


**MANLAB®**

Diagnóstico Bioquímico y Genómico

## Detección de anticuerpos antineuronales: Síndromes neurológicos paraneoplásicos y encefalitis autoinmune

 12 min.


El síndrome neurológico paraneoplásico (SNP) se define por la presencia de anticuerpos circulantes dirigidos contra antígenos expresados en sistema nervioso central o periférico tales como canales, receptores o proteínas asociadas que se localizan en la membrana celular sináptica o extrasináptica. En aproximadamente el 80% de los casos, el SNP se manifiesta antes de que se arribe al diagnóstico de cáncer. La detección de anticuerpos antineuronales ayudará a obtener un adecuado diagnóstico que permitirá reconocer un pequeño tumor y potencialmente curarlo.



Guillermo G. Nuñez Taquia<sup>1</sup>,  
Marcela Ferrería<sup>2</sup>,  
Víctor M. Cárdenas Delgado<sup>3</sup>

Laboratorio MANLAB

<sup>1</sup> Bioquímico, Doctor de la UBA. Área Autoinmunidad.

<sup>2</sup> Bioquímica. Área Autoinmunidad.

<sup>3</sup> Bioquímico, Doctor de la UBA. Área Autoinmunidad

E-mail: guillermo.nunez@manlab.com.ar



### 1. Introducción

Las enfermedades inmunomediadas del sistema nervioso central constituyen un grupo heterogéneo. Estas enfermedades incluyen el síndrome neurológico paraneoplásico (SNP) clásico y la encefalitis autoinmune que se asocia a la presencia de anticuerpos dirigidos contra la superficie celular o contra receptores sinápticos que pueden no estar asociados a procesos oncológicos (Dalmau and Rosenfeld, 2014).

El término “síndrome paraneoplásico” hace referencia al conjunto de signos y síntomas que surgen como resultado del daño a órganos y tejidos en lugares remotos al sitio del tumor primario o sus metástasis (López Hernández, 2012). Los síndromes paraneoplásicos son manifestaciones asociadas a procesos oncológicos que no se deben al crecimiento tumoral ni a las manifestaciones metabólicas, infecciosas o tóxicas derivadas del tratamiento (Pignolet *et al.*, 2013), sino que aparecen como resultado de la secreción de péptidos funcionales y hormonas por parte del tumor (en el caso de los síndromes endócrinos paraneoplásicos) o bien como resultado de fenómenos de inmunorreactividad cruzada entre antígenos normales y antígenos tumorales (en el caso de los síndromes neurológicos paraneoplásicos) (Pelosof and Gerber, 2010).

Los SNP se definen entonces por la presencia de anticuerpos circulantes dirigidos contra antígenos expresados en

## DS-11 Espectrofotómetro

MEDICIÓN DE MICROVOLÚMENES CADA VEZ MÁS FÁCIL!

- Mínimo volumen de muestra: 0.5 ml y máxima sensibilidad
- Amplio rango de concentración: Más de 25,000 ng/ul dsDNA ó 750 mg/ml BSA
- Espectro de longitud de onda UV-Vis (190-840 nm)
- Pantalla de alta definición, táctil, color, de 7 pulgadas, compatible con el uso de guantes
- Sistema independiente: No requiere instalación de software, ni PC asociada
- Máxima conectividad: Ethernet, WiFi y 3 USB
- Sin necesidad de mantenimiento. No requiere calibración de rutina
- Diseño compacto, disponible en 4 colores!

DeNovix





ISO 9001:2008  
Management  
System  
[www.tuv.com](http://www.tuv.com)  
ID 9105021490

Estomba 964 | C1427COV CABA  
Buenos Aires | Argentina  
Tel: 54 11 4859 5300  
info@tecnolab.com.ar

[tecnolab.com.ar](http://tecnolab.com.ar)

sistema nervioso central o periférico tales como canales, receptores o proteínas asociadas que se localizan en la membrana celular sináptica o extrasináptica (Leypoldt and Wandinger, 2013). Estos autoanticuerpos, denominados globalmente *anticuerpos onconeuronales*, pueden mediar una respuesta celular contra el tejido nervioso y se asume que se originan durante el curso normal de la respuesta inmune antitumoral. Se sabe que los blancos de esta respuesta inmune lo constituyen autoantígenos cuya expresión es fisiológica en el sistema nervioso normal, pero que también se expresan de manera ectópica en la células tumorales (Pignolet *et al.*, 2013), especialmente aquellos tumores constituidos por células pertenecientes al linaje neuroectodérmico (Leypoldt and Wandinger, 2013).

Los mismos criterios diagnósticos de SPN pueden aplicarse en adultos y niños. Sin embargo, debido al tipo de tumor involucrado en pediatría (teratoma, neuroblastoma y linfoma de Hodgkin), el intervalo máximo entre el inicio de los síntomas neurológicos y la presentación del tumor es menor (Iran, 2013).

En aproximadamente el 80% de los casos, el SNP se manifiesta antes de que se arribe al diagnóstico de cáncer. A pesar de que los SNP son poco frecuentes (<1%), algunas patologías oncológicas tienen más tendencia a producirlos; por ejemplo, se sabe que casi un 5% de los pacientes con cáncer de pulmón microcítico (células pequeñas) y casi un 10% de los pacientes con linfoma o mieloma, pueden desarrollar un SNP (Pelosof and Gerber, 2010; Dalmau, 2008).

En algunos casos es posible que no se consiga localizar la neoplasia que da origen al SNP; en tal caso se presume que las manifestaciones neurológicas no están relacionadas al cáncer sino que son consecuencia de un desorden autoinmune (Pignolet *et al.*, 2013). En resumen, la importancia de los SNP no radica en su frecuencia, sino en que un adecuado diagnóstico puede permitir identificar un tumor pequeño y potencialmente curable.

## 2. Clasificación de los anticuerpos antineuronales

Existen tres categorías principales

de anticuerpos antineuronales (AAN) a saber: 1- aquellos anticuerpos cuyos antígenos se encuentran bien caracterizados y que tienen una fuerte asociación con la presencia de tumores (anti-anfifisina, anti-CV2 o CRMP5, anti-Hu o ANNA-1, anti-Ma2 o PNMA-2, anti-recoverina, anti-Ri o ANNA-2, anti-Yo o PCA-1); 2- aquellos que están parcialmente caracterizados (ANNA-3, anti-mGluR1, anti-Tr o PCA-Tr, anti-Zic-4 y anti-PCA-2) y 3- aquellos anticuerpos que se asocian o no a enfermedades oncológicas (anti-receptor de acetilcolina (AChR), anti-canales de calcio dependientes de voltaje (VGCC) y anti-canales de potasio dependientes de voltaje (VGKC) (Pelsof and Gerber, 2010).

Según el antígeno involucrado, el síndrome neurológico puede manifestarse mediante la presencia de cambios cognitivos y de la personalidad, ataxia, trastornos en los nervios craneales, debilidad o rigidez. Estos síndromes pueden afectar el sistema nervioso central (p. ej. la encefalitis límbica o la degeneración cerebelar paraneoplásica), la placa motora (p. ej. el síndrome miasteniforme de Lambert-Eaton) o el sistema nervioso periférico (p. ej. la neuropatía autonómica y la neuropatía sensitiva subaguda). En la Tabla 1 se indican los principales autoanticuerpos y las patologías asociadas a ellos.

## 3. Detección

El diagnóstico de SNP incluye los estudios por imágenes, el electroencefalograma, los estudios de conducción nerviosa, el electromiograma, el análisis del líquido cefalorraquídeo y la serología. Esta última, que se refiere específicamente a la determinación de anticuerpos AAN, es útil en las siguientes situaciones clínicas:

- Ante la presencia de una enfermedad neurológica de etiología desconocida, en especial, en aquellos pacientes con riesgo de enfermedad oncológica.
- Para investigar los síntomas neurológicos que aparecen durante el curso o luego del tratamiento oncológico y que no pueden atribuirse a la presencia de metástasis.
- Para diferenciar las neuropatías autoinmunes de los efectos neurotóxicos de la quimioterapia.
- Para monitorear la respuesta inmune en

aquellos pacientes que sean seropositivos y que sean portadores de un tumor.

- Para detectar, de manera precoz, las posibles recaídas o recidivas en pacientes seropositivos (Mayo Clinic, Mayo Medical Laboratories).

Los AAN se detectan en pacientes con manifestaciones neurológicas complejas con un tumor asociado o sin él. En caso de estar presente, el cuadro neurológico comienza años antes de la detección del cáncer, por lo que un correcto diagnóstico puede permitir una detección precoz y su tratamiento. Debe tenerse en cuenta que pacientes con SNP pueden presentarse sin anticuerpos circulantes, así como también neurológicamente asintomáticos con cáncer y AAN presentes (Carrasco, 2014)

Con respecto a los hallazgos del laboratorio clínico, en los SPN, el líquido cefalorraquídeo (LCR) muestra leve pleocitosis linfocitaria (30-40 células/mm<sup>3</sup>), elevación discreta de proteínas (50 a 100 mg/dL) y aumento de los niveles de IgG. La pleocitosis comúnmente se encuentra solo al inicio de la enfermedad y desaparece en semanas a meses. Sin embargo, el aumento de IgG<sub>1</sub> puede persistir. En estos casos se observa secreción intratecal de inmunoglobulinas con presencia de bandas oligoclonales. (Aguirre, 2005).

La mayor parte de los AAN son de tipo IgG y pueden detectarse tanto en suero del paciente como en LCR (Aguirre, 2005). Dado que los títulos de AAN no se correlacionan con la gravedad de la enfermedad, la evolución neurológica o la progresión tumoral, éstos no son adecuados para efectuar el seguimiento de la enfermedad.

En el Área de Autoinmunidad del laboratorio MANLAB disponemos de diferentes técnicas para detectar AAN. Estas técnicas se basan en la reacción en tejidos, en células transfectadas con los antígenos correspondientes y en un inmunoensayo lineal.

Para la detección de AAN se sugiere emplear, en primer lugar, un método de cribado, como la inmunofluorescencia indirecta (IFI) sobre un sustrato de cerebelo, cerebro o nervio periférico de primate o rata.

En segundo lugar puede incluirse un método confirmatorio tal como el

# Dengue - Zika Chikungunya

**BIO-RAD**

## Dengue

- **Platelia Dengue NS1Ag**  
ELISA x 96 tests
- **Dengue NS1Ag strip**  
Inmunocromatografía – Test Rápido x 25 tests
- **MultiSure** Dengue IgG, IgA, IgM y NS1Ag  
Inmunocromatografía – Test Rápido x 20 tests
- **Dengue IgG**  
ELISA x 96 tests
- **Dengue IgM**  
ELISA x 96 tests
- **Dengue IgM captura**  
ELISA x 96 tests



## Zika

- **Zika IgM Captura**  
ELISA x 96 tests
- **DPP Zika IgM /IgG**  
Inmunocromatografía – Test Rápido x 25 tests



## Chikungunya

- **Chikungunya IgG**  
ELISA x 96 tests
- **Chikungunya IgM Captura**  
ELISA x 96 tests



inmunensayo lineal o las células transfectadas. Dada la implicancia en el diagnóstico del paciente, un resultado positivo debe ser confirmado por dos técnicas diferentes. La ventaja de la utilización del inmunensayo lineal es que en éste no se observa interferencia por la presencia de anticuerpos antinucleares y permite además la correcta diferenciación entre anticuerpos ANNA-1 (Hu) y ANNA-2 (Ri).

El patrón de oro para la detección de anticuerpos antineuronales es el ensayo basado en células transfectadas con el antígeno de interés. Este ensayo tiene sensibilidad y especificidad adecuadas y además ofrece mayor facilidad para la evaluación de las imágenes. Este método de inmunofluorescencia indirecta en biochips permite también diagnosticar encefalitis autoinmune e incluye los antígenos NMDAR, AMPAR1, AMPAR2, CASPR2, LGI1 y GABAR B1/B2 (Zuliani *et al.*, 2012).

A pesar de que los AAN son marcadores sensibles pueden no ser detectados hasta en un 50% de los pacientes con SPN, por el contrario, se pueden detectar hasta en un 16% de pacientes con cáncer sin síntomas neurológicos. Aproximadamente en un 30 % de pacientes con SPN hay más de un AAN concurrente (Carrasco, 2014).



#### 4. Referencias

- Aguirre M.A. (2005). Síndromes paraneoplásicos neurológicos. Medicina Clínica (Barcelona), 125(14):543-547.
- Carrasco A. (2014). Identificación y utilidad clínica de los anticuerpos AAN. Inmunología 33:128-136.
- Dalmau, J. and Rosenfeld, M.R. (2008). Paraneoplastic syndromes of the CNS. The Lancet Neurology, 7:327-340.
- Dalmau, J. and Rosenfeld, M.R. (2014). Autoimmune encephalitis update. Neuro-Oncology 16(6): 771-778.
- Iran A.S. (2013). Paraneoplastic syndromes in children: a review article. Journal Children Neurology, 7(3):6-14.
- Leypoldt, F. and Wandering, K.P. (2013). Paraneoplastic immunological syndromes. Clinical and Experimental Immunology, 175:336-348.
- López Hernández, M.A. (2012). Síndromes neurológicos paraneoplásicos. Medicina Interna de México, 28(3):269-277.
- Mayo Clinic, Mayo Medical Laboratories <http://www.mayomedicallaboratories.com/test-catalog/Overview/83380>.
- Pelosof, L.C. and Gerber, D.E. (2010). Paraneoplastic syndromes: an approach to diagnosis and treatment. Mayo Clinic Proceedings, 85(9):838-854.
- Pignolet, B.S.L., Gebauer, C.M.T., Liblau, R. (2013). Immunopathogenesis of paraneoplastic neurological syndromes associated with anti-Hu antibodies. A beneficial antitumor response going awry. Oncoimmunology, 2(12): e27384 1-10.
- Zuliani, L., Graus, F., Giometto, B., Bien, C., Vincent, A. (2012). Central nervous system neuronal surface antibody associated syndromes: review and guidelines for recognition. Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry, 83(6):638-645.

Autoanticuerpo	Antígeno y localización	Enfermedades asociadas	Tumores asociados
Anti-Hu (ANNA-1: antineuronal nuclear autoantibody type 1)	Porteína Hu (proteína básica de 38 kDa de unión al ARN) localizada en los núcleos neuronales del SNC y SNP.	1-Encefalitis con foco en el tallo cerebral, cerebelo y sistema límbico, mielitis, polineuropatía sensitiva y sensitivomotora. 2-Degeneración cerebelosa paraneoplásica (DCP), síndromes motores extrapiramidales; Síndrome miasteniforme de Lambert-Eaton (SMLE), epilepsia focal, ataxia paraneoplásica con opsoclonomioclono (APOM), retinopatía.	Cáncer de pulmón de células pequeñas (CPCP), neuroblastoma. Cáncer de próstata, carcinomas de vejiga, ovario, mama, páncreas, tumores gastrointestinales malignos.
Anti-Ri (ANNA-2: antineuronal nuclear autoantibody type 2).	NOVA (proteínas de 55 y 80 kDa de unión al ARN) localizadas en los núcleos neuronales del SNC.	1-APOM 2-Rombencefalitis, DCP.	CPCP Linfoma de Hodgkin, Linfoma no-Hodgkin, tumor de tallo cerebral, carcinoma de ovario.
Anti-Yo (PCA-1: Purkinje cell antibody 1).	CDR2, CDR62, Antígeno Yo (proteínas de transducción de señales de 34 y 62 kDa) localizadas en retículo endoplásmico rugoso, aparato de Golgi y membrana plasmática de las células de Purkinje del cerebelo.	1-DCP 2-APOM	Carcinomas de ovario, mama y útero. Adenocarcinoma de esófago, carcinoma de vesícula biliar, carcinoma de próstata, linfoma de Hodgkin, linfoma no-Hodgkin, timoma.
Anti-Tr (PCA-Tr)	DNER (Receptor tipo Delta/Notch relacionado con el Factor de Crecimiento Epidérmico)	1-DCP	Linfoma de Hodgkin
Anti-SOX-1	Proteína SOX-1	1-SMLE, DCP.	CPCP
Anti-PNMA-2 (Ma2/Ta)	Proteína Ma (40 kDa) localizada en los núcleos neuronales.	1-Rombencefalitis, encefalitis límbica paraneoplásica, encefalopatía del tallo cerebral. 2-APOM, DCP, epilepsia focal, síndromes motores extrapiramidales, retinopatía.	Seminoma Carcinoma de pulmón de células no pequeñas, carcinoma de parótida, carcinoma de mama, carcinoma de ovario, carcinoma de colon, carcinoma de riñón, linfoma.
Anti-GAD	Decarboxilasa del ácido glutámico (65 kDa y 67 kDa)	1-Síndrome de persona rígida (SPR)	CPCP, carcinoma de mama, carcinoma de colon.
Anti-Anifisina	Anifisina (128 kDa) localizada en la membrana de las vesículas sinápticas.	1-SPR 2-Síndrome miasteniforme, polineuropatía, encefalomielitis con rigidez, ataxia cerebelar, APOM	CPCP, carcinoma de mama timoma, linfoma de Hodgkin, carcinoma de colon.
Anti-CV2 (CRMP5: collapsing response mediator protein-5).	CV2/CRMP5 (proteína 66 kDa) localizada en el citoplasma de oligodendrocitos.	1-Encefalitis límbica, 2-DCP, polineuropatía, retinopatía, uveítis, síndrome miasteniforme, pseudoobstrucción GI, corea, APOM, rombencefalitis, epilepsia focal.	CPCP, timoma Sarcoma uterino
Anti-Recoverina	Recoverina (proteína 23 kDa y 65 kDa) localizada en conos y bastones de la retina.	1-Retinopatía	CPCP
Anti-Titina	Titina (proteína 3 - 4x 10 <sup>6</sup> kDa) localizada en la fibra muscular.	1-Miastenia gravis	Timoma
Anti-Zic-4	Familia de zinc-proteínas localizada en los núcleos de la capa granular del cerebelo.	1-DCP subaguda	CPCP
NMDAR	N-metil-D-aspartato. Receptor de glutamato	1-Síndrome neuropsiquiátrico con trastornos del movimiento, convulsiones y disfunción autonómica	Teratoma de ovario
AMPAR 1 y 2	Receptor del ácido α-amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolpropiónico 1 y 2	1-Encefalitis límbica 2-Psicosis	Carcinoma de pulmón, mama y timo (70%)
GABA <sub>b</sub> R	Receptor, ácido γ-aminobutírico b	Encefalitis límbica	CPCP u otro tumor pulmonar neuroendócrino (50%)
LGI1	Proteína 1 de glioma inactivada rica en leucina	Encefalitis límbica, convulsiones, hiponatremia, mioclonos	Timoma (<10%)
CASPR2	Receptor de proteína 1 asociada a contactina	Encefalitis y/o hiperexcitabilidad nerviosa periférica	Timoma (poco frecuente)
DPPX	Proteína 6 semejante a dipeptidil peptidasa	Encefalopatía, temblor, rigidez muscular, convulsiones y trastornos gastrointestinales	Ninguno
GABA <sub>a</sub> R	Receptor, ácido γ-aminobutírico a	Estado epiléptico o convulsiones refractarias y encefalitis	Ninguno
mGluR1	Receptor metabotrópico de glutamato tipo 1	Ataxia cerebelar	Linfoma de Hodgkin
mGluR5	Receptor metabotrópico de glutamato tipo 5	Encefalitis límbica	Linfoma de Hodgkin
D2R	Receptor de dopamina D2	Encefalitis de los ganglios basales	Ninguno

Tomado de: Euroimmun Medizinische Labordiagnostika AG, Carrasco (2014) y Dalmau and Rosenfeld (2008).