

Corea paraneoplásica por anticuerpos anti-CRMP5 asociada a cáncer microcítico de pulmón

Paraneoplastic chorea caused by anti-CRMP5 antibodies associated with small cell lung cancer

Sr. Editor:

La aparición de un cuadro coreico subagudo supone en muchas ocasiones un reto diagnóstico, ya que son múltiples las etiologías que lo provocan: hereditarias, secundarias a fármacos, lesiones estructurales (vasculares, tumorales, inflamatorias) y trastornos toxicometabólicos. También es posible, aunque extremadamente infrecuente, que sea un síndrome paraneoplásico, apareciendo generalmente asociado a otra sintomatología neurológica: encefalítica, polineuropatía o cerebelosa^{1,2}.

Varón de 69 años, con antecedentes de hipertensión arterial, hipercolesterolemia, hipertrofia benigna de próstata y tabaquismo de 2 paquetes de cigarrillos al día de más de 40 años de evolución. Acude a consultas de neurología por un cuadro coreico de 5 semanas de evolución. Los movimientos coreicos comenzaron a nivel de extremidades derechas, donde eran más prominentes, pero se habían generalizado afectando también a la musculatura orolingual y cervical. No había estado tomando previamente fármacos con acción dopaminérgica. En la exploración neurológica no presentaba alteración de las funciones corticales ni pares craneales, así como tampoco déficit sensitivo ni motor ni afectación cerebelosa evidente. La exploración general fue normal.

El estudio analítico con hemograma, coagulación, vitamina B₁₂, fólicio, función renal, enzimas hepáticas, marcadores tumorales, proteinograma, hormonas tiroideas, pruebas reumáticas, anticuerpos antinucleares, cobre y ceruloplasmina no mostró alteraciones. Las serologías de Borrelia y virus neurotrofos fueron negativas. El frotis sanguíneo no reveló acantocitosis y el estudio genético para la enfermedad de Huntington fue negativo. El estudio del líquido cefalorraquídeo mostró un aumento de proteínas 68 mg/dl, con glucosa normal y ausencia de linfocitos o células malignas. La RMN cerebral sin y con gadolinio no mostró alteraciones significativas. El estudio de anticuerpos antineuronales (anti-Hu, anti-Ri, anti-Yo, anti-CRMP5/CV2, anti-Ma1, anti-Ma2) mostró una positividad para el CRMP5/CV2. La TAC toracoabdominopélvica mostró un pequeño nódulo de 0,5 cm a nivel del lóbulo medio derecho. La extirpación de la lesión puso de manifiesto un tumor microcítico de pulmón. Previamente a la cirugía, fue tratado con prednisona 1 mg/kg peso asociada a gammaglobulina a dosis de 0,4 g/kg peso al día, durante 5 días, sin mejoría evidente. Tras la cirugía, la sintomatología ha mejorado levemente, persistiendo una corea importante que no ha mejorado con pimozida ni tetrabenazina.

Hasta la fecha, se han descrito unos 30 casos de corea paraneoplásica³, la mayoría asociados a cáncer microcítico de pulmón y, en menor medida, a linfomas, cáncer de mama, testicular o renal. Los anticuerpos antineuronales más frecuentemente detectados son el anti-Hu y el anti-CRMP5 o

CV2. Generalmente, el anti-Hu se encuentra en los síndromes de corea paraneoplásica asociada a cáncer microcítico de pulmón, mientras que el anti-CRMP5 suele asociarse a linfomas⁴, por lo que nuestro caso es aún más infrecuente⁵.

Los anticuerpos anti-CRMP5 suelen dar lugar a la aparición de un síndrome miasteniforme generalmente asociados a timoma o bien a una polineuropatía paraneoplásica asociada a cáncer microcítico de pulmón⁶. Otros síndromes menos frecuentes son la ataxia cerebelosa y la afectación ocular⁷.

El papel de los anticuerpos antineuronales en la patogénesis de los síndromes paraneoplásicos aún no está suficientemente comprendido. La teoría de la respuesta cruzada entre antígenos del sistema nervioso central y los antígenos onconeurales es la más plausible. La mayoría de los antígenos paraneoplásicos se localizan en el citoplasma (p. ej., anti-Yo) o en el núcleo (p. ej., anti-CRMP5). Se cree que la respuesta inmunológica celular frente a estos antígenos daría lugar al daño de las estructuras neurales y con ello la sintomatología neurológica. Esta hipótesis se apoya en la respuesta que tiene el tratamiento inmunomodulador en los diferentes síndromes paraneoplásicos. Así en los síndromes paraneoplásicos con antígenos localizados en la superficie celular, el tratamiento inmunomodulador (corticoides, plasmaféresis, gammaglobulina, etc.) es generalmente efectivo; sin embargo, no suelen mejorar en aquellos casos en los que el antígeno es intracelular. La corea de nuestro paciente no mejoró con el tratamiento con corticoides ni gammaglobulina, ya que el antígeno CRMP5 es intracelular.

En conclusión, en pacientes con cuadros coreicos subagudos se debe de descartar, entre otros procesos, la existencia de un síndrome paraneoplásico. Debido a que en ocasiones el síndrome paraneoplásico suele aparecer en fases precoces del tumor^{8,9}, el diagnóstico de una corea paraneoplásica podría tener consecuencias en el diagnóstico precoz tumoral y, con ello, en un mejor pronóstico.

Bibliografía

1. Kaolak-Salmon P, Androdias G, Meyronet D, Aguera M, Honnorat J, Vighetto A. Show evolution of cerebellar degeneration and chorea in a man with anti-Yo antibodies. *Eur J Neurol*. 2006;13:307-8.
2. Kellinghaus C, Kraus J, Blaes F, Nabavi DG, Schabitz WR. CRMP-5 autoantibodies in testicular cancer associated with limbic encephalitis and choreiform dyskinesias. *Eur Neurol*. 2007;57:241-3.
3. Martinkova J, Valkovic P, Benetin J. Paraneoplastic chorea associated with breast cancer. *Mov Disord*. 2009;24:2296-7.
4. Samii A, Dahlen DD, Spence AM, Maronian NC, Kraus EE, Lennon VA. Paraneoplastic movement disorder in a patient with non-Hodgkin's lymphoma and CRMP5 autoantibody. *Mov Disord*. 2003;18:1556-8.
5. Vernino S, Tuite P, Adler CH, Meschia JF, Boeve BF, Boasberg P, et al. Paraneoplastic chorea associated with CRMP-5 neuronal antibody and lung carcinoma. *Ann Neurol*. 2002;51:625-30.
6. Honnorat J, Cartalat-Carel S, Ricard D, Camdessanche JP, Carpentier AF, Rogemond V, et al. Onco-neural antibodies and tumor type determine survival and neurological syndromes with

- Hu or CV2/CRMP5 antibodies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2009;80:412–6.
7. Cross SA, Salomao DR, Parisi JE, Kryzer TJ, Bradley EA, Mines JA, et al. Paraneoplastic autoimmune optic neuritis with retinitis defined by CRMP-5-IgG. *Ann Neurol*. 2003;54:38–50.
 8. Polo Romero FJ, Sánchez Beteta P, Perona Buendía P, Pérez García AM. Síndrome paraneoplásico como forma de presentación de un linfoma no Hodgkin. *Neurología*. 2012;27:511–3.
 9. Bataller L, Fages E, Alberola C. Degeneración cerebelosa paraneoplásica y anticuerpos anti-Yo. *Neurología*. 2011;26:e1–2.

P.E. Jiménez Caballero

Servicio de Neurología, Hospital San Pedro de Alcántara, Cáceres, España

Correo electrónico: pjimenez1010j@yahoo.es

<http://dx.doi.org/10.1016/j.nrl.2013.01.007>

Síndrome de taquicardia postural ortostática, síncope autonomomediado e hiperlaxitud articular: a propósito de un caso

Postural orthostatic tachycardia syndrome, neurally-mediated syncope, and joint hypermobility: a case report

Sr. Editor:

Se presenta el caso de una joven de 17 años, sin antecedentes de interés, que consultó en la Unidad de Epilepsia por síncope de repetición durante 2 años, precedidos de palidez y malestar, sin movimientos anormales, con recuperación en minutos y sin confusión posterior ni relajación de esfínteres. La frecuencia fue variable, de hasta 2 episodios/semana. Algunos ocurrieron durante el ejercicio físico. En ocasiones, describió palpitaciones con la bipedestación. También presentó esguinces de repetición.

Se estudió por cardiología y neurología, habiendo acudido previamente en 14 ocasiones al servicio de urgencias y siendo ingresada en 6 ocasiones, una de ellas en el servicio de medicina intensiva por sospecha de epilepsia. En ese período se realizó el diagnóstico de crisis psicógenas vs. epilepsia, por lo que recibió tratamiento con 2g/24h de levetiracetam, sin mejoría del cuadro. Las pruebas realizadas fueron normales, salvo el hallazgo de taquicardia sinusal aislada mediante Holter subcutáneo y malrotación del hipocampo izquierdo mediante resonancia magnética cerebral, que motivó la sospecha de epilepsia.

En la exploración destacaron «venous pooling» (acumulación de sangre) en las extremidades inferiores durante la bipedestación, cicatriz queloidea en el lugar de colocación de Holter subcutáneo e hiperlaxitud articular con una puntuación de 5/9 en la escala de Beighton (fig. 1). Cumplía criterios diagnósticos de Brighton para el síndrome de hiperlaxitud articular (uno mayor y 2 menores).

Se procedió al estudio con mesa basculante y monitorización hemodinámica no invasiva mediante el dispositivo Task Force® Monitor (fig. 2). Se observó presión arterial basal baja y taquicardia postural con frecuencias cardíacas superiores a 120 lpm y un síncope cardioinhibitorio asociado a respuesta vasodepresora y caída de resistencias periféricas con aumento, en cambio, del volumen latido, todo ello compatible con síncope autonomomediado. Se instauró tratamiento con fludrocortisona 0,1 mg/día junto medidas

no farmacológicas, con desaparición completa de los síncope.

El síndrome de taquicardia postural tiene una prevalencia estimada de 170/100.000, afecta más a mujeres (5:1) y en edades entre los 20 y los 40 años con etiopatogenia heterogénea. En esencia, traduce una intolerancia al ortostatismo en grado variable, con síntomas secundarios a hipoperfusión, como las dificultades para concentrarse, dolor cervical o torácico por hipoperfusión tisular, así como síntomas por hiperactividad simpática con palpitaciones o temblor¹. Existe gran relación entre este síndrome y los síncope autonomomediados de repetición². Los criterios diagnósticos son: el incremento de 30 lpm (> 40 lpm en pacientes de 12 a 19 años) con la bipedestación o mesa basculante sin hipotensión ortostática o frecuencia cardíaca mayor de 120 lpm sin hipotensión arterial basal³. La monitorización hemodinámica no invasiva es muy útil en su evaluación asociada a la monitorización de la PA durante 24 h.

En la exploración física es frecuente el hallazgo de edema y «venous pooling» (acumulación de sangre) en las extremidades inferiores por defectos de la vasoconstricción⁴.

El síndrome de Ehlers-Danlos tipo III (síndrome de hiperlaxitud articular) está relacionado con el síndrome de taquicardia postural⁵. Se caracteriza por la presencia de hiperlaxitud articular (puede estar ausente) y alteraciones cutáneas, entre otros⁶. El diagnóstico es clínico, empleándose la escala de Beighton⁷ junto a los criterios diagnósticos de Brighton⁸ y excluyendo otros procesos.

Dentro del tratamiento, se incluyen medidas no farmacológicas (aumento de ingesta hidrosalina, entrenamiento

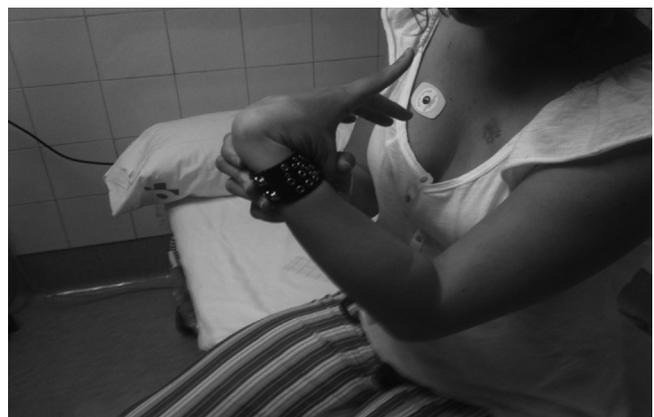


Figura 1 Signos de hiperlaxitud articular a la exploración física.