



## Revisión

# Identificación y utilidad clínica de los anticuerpos antineuronales



Ángela Carrasco<sup>a,\*</sup>, Inmaculada Alarcón<sup>b</sup>, Concepción González<sup>c</sup> y Francesc Graus<sup>d</sup>

<sup>a</sup> Servicio de Inmunología, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid, España

<sup>b</sup> Área de Autoinmunidad, Servicio de Análisis Clínicos, Hospital Universitario de Gran Canaria Dr. Negrín, Las Palmas de Gran Canaria, España

<sup>c</sup> UGC Bioquímica Clínica, Hospital Universitario Virgen Macarena, Sevilla, España

<sup>d</sup> Servicio de Neurología, Hospital Universitario Clínic de Barcelona, Barcelona, España

## INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

### Historia del artículo:

Recibido el 4 de febrero de 2014

Aceptado el 30 de abril de 2014

On-line el 18 de junio de 2014

### Palabras clave:

Anticuerpos en el sistema nervioso central

Encefalitis límbica

Síndrome miasténico de

Lambert-Eaton

Síndrome neurológico

paraneoplásico

Anticuerpos antineuronales

Anticuerpos onconeuronales

Degeneración cerebelar

paraneoplásica

Neuropilo

## R E S U M E N

Revisamos los anticuerpos neuronales descritos en las enfermedades del SNC con el fin de clarificar su valor diagnóstico. En este estudio los anticuerpos neuronales asociados con los síndromes resultantes de la disfunción neuronal del SNC se clasifican en 2 grupos en función de la localización del antígeno dentro de la neurona o en la membrana celular. El grupo I incluye los anticuerpos cuya diana son antígenos intracelulares y probablemente no son patogénicos. Estos incluyen anticuerpos onconeuronales (Hu [ANNA1], Yo [PCA1], Ri [ANNA2], CV2 [CRMP5], amphiphysin, Ma2, Tr, SOX1) que son útiles para el diagnóstico de los síndromes neurológicos paraneoplásicos (SNP). Otros anticuerpos de este grupo, principalmente anticuerpos anti-descarboxilasa del ácido glutámico (GAD), identifican otros síndromes no paraneoplásicos como el síndrome de la persona rígida (SPS), la ataxia cerebelar y la encefalitis límbica (LE). Los anticuerpos del grupo II reconocen antígenos de la superficie neuronal. Los anticuerpos de este grupo se asocian con síndromes característicos del SNC, pero su detección no indica que el trastorno sea paraneoplásico. Los más frecuentes son los anticuerpos anti-receptor NMDA, seguidos de los anticuerpos contra la proteína LGI1 asociada al canal de potasio. Otros anticuerpos menos comunes incluyen aquellos contra los receptores de AMPA, GABA<sub>B</sub>, mGluR 1 y 5 y contra CASPR2. Se sugiere un papel patogénico de los anticuerpos debido a la respuesta de los síntomas a la terapia inmunológica y la correlación entre la titulación del anticuerpo y los resultados neurológicos.

© 2014 Sociedad Española de Inmunología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [angela.carrasco@salud.madrid.org](mailto:angela.carrasco@salud.madrid.org) (Á. Carrasco).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.inmuno.2014.04.003>

0213-9626/© 2014 Sociedad Española de Inmunología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

## Identification and clinical usefulness of anti-neuronal antibodies

### ABSTRACT

#### Keywords:

Antibodies in central nervous system  
Limbic encephalitis  
Lambert-Eaton myasthenic syndrome  
Paraneoplastic neurological syndrome  
Antineuronal antibodies  
Onconeural antibodies  
Paraneoplastic cerebellar degeneration  
Neuropile

We review the neuronal antibodies described in CNS disorders in order to clarify their diagnostic value. In this work, the neuronal antibodies associated with syndromes resulting from CNS neuronal dysfunction were classified into two groups according to the location of the antigen inside the neuron or in the cell membrane. Group I includes antibodies that target intracellular antigens and are probably not pathogenic. They include onconeural antibodies (Hu [ANNA1], Yo [PCA1], Ri [ANNA2], CV2 [CRMP5], amphiphysin, Ma2, Tr, SOX1), which are useful for the diagnosis of paraneoplastic neurological syndromes (PNS). Other antibodies of this group, mainly anti-glutamic acid decarboxylase (GAD) antibodies, identify non-paraneoplastic syndromes (PNS), such as stiff-person syndrome (SPS), cerebellar ataxia, and limbic encephalitis (LE). Group II antibodies recognize neuronal surface antigens. Antibodies in this group are associated with characteristic CNS syndromes, but their detection does not indicate that the disorder is paraneoplastic. The most frequent are the anti-receptor NMDA antibodies, followed by the antibodies against the protein LGI1 associated with the potassium channel. Other less common antibodies include those against the receptors of AMPA, GABA<sub>B</sub>, mGluR 1 and 5, and against CASPR2. A pathogenic role of the antibodies is suggested by the response of symptoms to immunotherapy, and the correlation between antibody titers and neurological outcome.

© 2014 Sociedad Española de Inmunología. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

## Introducción

La identificación y detección de anticuerpos ha sido muy útil para la valoración de enfermedades autoinmunes, tanto sistémicas como órgano específicas. En esta última década se han detectado también asociados a manifestaciones neurológicas complejas, con o sin presencia de un tumor asociado a los autoanticuerpos antineuronales (AAN).

Una respuesta inflamatoria no específica respondería a inmunidad innata, mientras que la respuesta específica de linfocitos y anticuerpos frente al antígeno correspondería a la inmunidad adaptativa. La presencia de anticuerpos nos ayuda, en mayor o menor grado, al diagnóstico y posible tratamiento de las diferentes enfermedades relacionadas. Por tanto, el manejo de los anticuerpos como marcadores inmunológicos en las enfermedades neurológicas es actualmente imprescindible<sup>1</sup>.

Cuando utilizamos el término «síndrome neurológico paraneoplásico» (SNP), que también se denomina «efectos remotos del cáncer sobre el sistema nervioso», se hace referencia a un grupo heterogéneo de trastornos neurológicos que constituyen menos del 1% de las complicaciones neurológicas del cáncer, generalmente mediadas por un mecanismo inmunopatogénico. Las manifestaciones derivadas de la invasión directa del tumor al sistema nervioso no se consideran como un SNP, ni tampoco las complicaciones no metastásicas, como son los efectos secundarios del tratamiento, infecciones, coagulopatías y déficits metabólicos o nutricionales.

El cuadro neurológico se presenta, generalmente, hasta un año antes de la detección del cáncer asociado, por lo que un correcto y adecuado diagnóstico puede permitir la detección precoz del mismo y, por tanto, ser potencialmente tratable<sup>2</sup>.

Los SNP pueden afectar a cualquier parte del sistema nervioso desde la corteza cerebral hasta la unión neuromuscular y el músculo. Los síntomas pueden estar relacionados con una alteración aislada de un área del sistema nervioso (encefalitis límbica) o únicamente con un tipo celular (células de Purkinje del cerebelo), aunque también pueden afectar a múltiples niveles del sistema nervioso. Los SNP no tienen una clínica específica, y cuadros idénticos pueden manifestarse en pacientes que no tienen ni desarrollan cáncer.

Muchos de estos SNP se asocian a mecanismos inmunológicos y a una respuesta inmunológica frente a antígenos compartidos por el tumor y tejido neuronal, y la detección serológica de los anticuerpos específicos puede facilitar su diagnóstico. Por lo que, ante la sospecha de un SNP debemos realizar el estudio de los anticuerpos onconeuronales.

La relación entre déficit neurológico, autoinmunidad y cáncer es complicada. No todos los pacientes con SNP presentan anticuerpos circulantes (esto no descarta que la causa del SNP sea autoinmune), también nos podemos encontrar pacientes neurológicamente asintomáticos con cáncer y presencia de estos anticuerpos.

En el SNP «clásico», especialmente degeneración cerebelar paraneoplásica (DCP), encefalomiелitis, encefalitis límbica (EL) y encefalitis del tronco del encéfalo, existe una alta probabilidad de que dicho síndrome esté asociado a un tumor. Sin embargo, a pesar de presentar anticuerpos y síntomas neurológicos evidentes, en algunos pacientes no se encuentra el tumor asociado a pesar de un seguimiento exhaustivo y prolongado durante varios años.

El tumor expresa proteínas normalmente restringidas a las neuronas y se produce una reacción inmune contra epítopos compartidos como un «efecto secundario» del sistema inmunológico para intentar reducir el tumor. El antígeno tumoral

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/3358119>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/3358119>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)