioso. Se encuentra muy concentrada en las terminaciones axónicas, donde realiza su función, relacionada con la endocitosis de las vesículas sinápticas. También se encuentra en otras células endocrinas en la retina y espermatocitos.

La presencia de este anticuerpo en pacientes con síndromes neurológicos de origen desconocido, sugiere un origen paraneoplásico. Los tumores habitualmente asociados son cáncer de mama y CACP.

Es el mayor antígeno en pacientes con síndrome de la persona rígida (Stiff-Man) y también se asocia a LEMS, polineuropatía moto-sensorial, encefalomielitis con rigidez y DCP. En pacientes sin cáncer, el síndrome de la persona rígida se asocia a otro autoantígeno que es la glutamato descarboxilasa (Anti-GAD) que en un alto porcentaje de casos se asocia a diabetes mellitus tipo I.

Por IFI, tiñen el neuropilo de la capa molecular del cerebelo y presenta una intensa tinción en la capa granular. El neuropilo es la porción del tejido nervioso que contiene una trama de procesos entremezclados e interconectados de células neuronales y gliales donde ocurren la mayoría de las interacciones sinápticas.

6. Anticuerpos anti-Ma

Reconocen a proteínas de cerebro y testículos entre las que se incluyen: Ma1, Ma2 y otras no caracterizadas. Son proteínas de peso molecular de 37 y 40 kDa que se expresan en núcleo y nucleolo de neuronas del SNC y, aunque son altamente homólogas son codificadas por genes diferentes. En este sentido, Ma1 se expresa en cerebro y testículo, mientras que Ma2 sólo lo hace en cerebro.

Estos anticuerpos se han asociado a encefalitis límbicas paraneoplásicas, afectando a regiones límbica, inferior del cerebro y cerebelo. En un 80 % de los pacientes se desarrollan seminomas y tumores de células germinales.

Por IFI, se tiñe el nucleolo neuronal, una débil tinción citoplasmática, y células germinales testiculares (anti- Ma1).

7. Anticuerpos anti- Tr (PCA-Tr)

Este anticuerpo anti-Tr (también llamado PCA-Tr) se asocia, sobre todo en hombres con degeneración cerebelosa paraneoplásica (DCP) y enfermedad de Hodgkin. Ha sido incluido más recientemente por algunos autores entre los anticuerpos bien caracterizados y asociados a los SNP. El antígeno se expresa en el citoplasma de células de Purkinje, así como, en axones y dendritas. El anticuerpo ha sido parcialmente caracterizado pero tanto la identidad del antígeno como la función son desconocidas.

Por IFI, se manifiestan con un patrón moteado fino tanto el citoplasma como las dendritas proxi-

males de las células de Purkinje y hay que diferenciarlo del anti-Yo. Este anticuerpo se evidencia en LCR y puede desaparecer espontáneamente durante la evolución de la enfermedad.

Otros anticuerpos frente a antígenos intracelulares relacionados con el cáncer.

Dentro de los anticuerpos frente a antígenos intracelulares parcialmente caracterizados cabe destacar los anticuerpos anti-células de Purkinje de tipo 2 (PCA-2) y los anticuerpos ANNA-3, así como, los anticuerpos anti-Zic4 y anti-SOX1.

Los anticuerpos anti-PCA-2 se han identificado en un pequeño grupo de pacientes con CPCP. Por IFI, se reconocen por su unión con el soma de las células de Purkinje del cerebelo y de las dendritas, en la capa interna granular y en el núcleo dentado. Estos anticuerpos tiñen los elementos neurales en el riñón y el intestino.

Los anticuerpos ANNA-3 constituyen el tipo menos frecuente de anticuerpos nucleares antineuronales tipo 3 (ANNA-3). Se han descrito en algunos pacientes con SNP asociados con el CPCP. Por IFI, se tiñen los núcleos de las células de Purkinje fuertemente, con tinción mínima de la capa molecular, sin tinción de neuronas en cerebelo, y marca los núcleos de los podocitos renales. Puede coexistir con otros AON.

Los anticuerpos anti-Zic4 son anticuerpos dirigidos frente a las proteínas Zic4 perteneciente a una familia de zinc-proteínas (Zic1, Zic2, Zic3, Zic4 y Zic5) codificada por la familia de genes Zic, que tienen un papel importante en el desarrollo del sistema nervioso. La presencia de los anticuerpos anti-Zic4 tiene una fuerte asociación con el CPCP donde se puede encontrar asociado a otros AON (anti-Hu, anti-CV2/CRMP5 y menos frecuentemente con anti-Ri). Se asocian fundamentalmente a degeneración cerebelosa paraneoplásica en el contexto del CPCP y también puede encontrarse la encefalomiелitis paraneoplásica. Por inmunohistoquímica, tiñen el núcleo de las neuronas de la capa granular del cerebelo y reactividad menos intensa con otras neuronas, incluidas las células, de mayor a menor orden, de Purkinje y las neuronas de los núcleos cerebelosos profundos del tronco cerebral y el cerebro. La confirmación se realiza mediante inmunotransferencia utilizando la proteína recombinante Zic4.

Los anticuerpos anti-SOX1 o anti-glial nuclear (AGNA) se han descrito recientemente y difieren de otros anticuerpos paraneoplásicos en que no son específicos ya que puede darse en síndromes neurológicos o en tumores, aisladamente. Por inmunohistoquímica, se localizan en los núcleos de las células gliales de Bergmann del cerebelo adulto. Se detectan en el 64 % de los pacientes con LEMS paraneoplásico causado por anti-voltaje de canales del calcio (VGCC) y, con menos frecuencia, en el LEMS idiopático o en el CPCP aislado (2 %). La utilidad del anticuerpo-SOX1 es evidente en la distinción entre la forma idiopática y la paraneoplásica.

Otros anticuerpos onconeuronales extracelulares relacionados con el cáncer.

Dentro de este grupo se incluyen los anticuerpos frente a dianas extracelulares asociados a los SNP, tales como los anticuerpos anti-voltaje de canales del calcio (VGCC) y los mGluR1.

Los anti-VGCC están dirigidos frente a los canales del calcio de alto voltaje y se han asociado a DCP y al LEMS en los pacientes con CPCP y se encuentran asociados a los anticuerpos anti-Hu hasta en un 23 % de los casos.

Los anticuerpos anti-mGluR1 son anticuerpos frente al receptor metabotrópico de glutamato del subtipo 1. Sólo se han descrito en un pequeño grupo de pacientes y se manifiesta con ataxia cerebelosa en presencia de linfoma de Hodgkin.

Otros anticuerpos extracelulares están constituidos por anticuerpos dirigidos frente a antígenos extracelulares que pueden encontrarse tanto asociados al SNP como a alteraciones neurológicas no paraneoplásicas. Estos anticuerpos son los anti-VGKC (anti-canales de potasio dependientes de voltaje) y complejos de proteínas relacionadas a ellos, anti-NMDAr (receptor de N-metil D-aspartato), anti-AMPAr (receptor del ácido α -amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolepropionico o receptor quisqualato) y anti-GABA_Br (subunidad B del receptor de ácido gamma-aminobutírico) y no serán tratados en este tema.

Conclusiones.

La presencia de determinados síndromes neurológicos debe poner sobre aviso de la posibilidad de un SNP, sobre todo, en aquellos pacientes que padecen algún tipo de cáncer frecuentemente asociado a esta patología como son el cáncer de pulmón, mama, ovario, y otros. En otros casos, el hallazgo de estos anticuerpos ante un SNP es útil ya que orientan hacia la búsqueda de una posible neoplasia oculta.

Los anticuerpos neuronales, por tanto, son útiles marcadores de diagnóstico de la enfermedad cerebral y también, en algunos casos, pueden evidenciar una enfermedad maligna oculta, lo que facilita un diagnóstico más rápido y un tratamiento precoz y, por consiguiente, un mejor pronóstico. Sin embargo, también existen SNP sin presencia de anticuerpos onconeuronales.

BIBLIOGRAFÍA

- 1. Cervantes-Arriaga A, Vargas-Cañas S, Rodríguez-Violante M.** The clinical use of auto-antibodies in neurology. *Rev Neurol.* 2008 Jul 16-31; 47(2):89-98
- 2. Chan KH, Vernino S, Lennon VA.** ANNA-3 anti-neuronal nuclear antibody: Marker of lung cancer-related autoimmunity. *Ann Neurol* 2001; 50:301-11
- 3. Didelot A, Honnorat J.** Paraneoplastic neurological síndromes. *Rev Med Interne.* 2011 Oct; 32(10):605-11

- 4. Graus F, Saiz A, Dalmau J.** Antibodies and neuronal autoimmune disorders of the CNS. *J Neurol.* 2010 Apr; 257(4):509-17
- 5. Graus F, Dalmau J.** CNS autoimmunity: new findings and pending issues. *Lancet Neurol.* 2012 Jan; 11(1):17-9.
- 6. Hoffmann LA, Jarius S, Pellkofer HL, Schueller M, Krumbholz M, Koenig F, Jhanis W, la Fougere C, Newman T, Vincent A, Voltz R.** Anti-Ma and anti-Ta associated paraneoplastic neurological syndromes: 22 newly diagnosed patients and review of previous cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2008 Jul; 79(7):767-73
- 7. Karim AR, Jacob S.** Immunological markers in neurological disorders. *Ann Clin Biochem.* 2012 Jan; 49(Pt 1):29-43
- 8. Lai M, Huijbers MG, Lancaster E, Graus F, Bataller L, Balice-Gordon R, Cowell JK, Dalmau J.** Investigation of LGI1 as the antigen in limbic encephalitis previously attributed to potassium channels: a case series. *Lancet Neurol.* 2010 Aug; 9(8):776-85
- 9. Lancaster E, Lai M, Peng X, Hughes E, Constantinescu R, Raizer J, Friedman D, Skeen MB, Grisold W, Kimura A, Ohta K, Iizuka T, Guzman M, Graus F, Moss SJ, Balice-Gordon R, Dalmau J.** Antibodies to the GABA(b) receptor in limbic encephalitis with seizures: case series and characterisation of the antigen. *Lancet Neurol.* 2010 Jan; 9(1):67-76
- 10. Lancaster E, Martinez-Hernandez E, Dalmau J.** Encephalitis and antibodies to synaptic and neuronal cell surface proteins. *Neurology.* 2011 Jul 12; 77(2):179-189
- 11. Rosenfeld MR, Dalmau J.** Update on paraneoplastic and autoimmune disorders of the central nervous system. *Semin Neurol.* 2010 Jul; 30(3):320-31
- 12. Sillevs Smitt P, Kinoshita A, De Leeuw B, et al.** Paraneoplastic cerebellar ataxia due to autoantibodies against a glutamate receptor. *N Engl J Med* 2000; 342: 21-7
- 13. Vernino S, Lennon VA.** New Purkinje cell antibody (PCA-2): Marker of lung cancer-related neurological autoimmunity. *Ann Neurol* 2000; 47:297-305

EDUCACIÓN CONTINUADA EN EL LABORATORIO CLÍNICO COMITÉ DE EDUCACIÓN

M. Rodríguez (*presidente*), D. Balsells, R. Deulofeu, M. Gassó, J.A. Lillo, A. Merino, A. Moreno, MC. Villà

ISSN 1887-6463

Octubre 2012 (recibido para publicación junio 2012)