



Síndromes paraneoplásicos neurológicos: ¿Un fenómeno autoinmune?



 10 min.



La Dra. Vanesa Chavez, nos acerca una revisión sobre Síndromes Paraneoplásicos neurológicos, su probable mecanismo fisiopatogénico y presentaciones más frecuentes.



Dra. Vanesa P. Chavez. Bioquímica
Jefa del Área Inmunología
Dpto. de Docencia e Investigación de
Laboratorio MANLAB-Génesis



E-mail: inmunologia@emanlab.com.ar



Introducción:

En neurología el concepto de síndrome paraneoplásico (SP) se reserva para los síndromes que aparecen en relación con un cáncer, generalmente oculto, y cuya causa no es aún bien conocida. Los SP neurológicos son poco frecuentes, con una incidencia inferior al 1% de los pacientes con cáncer, y pueden afectar diversas áreas del sistema nervioso.

Estos síndromes tienen en común la aparición sub aguda del cuadro clínico, generalmente grave, en ausencia de evidencia de cáncer, que no suele manifestarse hasta meses o años después.

Dada la escasa incidencia de estos síndromes y la ausencia del tumor al inicio

de la enfermedad, el diagnóstico requiere un alto índice de sospecha.

Recientemente se han descripto autoanticuerpos anti-neuronales muy específicos que permiten orientar el diagnóstico. Este hallazgo, además, ha reforzado la hipótesis autoinmune, en la que una respuesta inmune inicialmente dirigida contra antígenos tumorales afecta al sistema nervioso, que presenta antígenos idénticos o similares.

En esta revisión se describirán las características generales de los SPN neurológicos, su probable mecanismo fisiopatogénico y presentaciones más frecuentes.

Síndrome paraneoplásico

Definición: Se define como Síndrome Para-neoplásico a todo signo o síntoma que presente un paciente portador de un tumor, como consecuencia de los daños a órganos o tejidos que se encuentran alejados del sitio de una neoplasia maligna y que no pueda ser atribuido al tumor primario o a sus metástasis, ni sea causado por hipersecreción hormonal normotópica, esto es, la producción exagerada por parte del tumor de una hormona normalmente secretada por el tejido del cual deriva la neoplasia (ej. Hipertiroidismo en un cáncer del tiroides).

Los síndromes paraneoplásicos pueden afectar a la mayoría de los órganos y tejidos, ejemplos de esto constituyen el síndrome de Trousseau, síndrome de Cushing y los estados de hipercalcemia del cáncer. La mayoría de estos síndromes ocurren porque el tumor segrega sustancias que imitan a las hormonas normales o que

interfieren con las proteínas circulantes. Algunos trastornos neurológicos paraneoplásicos son causados por mecanismos similares, como ser: la miopatía y encefalopatía carcinoides, sin embargo, la gran mayoría son inmunomediados.

Los tipos de cáncer que causan los SPN neurológicos a menudo son asintomáticos y ocultos; siendo los síntomas neurológicos los que llevan al paciente a la consulta médica.

Los síntomas y signos de síndromes paraneoplásicos son diversos, pero algunas características son comunes. El trastorno neurológico generalmente aparece antes de que el cáncer haya sido identificado. En muchos casos, una búsqueda inicial para el cáncer no tiene resultado, el tumor se encuentra meses o pocos años después de la aparición del síndrome neurológico.

La tomografía por emisión de positrones de cuerpo entero puede ser el mejor método de detección para localizar el cáncer oculto. El tumor puede ser indolente, la enfermedad neurológica por lo general se desarrolla luego muy rápidamente. Los trastornos neurológicos paraneoplásicos suelen ser graves, a menudo incapacitantes y, a veces, letales.

Características fisiopatológicas: Modelo de patogénesis autoinmune.

El mecanismo implica la expresión ectópica de un tumor de un antígeno que normalmente se expresa exclusivamente en el sistema nervioso.

Algunos de estos antígenos, se expresan también en otros tejidos, como el testículo normal, órgano que como el cerebro, se encuentra en un sitio

MEDICINA GENÓMICA

Contamos con un perfil integral que incluye los análisis referidos a los avances en genética:

Cánceres Hereditarios

- Cáncer hereditario de mama y/u ovario (Genes BRCA 1 y BRCA 2)
- Detección de p53 (exones 4-5-6-7-8-9)
- HER2/NEU
- K-Ras

Citogenética

- Cariotipo de Alta Resolución
- Cariotipo en material de aborto espontáneo
- Citogenética clásica
- Citogenético prenatal en Velloidades Coriónicas - Cultivo
- Citogenético prenatal en Velloidades Coriónicas - Directo
- Cr22Q11

Enfermedades Cardiovasculares

- Apo E (Estudio de alelos asociados a riesgo vascular)
- ECA (Enzima convertidora de angiotensina)
- Genotipo CYP2C9 (Hipersensibilidad a la Warfarina)

Enfermedades Hereditarias

- Alzheimer (variantes alélicas de Apo E)
- Ataxia de Friedreich
- Ataxia espino-cerebelosa tipo 1 (SCA-1)
- Ataxia espino-cerebelosa tipo 2 (SCA-2)
- Ataxia espino-cerebelosa tipo 3 (SCA-3)
- Ataxia espino-cerebelosa tipo 6 (SCA-6)
- Ataxia espino-cerebelosa tipo 7 (SCA-7)
- Ataxia espino-cerebelosa tipo 8 (SCA-8)
- Atrofia espinal bulbar (Enfermedad de Kennedy)
- Atrofia muscular espinal tipo I (SMA I)
- Charcot Marie-Tooth IA
- Corea de Huntington
- Distonía de torsión temprana (DYT 1)
- Distrofia miotónica de Steiner
- Distrofia óculo faríngea
- Duchenne, distrofia muscular (9 deleciones)
- Fibrosis Quística (Mutación Delta F508)
- Fibrosis Quística (Otras Mutaciones)
- Fragilidad del cromosoma X
- Fragilidad del cromosoma X en Diag. Prenatal
- Neuropatía tomaculosa (HNPP)
- Poliquistosis renal (PKD I y/o PKD II).
- Estudio de ligamiento Fliar.
- Prader Willi (paciente-padre-madre) Microsatélites
- Prader Willi-metilación (presencia de la mutación)
- Síndrome de Angelman (paciente-padre-madre) Microsatélites
- Síndrome de Angelman-metilación (presencia de la mutación)
- Sordera hereditaria (Mutación 35delG en el gen de la conexina 26)

Enfermedades Metabólicas

- Galactosemias
- Enfermedad de Gaucher
- MELAS (secuenciación del transfer de leucina)
- Enfermedad de Canavan
- Enfermedad de Tay-Sachs
- MERRF (A834G en ARNt lisina)
- NARP (T8993G en ADN mitocondrial)
- Panel Askenazi (caso índice)
- Panel Askenazi (cada Fliar.)

Esterilidad

- AZF (Estudio de 9 microdeleciones en el cromosoma Yg11)
- SRY (Detección del gen SRY)
- Determinación de la variante 5AT en el gen de la fibrosis quística

Estudios de Filiación e Identidad

- Filiación (padre alegado-hijo)
- Filiación (padre alegado-hijo-madre)
- Tipificación de ADN (DNA Typing)

Infectología

- Adenovirus (genoma)
- Bordetella pertussis (genoma)
- Chlamydia trachomatis (genoma)
- Citomegalovirus (CMV) (genoma)
- Citomegalovirus (CMV) Carga Viral
- Coxsackie virus (genoma)
- Echovirus (genoma)
- Enterovirus (EV) (genoma)
- Epstein - Barr (EBV) (genoma)
- Epstein Barr Carga Viral
- Hepatitis B (HBV) (genoma)
- Hepatitis B (HBV) (carga viral)
- Hepatitis B (HBV) (genotipificación)
- Hepatitis C (HCV) (carga viral)
- Hepatitis C (HCV) (genoma)
- Hepatitis C (HCV) (genotipificación)
- Herpes 6 (genoma)
- Herpes simplex I y II (HSV I y II) (genoma)
- HIV (DNA Proviral)
- HIV (carga viral)
- HIV (genoma)
- HIV (Resistencia a antirretrovirales)
- HTLV I y II (genoma)
- Mycobacterium tuberculosis (genoma)
- Mycoplasma pneumoniae (genoma)

- Papilomavirus (HPV) (tipificación subtipos 16 y 18)
- Parvovirus (genoma)
- Pneumocystis carinii (genoma)
- Toxoplasma gondii (genoma)
- Trypanosoma cruzi (genoma)
- Varicela zoster (VZV) (genoma)
- Virus JC (genoma)

Inmunología y Transplante

- Cross Match contra donante
- Cross Match frente a panel
- HLA 29
- HLA ABC
- HLA B27
- HLA DQ
- HLA DR
- Quimerismo (estudio pre y post trasplante)

Neoplasias Hematológicas

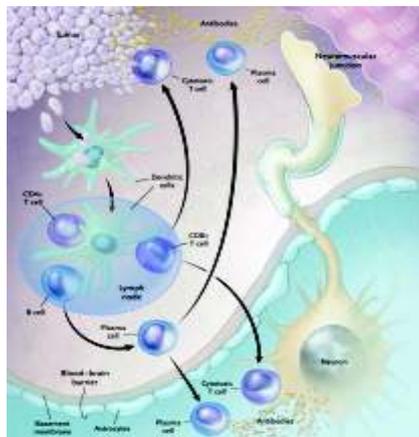
- Beta Talasemia
- Citogenética clásica en leucemias
- Deleciones de Tal 1 (del gen Tal/SIL-TAL 1)
- Factor II de Protrombina (Mutación G20210)
- Factor V de Leiden
- Hemocromatosis (Mutación C282Y)
- Hemocromatosis (Mutación H 63 D)
- Inmunofenotipo en leucemias
- Inversión i(16)/CBFB-MYB II
- Jak 2
- MTHFR
- PAI (polimorfismo 4G/5G en PAI-1)
- Rearreglo del Gen del receptor de Células T/ TCR-γ
- Traslocación Bcl-1/ t (11;14)
- Traslocación Bcl-2/IgH t (14;18)
- Traslocación BCR-ABL t (9;22) Cuantificación
- Traslocación BCR-ABL t (9;22) Detección de p190/p210
- Traslocación PML-RAR alfa t (15-17)
- Traslocación t (1,19)
- Traslocación t (8,14)
- Traslocación t (8,21), (M2)/AML1-ETO
- Traslocación t (12,21)/ TEL-AML1
- Traslocación t (2,5) ALK
- Traslocación t (4,11)

inmunológicamente privilegiado.

El antígeno tumoral es idéntico a los antígenos neuronales, pero por razones desconocidas el sistema inmunológico los identifica como extraños y desarrolla un ataque inmune. Este ataque, controla el crecimiento del cáncer y pueden, en algunos casos delimitar su crecimiento. Sin embargo, los anticuerpos y células T citotóxicas, que son específicas para el antígeno, no son suficientes para causar la enfermedad neurológica, a menos que cruce la barrera hematoencefálica y reaccionen con las neuronas que expresan el antígeno onconeural.



Figura 1: Un tumor que no afecta el sistema nervioso expresa una proteína que el sistema inmune reconoce como no propia. Las células tumorales apoptóticas son fagocitadas por las células dendríticas que migran a los ganglios linfáticos, donde activan células CD4 +, CD8 + y células B específicas de antígeno. Las células B maduran transformándose en células plasmáticas que producen anticuerpos contra el antígeno tumoral. Los anticuerpos citotóxicos o las células T CD8 +, no sólo limitan el crecimiento del tumor, sino que también reaccionan con partes del sistema nervioso fuera de la barrera hematoencefálica, causando la sintomatología propia del síndrome paraneoplásico. En la figura, los anticuerpos reconocen antígenos presentes en los canales de calcio voltaje dependientes en la unión neuromuscular, ocasionando el síndrome miasténico de Lambert –Eaton. En otras circunstancias, tanto los plasmocitos como linfocitos T citotóxicos atraviesan la barrera hematoencefálica atacando las neuronas.



Darnell and Posner 349 (16): 1543, Octubre 16, 2003

Características clínicas y hallazgos de laboratorio

Los trastornos neurológicos paraneoplásicos pueden afectar a cualquier parte del sistema nervioso. Algunos de ellos sólo afectan a una misma zona (encefalitis límbica) o un solo tipo de células (células de Purkinje del cerebelo). En otros casos, múltiples niveles del sistema nervioso están involucrados (encefalomieloradiculitis).

Los síntomas y signos de los síndromes paraneoplásicos son diversos, pero algunas características son comunes. Se caracterizan por dificultad en los movimientos y el mantenimiento del balance del cuerpo, pérdida del tono muscular, dificultad para tragar, pérdida de la memoria, problemas en la visión, etc.

El examen del líquido cefalorraquídeo revela una leve pleocitosis (30 a 40 células blancas por milímetro cúbico), en las primeras etapas de la enfermedad, un nivel ligeramente elevado de proteínas (50 a 100 mg por decilitro) y un elevado nivel de IgG, este último persistente. El análisis de células de líquido cefalorraquídeo en pacientes con degeneración cerebelosa paraneoplásica, ha revelado que el tipo celular predominante (más del 75 por ciento) es las células T, con un pequeño componente (menos del 10 por ciento) de células B y células natural killer.

Tal vez una de las características más importantes para el diagnóstico de muchos pacientes con síndromes paraneoplásicos es la presencia de anticuerpos en su suero (y el líquido cefalorraquídeo) que reaccionan con el sistema nervioso y el cáncer subyacente, que son denominados anticuerpos anti-coneuronales.

La identificación de estos anticuerpos ha mejorado sustancialmente la capacidad de hacer un diagnóstico temprano y ha dado lugar a la idea de que los trastornos neurológicos paraneoplásicos son inmunomediados.

Aunque hay un considerable solapamiento, cada uno de estos anticuerpos se asocia con un estrecho

espectro de síndromes clínicos y de un restringido grupo de cánceres (Tabla 1), son altamente específicos para la identificación de un paciente con discapacidad neurológica que tiene un síndrome paraneoplásico y sugieren el sitio del cáncer subyacente.



Tabla 1: Autoanticuerpos anti-neuronales relacionados con enfermedades del sistema nervioso.

Anticuerpo	Síndrome	Antígeno	Localización	Tumor asociado
Anti CCVD	Síndrome de Lambert-Eaton	Canales de calcio voltaje dependiente	Presinapsis de la placa neuromuscular	CPCP
Anti Hu	Encefalitis límbica	Proteínas ligadas al ARN	Núcleos neuronales	CPCP
Anti Yo	Degeneración cerebelosa	Proteína del aparato de golgi	Citoplasma de células de Purkinje	Ovario, Mama
Anti CV2	Neuropatía sensitiva	Subset glial de 66 Kd	Oligodendrocitos	Timoma, CPCP
Anti Ri	Opsoclonus-mioclonus	Proteína ligada al ARN	Núcleos de las neuronas centrales	Mama, Vejiga, CPCP

CPCP: Cáncer de células pequeñas de pulmón.

Tratamiento

Dada la naturaleza autoinmune en la patogenia de los síndromes paraneoplásicos, se han planteado dos enfoques para el tratamiento: la eliminación de la fuente del antígeno mediante ataque directo al tumor y la supresión de la respuesta inmune.

Para muchos síndromes paraneoplásicos, el primer enfoque es el único tratamiento eficaz. En el síndrome de Lambert-Eaton y el síndrome de la miastenia gravis, la plasmaféresis o inmunoglobulina intravenosa suele ser eficaz en la supresión de la respuesta inmune.

Si la enfermedad está mediada por células T, como se sospecha, en muchos trastornos del sistema nervioso central, tales como la degeneración cerebelosa paraneoplásica con anticuerpos anti-Yo, o encefalomielitis con anti-Hu, se han probado con buenos resultados las drogas, como tacrolimus o micofenolato.

Debido a que la patogénesis de muchos trastornos paraneoplásicos es desconocida y tanto la inmunidad humoral como la mediada por células pueden estar

involucradas, puede ser conveniente suprimir las dos ramas del sistema inmunológico.

Para la mayoría de síndromes paraneoplásicos, la inmunoterapia no es efectiva. Dado que los rasgos patológicos de los trastornos neurológicos paraneoplásicos sugieren una respuesta inmune destructiva, el tratamiento con inmunosupresión debe comenzar lo más rápidamente posible.

Pronóstico

Algunos trastornos, como el síndrome miasténico de Lambert-Eaton y el síndrome de la miastenia gravis, responden bien a la inmunosupresión y, posteriormente, al tratamiento del tumor subyacente. La neuropatía periférica asociada con mieloma osteoesclerótico, generalmente se resuelve cuando el tumor es tratado con radioterapia. Otros trastornos, tales como opsoclonus-mioclonus en adultos, pueden responder al tratamiento del tumor subyacente, la inmunosupresión, o ambos, o bien puede resolver espontáneamente.

Los trastornos relacionados con el sistema nervioso central, tales como la encefalomiелitis o la degeneración cerebelosa paraneoplásica, suelen responder mal al tratamiento, sin embargo muestran una mejoría cuando se trata el tumor subyacente.

La razón de los diferentes pronósticos, probablemente tiene que ver con las características patológicas en cada caso. El síndrome miasténico de Lambert-Eaton y la miastenia gravis, son enfermedades que afectan la unión neuromuscular, la que puede recuperar su función una vez que la causa ha sido resuelta, porque no hay pérdida de neuronas de la matriz.

Sin embargo, trastornos tales como la degeneración cerebelosa paraneoplásica se asocian generalmente con la pérdida neuronal, y dado que son de evolución subaguda y el tratamiento es a menudo con retraso, las neuronas mueren, haciendo imposible la recuperación.

Bibliografía consultada

- Robert B. Darnell, MD, PhD, Jerome B. Posner, MD. Paraneoplastic Syndromes involving the nervous system. N Engl J Med 2003;349:1543-1554.
- Robert B. Darnell, MD, PhD. The importance of defining the paraneoplastic neurologic disorders. N Engl J Med 1999;340:1831-1833.
- Cao Y, Abbas J, Wu X, Dooley J, van Amburg AL. Anti Yo positive paraneoplastic cerebellar degeneration associated with ovarian carcinoma: case report and review of the literature. Gynecol Oncol 1999;75:178-183.
- Babikian VL, Stefansson K, Dieperink ME, et al. Paraneoplastic myelopathy: antibodies against protein in normal spinal cord and underlying neoplasm. Lancet 1985;2:49-50.
- 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.
- Arturi AS, Marcos JC, Babini JC. Enfermedades autoinmunes. 1ª ed. 2004.



EVOLUCIÓN Y CRECIMIENTO

en autoinmunidad y alergia

AUTOINMUNIDAD ELISA

ANA-Detect (26 Antígenos). Orgentec
ENA Screening (6 Antígenos). Immuno Concepts
ENA Screen (6 Antígenos). Orgentec
ENA Multiparamétrico. Immuno Concepts
ENA Combi. Orgentec
ENA Profile (4 Antígenos). Orgentec
ENA Profile (6 Antígenos). Orgentec
Anti SS-A; SS-B; Sm; RNP/Sm; Scl70; Jo-1. Orgentec
Anti RNP 70Kd. Orgentec
Anti MCV (anti Vimentina Citrulinada Mutada). Orgentec
Cardiolipina IgG & IgM. (1 cut-off). Immuno Concepts
Cardiolipina Screening. Immuno Concepts
Cardiolipina IgG & IgM. (6 calibradores). Orgentec
β2 Glicoproteína I IgG & IgM. Orgentec
Gliadina IgA. Radim
Gliadina IgG. Radim
Transglutaminasa IgA. Radim
Transglutaminasa IgG. Radim
Anti Tissue Transglutaminase IgA. Orgentec
Anti Tissue Transglutaminase IgG. Orgentec

AUTOINMUNIDAD IFA

HEp-2. Immuno Concepts
HEp-2. Orgentec
HEp-2000. Immuno Concepts
nDNA (Crithidia luciliae). Immuno Concepts
nDNA (Crithidia luciliae). Orgentec
ANCA Etanol. Immuno Concepts
ANCA Formol. Immuno Concepts
Anti-Endomysium Antibodies (AEA) Monkey esophagus. Orgentec
Rat Liver / Kidney / Stomach. Orgentec
Rat Liver / Kidney (with Medulla) / Stomach. Orgentec
Rat Stomach. Orgentec
Rat Kidney. Orgentec
Rat Kidney / Stomach. Orgentec
Rat Liver. Orgentec

AUTOINMUNIDAD INMUNOBLOT

ANA- 9 Line (9 Antígenos). Orgentec
Gastro 5 Line (Gliadina, Transglutaminasa, Factor intrínseco, antígeno Células parietales, ASCA). Orgentec
ANCA-3-Line (PR3, MPO, GBM). Orgentec

ALERGIA ELISA

IgE total. Radim
IgE específica. Radim
Más de 400 alérgenos biotinilados. Radim



(011) 4771-3783/4771-7676
www.bioars.com.ar

