

¿Pueden los anticuerpos del suero pronosticar la presencia de tumores microscópicos?

Raymond Voltz, MD

Neurology 2007;68:887-888

¿Cómo puede la mera presencia de un anticuerpo en el suero pronosticar un tumor si sólo es microscópico? Este hecho es posible en pacientes con ciertos síndromes neurológicos paraneoplásicos (SNP), según lo demuestran Mathew y colaboradores¹ en este número de NEUROLOGY.

Desde la primera descripción de los anticuerpos antineuronales (anti-Hu) efectuada en 1984 por Posner y colaboradores, se ha observado a menudo la asociación de un síndrome neurológico, un anticuerpo antineuronal y un tumor microscópico o relativamente benigno desde un punto de vista biológico².

Mathew y colaboradores describen seis pacientes con el anticuerpo anti-Ma2/Ta, cuyos hallazgos clínicos pronosticaron un tumor testicular a pesar de que las pruebas diagnósticas habían dado negativo. Ante la progresión clínica de la enfermedad, se practicó una orquiectomía y se identificó un tumor microscópico¹.

Este artículo pone de relieve varias cuestiones clínicas importantes.

La elevada especificidad de los anticuerpos antineuronales bien caracterizados. El anticuerpo anti-Ma2/Ta es en realidad un marcador altamente específico de la presencia de un tumor testicular³. Se trata del más reciente de los seis anticuerpos descritos (anti-Hu, anti-Yo, anti-Ri, anti-anfifisina, anti-CV2, anti-Ta/Ma) que definen la presencia de un SNP definitivo, aunque todavía no se haya detectado ningún tumor⁴. El presente artículo destaca que en los pacientes con positividad a los anticuerpos, es probable que un «diagnóstico de ausencia de tumor» indique que las pruebas diagnósticas realizadas no fueron lo suficientemente sensibles.

La determinación de los anticuerpos antineuronales requiere dos métodos analíticos independientes. Según señaló Posner desde el principio, y también en este artículo, la determinación de los anticuerpos antineuronales debe incluir dos métodos independientes (inmunotransferencia e inmunohistoquímica)⁵. Si

sólo da positiva una prueba, se trata de una reactividad atípica, que no debería denominarse «anti-Hu» o «anti-Ma2/Ta», por ejemplo, para la que no se han descrito bien las consecuencias clínicas. Si, como ocurre a menudo, sólo se aplica un método, los resultados falsos positivos podrían tener repercusiones adversas importantes para el paciente.

El diagnóstico del tumor en el SNP puede ser difícil. En los pacientes con un SNP claro, por fortuna para el paciente, aunque plantee dificultades al médico, los tumores pueden ser pequeños y difíciles de diagnosticar. Las medidas extremas (orquiectomía), tal y como se expone en el presente artículo, no son siempre necesarias¹. Debido a que la tomografía computarizada (TC) utiliza criterios de volumen y tamaño, este método aislado será insuficiente para detectar un tumor en pacientes con un SNP claro. Ya que la tomografía por emisión de positrones con fluorodesoxiglucosa (PET-FDG) detecta las áreas de hipermetabolismo, esta estrategia ha demostrado ser muy útil en estos pacientes⁶. Es posible que la razón de su alta sensibilidad no sea la alta velocidad de proliferación de las células tumorales, sino la presencia de linfocitos infiltrantes en estos tumores.

¿Fenómeno de anticipación o provocado por la reacción inmune? En el momento en que estos pacientes sufren una afección neurológica, se emprende un estudio diagnóstico y se diagnostica un tumor. Por lo tanto, el diagnóstico del tumor puede realizarse antes que en los pacientes que sólo presentan un tumor sin problemas neurológicos, en cuyo caso el estudio diagnóstico se inicia más tarde. En consecuencia, la asociación clínica observada entre un SNP y un tumor microscópico o biológicamente más benigno, ¿se debe a la aparición de complicaciones neurológicas o a un efecto positivo sobre el tumor causado por la reacción inmunitaria existente? Este efecto, conocido como fenómeno de anticipación, puede, desde luego, producirse en algunos pacientes. Sin embargo, las pruebas disponibles hasta la fecha también respaldan de

hecho la última idea. Los SNP representan probablemente la única situación en los seres humanos en quienes la reacción inmunitaria antitumoral ejerce un efecto biológico positivo sobre el tumor⁷. Este argumento, que ayuda a hablar con los pacientes y sus familiares sobre la enfermedad, también tiene un elevado interés científico. ¿Qué se puede aprender de esta situación espontánea para después aplicarlo a la inmunoterapia antitumoral?

Ideas para la inmunoterapia frente al tumor. Los antígenos onconeuronales son relativamente específicos del tumor, ya que sólo se expresan en principio tras una barrera sangre-nervio. Por lo tanto, podrían ser objetivos de la inmunoterapia antitumoral, como, por ejemplo, en el cáncer pulmonar de células pequeñas⁷. Sin embargo, hasta donde llega el conocimiento actual, las reacciones inmunitarias tumorales eficaces, inducidas terapéuticamente, tienden a presentar fenómenos autoinmunes⁸. Este hecho se ha demostrado de nuevo en un ensayo reciente sobre el tratamiento de interferón en el melanoma⁹. El vitiligo puede ser tolerable si existe un efecto antitumoral significativo sobre el melanoma. La inducción de efectos secundarios sobre el sistema nervioso resulta, sin duda alguna, inaceptable. Sin embargo, los estudios iniciales con animales han demostrado que ambos fenómenos no están necesariamente vinculados¹⁰. En consecuencia, la situación del SNP, clínicamente muy relevante, puede utilizarse también en futuros estu-

dios para distinguir los efectos antineoplásicos de los fenómenos autoinmunes no deseados.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Mathew RM, Vandenberghe R, Garcia-Merino A, et al. Orchiectomy for suspected microscopic tumor in patients with anti-Ma2-associated encephalitis. *Neurology* 2007;68:900-905.
2. Darnell RB, Posner JB. Paraneoplastic syndromes affecting the nervous system. *Semin Oncol* 2006;33:270-298.
3. 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.
4. Graus F, Delattre JY, Antoine JC, et al. Recommended diagnostic criteria for paraneoplastic neurological syndromes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004;75:1135-1140.
5. Dalmau J, Posner JB. Neurologic paraneoplastic antibodies (anti-Yo, anti-Hu, anti-Ri): the case for a nomenclature based on antibody and antigen specificity. *Neurology* 1994;44:2241-2246.
6. Linke R, Schroeder M, Helmsberger T, Voltz R. Antibody-positive paraneoplastic neurologic syndromes: value of CT and PET for tumor diagnosis. *Neurology* 2004;63:282-286.
7. Darnell RB, Posner JB. Observing the invisible: successful tumor immunity in humans. *Nat Immunol* 2003;4:201.
8. Koon H, Atkins M. Autoimmunity and immunotherapy for cancer. *N Engl J Med* 2006;354:758-760.
9. Gogas H, Ioannovich J, Dafni U, et al. Prognostic significance of autoimmunity during treatment of melanoma with interferon. *N Engl J Med* 2006;354:709-718.
10. Kaufman HL, Wolchok JD. Is tumor immunity the same thing as autoimmunity? Implications for cancer immunotherapy. *J Clin Oncol* 2006;24:2230-2232.