



CASO CLÍNICO

Encefalomielitis y presencia de anticuerpos anti-Hu en paciente con cáncer de pulmón oculto[☆]



Aurora Muñoz Colmenero^{a,*}, Esther Ocaña Pérez^a, María Jesús Carrero Lérída^a, Jesús Vega Pérez^b y Rosario Dueñas García^c

^a UGC de Análisis Clínicos, Servicio de Inmunología, Complejo Hospitalario de Jaén, Jaén, España

^b UGC Neurología, Complejo Hospitalario de Jaén, Jaén, España

^c UGC Oncología, Complejo Hospitalario de Jaén, Jaén, España

Recibido el 13 de enero de 2016; aceptado el 18 de marzo de 2016

Disponible en Internet el 20 de abril de 2016

PALABRAS CLAVE

Anticuerpos onconeuronales;
Anticuerpos anti-Hu;
Cáncer de pulmón oculto;
Encefalitis límbica paraneoplásica;
Síndrome paraneoplásico neurológico

KEYWORDS

Antineuronal antibodies;
Anti-Hu antibodies;
Occult lung cancer;
Paraneoplastic limbic encephalitis;
Paraneoplastic neurologic syndrome

Resumen Los síndromes paraneoplásicos neurológicos son un grupo de trastornos poco frecuentes y heterogéneos que afectan al sistema nervioso y que ocurren en pacientes con una neoplasia maligna, generalmente oculta. Presentamos el caso de una mujer diagnosticada de encefalitis límbica paraneoplásica con presencia de anticuerpos anti-Hu que permitió diagnosticar un cáncer de pulmón oculto.

© 2016 AEBM, AEFA y SEQC. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Encephalomyelitis and anti-Hu antibodies in occult lung cancer patient

Abstract Paraneoplastic neurologic syndromes are a group of disorders, rare and heterogeneous, affecting the nervous system and usually occur in occult cancer patients. We report the case of a woman diagnosed with paraneoplastic limbic encephalitis and presence of anti-Hu antibodies that allowed to detect occult lung cancer.

© 2016 AEBM, AEFA y SEQC. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

[☆] Este artículo tiene la conformidad de la AEBM y de la AEFA como Recomendación Profesional en el ámbito del Laboratorio Clínico.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: aurora.mc82@hotmail.com (A. Muñoz Colmenero).

Introducción

Los síndromes paraneoplásicos neurológicos (SPN) son un grupo de trastornos, poco frecuentes y heterogéneos, que afectan al sistema nervioso y que ocurren en pacientes con una neoplasia maligna, generalmente oculta. Se originan en menos del 1% de todos los pacientes con cáncer¹. Estos síndromes están mediados por mecanismos inmunológicos, por lo que podemos detectar determinados anticuerpos, denominados anticuerpos onconeuronales, en el suero o en el líquido cefalorraquídeo (LCR) de estos pacientes². Algunos de estos anticuerpos son muy específicos de determinados síndromes y suelen asociarse a un grupo reducido de neoplasias³.

La encefalitis límbica paraneoplásica (ELP) es una de las formas de presentación más frecuente del síndrome de encefalomielitis paraneoplásica, un tipo de SPN. Se asocia a anticuerpos contra antígenos intracelulares, como anti-Hu (ANNA1), anti-Ma2, anti-anfifisina y anti-CV2. Los anticuerpos anti-Hu se dirigen contra antígenos intracelulares de células tumorales y neuronales presentes en todo el neuroeje, por lo que la ELP en estos pacientes suele encuadrarse dentro del síndrome de encefalomielitis/neuronopatía sensitiva anti-Hu⁴. Estos marcadores se asocian, principalmente, a carcinoma microcítico de pulmón⁵.

Caso clínico

Presentamos el caso de una mujer diagnosticada de ELP con presencia de anticuerpos anti-Hu que permitió diagnosticar un cáncer de pulmón oculto.

Mujer de 53 años que ingresó en el servicio de neurología por cuadros de desorientación, lentitud mental, decaimiento, alucinaciones, somnolencia e inestabilidad durante los últimos 3 meses. Paciente con diabetes y síndrome depresivo, fumadora y bebedora importante. En la exploración neurológica la paciente se encontraba obnubilada, parcialmente orientada, con tendencia al sueño, bradipsiquia, nistagmo vertical, disartria e imposibilidad para la marcha. Se solicitó estudio analítico completo destacando un aumento de alanina aminotransferasa: 85 U/l (10-50), enolasa neuroespecífica: 23,5 ng/ml (< 17) y péptido liberador de progastrina (ProGRP): 122 pg/ml (un punto de corte de 65 con un 95,4% de especificidad y de 150 con una especificidad del 100%). La serología infecciosa del virus herpes simple, varicela zoster y enterovirus fue negativa; tampoco se observaron alteraciones en el estudio bioquímico y citológico del LCR. Se realizó una resonancia magnética craneal en la que se detectaron lesiones talámicas inespecíficas. La ausencia de hallazgos significativos en la resonancia, el alcoholismo crónico y la presencia de 3 de los 4 criterios clínicos de encefalopatía de Wernicke⁶ permitieron realizar un diagnóstico de sospecha de encefalopatía de Wernicke e iniciar un tratamiento con tiamina.

La falta de respuesta al tratamiento de la paciente llevó a ampliar el estudio, y se solicitó la determinación de anticuerpos onconeuronales en suero para la detección de anticuerpos intracelulares, y en el LCR para determinados anticuerpos indetectables en suero como anti-Tr y anti-NMDA, detectándose anticuerpos anti-Hu por inmuno-

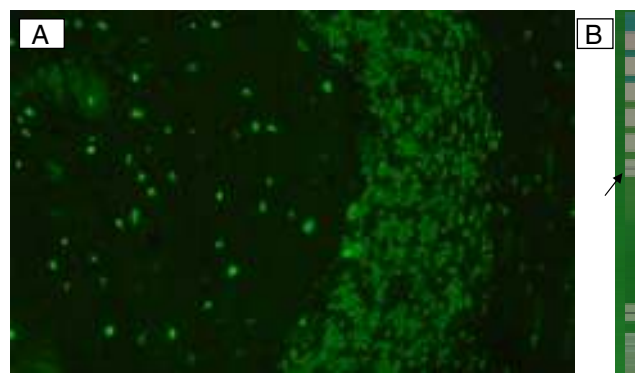


Figura 1 Presencia de anticuerpos anti-Hu por inmunofluorescencia indirecta en cerebelo de mono a título 1/10 (A) y por inmunoblotting (B).

fluorescencia indirecta (fig. 1A) que se confirmaron en suero por inmunoblotting (fig. 1B).

Los anticuerpos neuronales se determinaron por inmunofluorescencia indirecta con anticuerpos IgG sobre cerebelo de mono a dilución 1/10 y 1/100, detectándose fluorescencia granular en los núcleos de las células neuronales compatible con la presencia de anticuerpos anti-Hu (Euroimmun, Luebeck, Alemania). Este resultado se confirmó con inmunoblot recombinante, que detecta anticuerpos anti-Hu, Yo, Ri, PNMA2/Ta, CV2, y anfifisina, detectando reacción frente al antígeno recombinante Hu (Neuronal Antigens Profile 2 EL, Euroline, Euroimmun, Luebeck, Alemania).

Este hallazgo permitió establecer como diagnóstico principal encefalomielitis paraneoplásica, iniciándose un tratamiento con inmunoglobulinas intravenosas a dosis elevadas. La presencia de anticuerpos anti-Hu orientó a la búsqueda de un posible tumor oculto. Se realizó una TAC torácica y abdominal donde se observó una masa tumoral parahiliar izquierda de 2,2 × 1,6 cm, con una extensión pulmonar al mismo lóbulo y adenopatía hiliar homolateral, sin otras lesiones a distancia, hallazgos que se confirmaron en la PET-TAC.

En el estudio anatomopatológico de las lesiones, tras la realización de 2 fibrobronoscopias con cepillado y lavado broncoalveolar, se observaron elementos celulares con alteraciones madurativas que se interpretaron como atipia celular sugerente de neoplasia maligna, pero tan indiferenciada que no permitió establecer su estirpe. El estudio inmunohistoquímico no fue concluyente. El diagnóstico histológico fue de neoplasia maligna sin diferenciación citológica, carcinoma de pulmón versus linfoma.

El diagnóstico diferencial entre carcinoma de pulmón y linfoma se basó en la clínica, los antecedentes personales de fumadora importante y los resultados analíticos con aumento sérico de enolasa neuroespecífica, ProGRP y anticuerpos anti-Hu positivos en el LCR. Se aceptó así el diagnóstico de carcinoma microcítico de pulmón en el contexto de un síndrome paraneoplásico tipo ELP.

Se descartó realizar ningún otro procedimiento diagnóstico y el tratamiento con cirugía. Se planteó llevar a cabo tratamiento quimioterápico, pero fue rechazado por la familia a consecuencia del estado en el que se encontraba la paciente. La evolución fue desfavorable, falleciendo a las pocas semanas.

Discusión

El interés del caso que se presenta radica en la utilidad de los anticuerpos onconeuronales en el diagnóstico de tumores ocultos, ya que suelen preceder a la aparición de un tumor. En este caso, la presencia de los anticuerpos anti-Hu ha contribuido a descartar la primera sospecha clínica de encefalopatía de Wernicke, permitiendo reorientar el caso, detectar una neoplasia oculta y realizar el diagnóstico diferencial al no ser concluyente el estudio anatomopatológico.

La ELP es un SPN asociado, en la mayoría de los casos, a la presencia de anticuerpos anti-Hu⁷. Alrededor del 80% de los pacientes con anticuerpos anti-Hu presentan cáncer de pulmón microcítico, aunque también se han detectado en cáncer de próstata y neuroblastoma, entre otros⁸. Por otro lado, un estudio reciente sugiere que en ausencia de anticuerpos anti-Hu los anticuerpos anti-subunidad B1 del receptor B del ácido-gamma amino butírico podrían ser los anticuerpos más comunes en pacientes con encefalitis límbica y cáncer microcítico de pulmón⁹. La mayoría de pacientes con anticuerpos anti-Hu son varones, fumadores, con mal pronóstico y severa alteración neurológica^{5,1}.

Los anticuerpos onconeuronales, por tanto, son útiles marcadores de diagnóstico de SPN y también, en algunos casos, pueden poner de manifiesto una neoplasia maligna oculta, lo que facilita un diagnóstico y un tratamiento precoces¹⁰. En este caso la presencia de anticuerpos anti-Hu, además de confirmar el diagnóstico de encefalomiелitis paraneoplásica, sirvió para detectar un tumor de pulmón oculto y ayudar en su diagnóstico.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que los procedimientos seguidos se conformaron a las normas éticas del comité de experimentación humana responsable y de acuerdo con la Asociación Médica Mundial y la Declaración de Helsinki.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes y que todos los pacientes incluidos en el estudio han recibido información suficiente y han dado su consentimiento informado por escrito para participar en dicho estudio.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores han obtenido el consentimiento informado de los pacientes y/o sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

Bibliografía

1. Karim AR, Jacob S. Immunological markers in neurological disorders. *Ann Clin Biochem.* 2012;49:29–43.
2. Bonakis A, Papageorgiou SG, Mandellos D, Galani E, Kalfakis N. Acute onset paraneoplastic cerebellar degeneration. *J Neurooncol.* 2007;84:329–30.
3. Darnell RB, Posner JB. Paraneoplastic syndromes involving the nervous system. *N Eng J Med.* 2003;349:1543–54.
4. Carrasco A, Alarcón I, González C, Graus F. Identificación y utilidad clínica de los anticuerpos antineuronales. *Inmunología.* 2014;33:128–36.
5. Graus F, Saiz A, Dalmau J. Antibodies and neuronal autoimmune disorders of the CNS. *J Neurol.* 2010;257:509–17.
6. Caine D, Halliday GM, Kril JJ, Harper CG. Operational criteria for the classification of chronic alcoholics: Identification of Wernicke's encephalopathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1997;62:51–60.
7. Didelot A, Honnorat J. Paraneoplastic neurological syndromes. *Rev Med Interne.* 2011;32:605–11.
8. Honnorat J, Cartalat-Carel S. Advances in paraneoplastic neurological syndromes. *Curr Opin Oncol.* 2004;16:614–20.
9. Boronat A, Sabater L, Saiz A, Dalmau J, Graus F. GABAB receptor antibodies in limbic encephalitis and anti-GAD-associated neurologic disorders. *Neurology.* 2011;76:795–800.
10. Rosenfeld MR, Dalmau J. Update on paraneoplastic and autoimmune disorders of the central nervous system. *Semin Neurol.* 2010;30:320–31.