

- Liozon E, Monteil J, Ly KH, Vidal E. Vasculitis assessment with <sup>18</sup>F-FDG positron emission tomography. *Rev Med Interne*. 2010;31:417–27 [Article in French].
- Walter MA, Melzer RA, Schindler C, Müller-Brand J, Tyndall A, Nitzsche EU. The value of <sup>18</sup>F-FDG PET in the diagnosis of large-vessel vasculitis and the assessment of activity and extent of disease. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2005;32:674–81.

M.A. Mañé Martínez<sup>a,\*</sup>, E. Lopez-Cancio Martínez<sup>b</sup>,  
A.P. Caresia-Arótzgui<sup>c</sup>, A. Vidaller Palacín<sup>d</sup>,  
S. Martínez-Yélamos<sup>a</sup> y D. Escudero<sup>b</sup>

<sup>a</sup> Servicio de Neurología, Hospital Universitario de Bellvitge, L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona, España  
<sup>b</sup> Servicio de Neurología, Hospital Universitario Germans Trias i Pujol, Badalona, Barcelona, España

<sup>c</sup> Unitat PET, Institut de Diagnòstic per la Imatge IDI-Bellvitge, L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona, España  
<sup>d</sup> Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario de Bellvitge, L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona, España

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [amane.hj23.ics@gencat.cat](mailto:amane.hj23.ics@gencat.cat)  
(M.A. Mañé Martínez).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.nrl.2015.03.017>  
0213-4853/

© 2013 Sociedad Española de Neurología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

## Biterapia inmunosupresora efectiva e innovadora en un síndrome opsoclonio-mioclonio-ataxia paraneoplásico e inusual del adulto<sup>☆</sup>



### Innovative and effective immunosuppressive bitherapy for an unusual paraneoplastic opsoclonus-myoclonus-ataxia syndrome of the adult

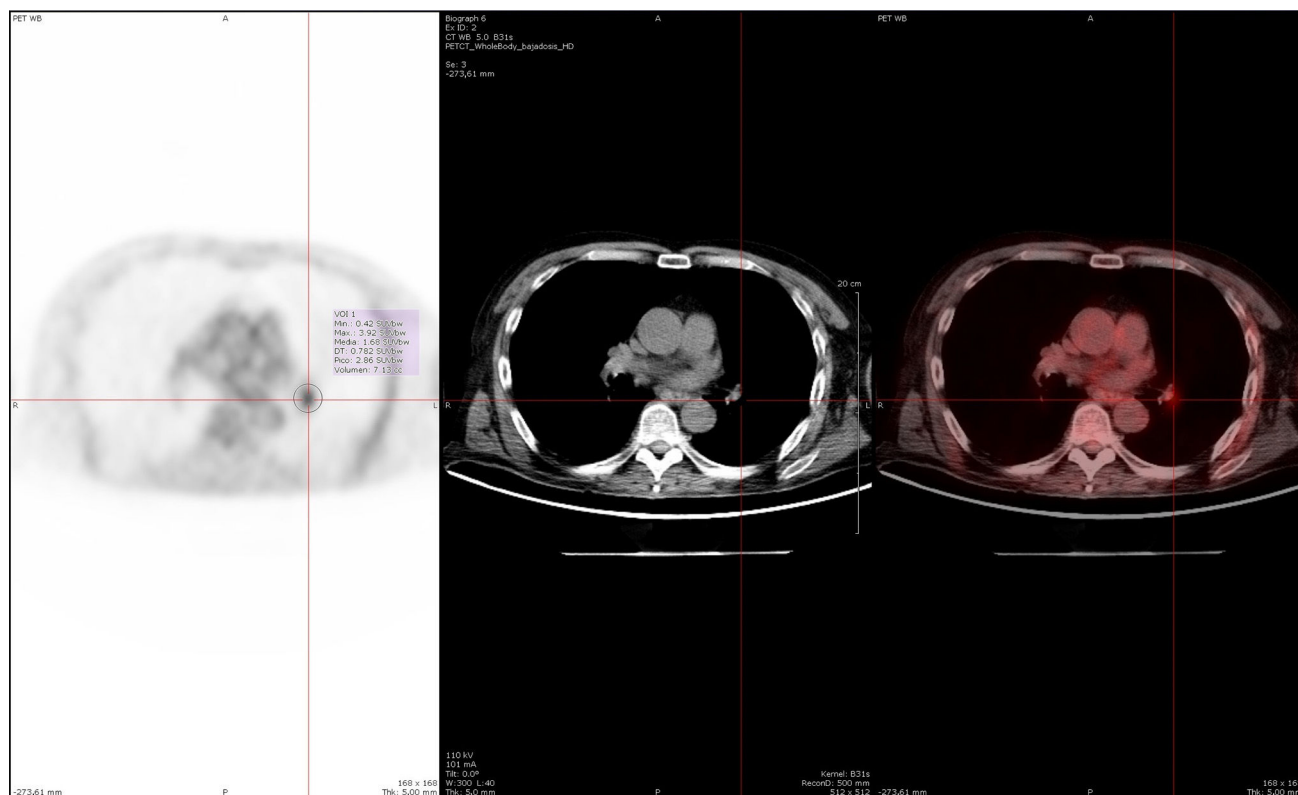
Sr. Editor:

El síndrome opsoclonio-mioclonio-ataxia es un trastorno del movimiento, de origen frecuentemente paraneoplásico o parainfeccioso, caracterizado por el desarrollo agudo o subagudo de sacadas oculares anormales, multidireccionales de gran amplitud, asociadas a inestabilidad troncular y mioclonías difusas. En menor grado aparecen: disartria, ataxia apendicular y/o deterioro del nivel de consciencia. Los síntomas neurológicos preceden al diagnóstico tumoral en el 50% de casos y la neuroimagen suele ser normal. En adultos, la respuesta del síndrome opsoclonio-mioclonio-ataxia paraneoplásico (SOMAP) al tratamiento inmunomodulador es parcial o nula con posibles recidivas, pudiendo desembocar en una encefalopatía difusa mortal. Además, algunos pacientes manifiestan recurrencias que precisan reiniciar el tratamiento. Dada la extrema infrecuencia de esta entidad de presumible etiopatogenia inmunomediada, carecemos de directrices procedentes de ensayos clínicos que nos aporten un protocolo farmacológico estandarizado<sup>1-16</sup>. Presentamos un caso de SOMAP recurrente en un adulto inmunocompetente, con remisión clínica solo tras administración intravenosa (IV) de pulsos de metilprednisolona y ciclofosfamida (PMC).

Se trataba de un varón de 62 años, con antecedentes de tabaquismo (índice paquete/año de 94) y enolismo (3-4 copas de whisky/día) severos, que acudió a urgencias por un cuadro incapacitante, iniciado 2 semanas antes, consistente en marcha atáxica, con lateropulsión bilateral alternante y caídas subsecuentes. Debido a la sospecha de cerebelopatía, se cursó ingreso hospitalario en planta de Neurología, solicitando estudio analítico-radiológico completo. Durante el ingreso, el paciente empeoró, exhibiendo fluctuación del nivel de consciencia, pensamiento incoherente, alucinaciones visuales, jergafasia, disartria, agitación psicomotriz, mioclonías multifocales y nistagmo binocular en los primeros días horizontorrotatorio, y de forma posterior multidireccional (Anexo 1. Material adicional [vídeo disponible en la web]). Tras descartar mediante un estudio analítico general, etiología tóxico-metabólico-infecciosa, así como afectación tumoral con RM craneal, PET-TAC whole-body (fig. 1) y ecografía testicular, se obtuvo positividad para Acs anti-CV2 (tabla 1) y un patrón Delta grado II generalizado en el electroencefalograma. Ante un posible SOMAP, y a pesar de no existir respuesta a un ciclo de megadosis corticoidea (1 g/día/5 días) y 2 posteriores de inmunoglobulinas IV (0,4 g/kg/día/5 días), basándonos en los protocolos recogidos en la literatura pediátrica, decidimos administrar PMC mensuales IV (fig. 2) (habiendo demostrado ser una medida efectiva y con un coste económico significativamente menor que rituximab), obteniendo una resolución semiológica. Por desgracia, se produjo una reagudización al año tras reducir la medicación, con objetivación y confirmación anatomopatológica de carcinoma microcítico pulmonar (fig. 3), asociando metastatización extratorácica (pleural, hepática y suprarrenal). Finalmente, el paciente fue diagnosticado de SOMAP definido, falleciendo 7 meses más tarde, durante un último ingreso.

Los síndromes neurológicos paraneoplásicos (SSNNPP) son excepcionales, con una incidencia < 1% en pacientes cancerosos. En adultos, los más habituales son el carcinoma pulmonar de células pequeñas (CPCP) (con Acs anti-Hu o anti-CV2) y el de mama (con Acs anti-Ri). Por otro lado, el CPCP constituye el 20% de los tumores pulmonares malignos. Surge de las células basales neuroendocrinas de Kulchitsky, suele ser central y se asocia con frecuencia a adenopatías mediastínicas. Se caracteriza por una alta malignidad, con

<sup>☆</sup> Trabajo presentado como póster en la LXVI Reunión Anual de la Sociedad Española de Neurología (Valencia, 18 de noviembre del 2014).



**Figura 1** Estudio con PET-TAC whole-body (realizado un año después del comienzo clínico, durante el primer reingreso del paciente). Se identifica un foco hipermetabólico en el hilio pulmonar izquierdo con un valor máximo de captación estandarizada (SUVmáx) de 2-[18F]fluoro-2-desoxi-D-glucosa (18F-FDG) igual a 3,92 en región interlobar (un SUVmáx,  $\geq 2,5$  es por lo general indicativo de una alta probabilidad de malignidad), sin traducción morfológica en la TAC sin contraste intravenoso, y que podía estar en relación con adenopatía. Lo cual fue confirmado ulteriormente, al realizar una punción de la región hipermetabólica, guiada mediante ultrasonografía endobronquial (EBUS), sin hallar tejido tumoral.

gran facilidad para generar metástasis extratorácicas (presentes en el 95% de casos). El porcentaje de pacientes con CPCP que desarrollan SSNNPP se estima en un 3%<sup>1-18</sup>. Los SSNNPP suelen evolucionar con gran celeridad, de forma

que en unas pocas semanas puede haber un daño neuronal irreversible. El curso remitente-recurrente confiere un peor pronóstico y las secuelas motoras y cognitivo-conductuales se erigen a medio-largo plazo como el principal obstáculo

**Tabla 1** Resultado de las muestras de suero y líquido cefalorraquídeo tras procesamiento y posterior determinación de anticuerpos

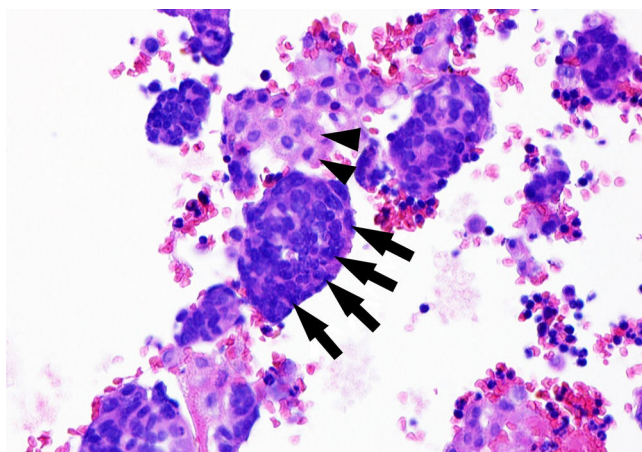
Acs anti-	Muestra	Técnica de cribado	Técnica de confirmación	Resultado
Hu	Suero	Inmunohistoquímica	Inmunoblot	Negativo
CV2	Suero	Inmunohistoquímica	Inmunoblot	Positivo
Ma1/2	Suero	Inmunohistoquímica	Inmunoblot	Negativo
Anfifisina	Suero	Inmunohistoquímica	Inmunoblot	Negativo
GAD	Suero	Inmunohistoquímica	RIA	Negativo
LGI1 <sup>a</sup>	Suero	Inmunohistoquímica	CBA	Negativo
CASPR2 <sup>a</sup>	Suero	Inmunohistoquímica	CBA	Negativo
NMDA-R	LCR	Inmunohistoquímica	CBA	Negativo
AMPA-R	LCR	Inmunohistoquímica	CBA	Negativo
GABA <sub>B</sub> -R	LCR	Inmunohistoquímica	CBA	Negativo

Acs: antineuronales; AMPA-R: receptor de glutamato de tipo ácido 2-amino-3-propanoico; CASPR2: proteína símil 2 asociada a contactina; CBA: cell-based assay (inmunocitoquímica sobre células HEK [células de riñón embrionarias humanas] transfectadas con el antígeno; CV2 (CRMP-5-IgG): proteína 5 mediadora de la respuesta de la colapsina; GABA-R: receptor del ácido  $\gamma$ -aminobutírico tipo B; GAD: descarboxilasa del ácido glutámico; Hu (ANNA-1): anticuerpo antinuclear neuronal de tipo I; Ma1: MA1: proteína 1 específica testicular y neuronal; Ma2: antígeno onconeural; NMDA-R: receptor del glutamato de tipo N-metil-D-aspartato. LGI1: proteína 1 inactivada del glioma rica en leucina; RIA: radioinmunoensayo.

<sup>a</sup> Antígenos incluidos en el complejo canales de potasio (VGKC).

DÍAS					Mensual (C/28 DÍAS)
1	2	3	4	5	
↓↓↓↓	↓↓↓↓	↓↓↓↓	↓↓↓↓	↓↓↓↓	Metilprednisolona (1g/24h) IV
	↓↓↓↓		↓↓↓↓		Ciclofosfamida (50 mg/kg/1 h) IV
↓↓↓↓	↓↓↓↓	↓↓↓↓	↓↓↓↓	↓↓↓↓	Pantoprazol 1 Amp (40 mg/24 h) iv
→					Sueroterapia SSF 0,9% (2.000 cc/24 h) con 15 mEq de KCl en c/SSF 500 cc
→					Monitorización clínica y hemodinámica
→					Realización de pruebas complementarias para completar estudio etiológico

**Figura 2** Protocolo terapéutico empleado en nuestro paciente. Después del primer PMC mensual, la alteración clínica (conductual y alucinatoria) mejoró y tras el segundo pulso, el opsoclonio-mioclono-ataxia desapareció.



**Figura 3** Citología de líquido pleural hemático. Imagen correspondiente a bloque celular (tinción con hematoxilina-eosina): se podían distinguir células tumorales (moldeamiento nuclear con relación núcleo/citoplasma muy elevada, abundantes figuras de mitosis y un citoplasma escaso) (flechas), entremezcladas con células mesoteliales reactivas (citoplasma más amplio y eosinófilo, más claro de color rosáceo) (puntas de flecha). En la inmunohistoquímica de las células tumorales se obtuvo un resultado positivo ante: factor 1 de transcripción tiroidea (TTF-1, indicando un origen primario pulmonar), cromogranina/sinaptofisina, CD56 y Ki-67 (MIB-1) (en el 57% de las células neoplásicas). Todo ello compatible con infiltración o metástasis de carcinoma neuroendocrino pulmonar de célula pequeña.

en el manejo de estos pacientes. Por esta razón, el tratamiento debe aplicarse lo antes posible. El tratamiento del SOMAP debe incluir el del cáncer y el uso de inmunoterapias. Los corticoides son la alternativa más efectiva en el SOMAP. Otras terapias disponibles son: ciclofosfamida, azatioprina, ciclosporina A, rituximab, gammaglobulinas y plasmaféresis. Sin embargo, las recurrencias son habituales tras el descenso o la retirada del tratamiento. Por ello se aconseja

utilizar terapias multimodales para prevenir las recaídas y mejorar el pronóstico a largo plazo<sup>1-16</sup>. La respuesta a PMC se ha descrito en el SOMAP infantil<sup>19</sup>, pero no en adultos. Este, por tanto, se trata del primer caso descrito de SOMAP recurrente del adulto, con resolución clínica gracias a la utilización de PMC. Para realizar esta aseveración, llevamos a cabo una búsqueda bibliográfica mediante la base de datos informatizada «PubMed (MEDLINE)». En consecuencia, proponemos como opción terapéutica precoz el uso de PMC en casos de SOMAP refractario a corticoides e inmunoglobulinas, para brindar una mejor calidad de vida y paliar las secuelas neurocognitivas que aparecen hasta en el 80% de estos enfermos<sup>11,20</sup>. La elaboración de estudios analíticos y experimentales, que reúnan más casos, supondría una ayuda inestimable, para esclarecer el nivel de evidencia en población adulta, de esta modalidad de tratamiento combinado con propiedades inmunosupresoras.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## Agradecimientos

Al Dr. José Tejeiro Martínez, el Dr. Francisco Cabrera Valdivia, la Dra. Victoria Galán Sánchez-Seco, la Dra. Carla Sonsireé Abdelnour Ruiz, la Dra. María Molina Sánchez, la Dra. María Henedina Torregrosa Martínez y la Dra. Pilar Hernández Navarro.

## Anexo 1. Material adicional

Se puede consultar material adicional a este artículo en su versión electrónica disponible en <http://dx.doi.org/10.1016/j.nrl.2015.02.005>.

## Bibliografía

1. Rojas-Marcos I. Actualización ¿Cuándo sospechar y qué pruebas realizar en los síndromes neurológicos paraneoplásicos? *JANO: Medicina y Humanidades*. 2008;1710:24-30 [consultado 18 Oct 2014]. Disponible en: <http://www.jano.es/ficheros/sumarios/1/0/1710/24/00240030.LR.pdf>
2. Bataller Alberola L, Graus Ribas F. Síndromes neurológicos paraneoplásicos. En: Pascual Gómez J, editor. *Tratado de Neurología*. 2.ª ed. Madrid: Luzán 5, S.A.; 2012. p. 443–61.
3. Rosenfeld MR, Dalmau J. Neurological diseases. *Cancer and the nervous system. Paraneoplastic disorders of the nervous system. Paraneoplastic opsoclonus-myoclonus*. En: Daroff RB, Fenichel GM, Jankovic J, Mazziotta JC, editors. *Bradley's neurology in clinical practice*, 2, 6th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2012. p. 1205.
4. Major categories of neurologic disease. *Intracranial neoplasms and paraneoplastic disorders. Opsoclonus-myoclonus-ataxia syndrome*. Ropper AH, Samuels MA, Klein JP, editores. *Adams and Victor's principles of Neurology*. 10th ed. New York: McGraw-Hill, Medical Pub. Division; 2014. p. 688–9.
5. Graus F, Cioridia R, Mateos B, Zarranz JJ. Neurooncología. *Tumores cerebrales. Complicaciones neurológicas del cáncer*

- sistémico y de su tratamiento. Síndrome de opsoclonomioclono. En: Zarranz JJ, editor. *Neurología*. 5.ª ed. Barcelona: Elsevier España, S.L.; 2012. p. 503.
6. Lemos J, Eggenberger E. Saccadic intrusions: Review and update. *Curr Opin Neurol*. 2013;26:59–66.
  7. Jen JC, Lopez I, Baloh RW. Opsoclonus: Clinical and immunological features. *J Neurol Sci*. 2012;320:61–5.
  8. Sahu JK, Prasad K. The opsoclonus-myoclonus syndrome. *Pract Neurol*. 2011;11:160–6.
  9. Ohara S, Iijima N, Hayashida K, Oide T, Katai S. Autopsy case of opsoclonus-myoclonus-ataxia and cerebellar cognitive affective syndrome associated with small cell carcinoma of the lung. *Mov Disord*. 2007;22:1320–4.
  10. Groiss SJ, Siebler M, Schnitzler A. Full recovery of adult onset opsoclonus myoclonus syndrome after early immunotherapy: A case report. *Mov Disord*. 2011;26:1805–7.
  11. Klaas JP, Ahlskog JE, Pittcock SJ, Matsumoto JY, Aksamit AJ, Bartleson JD, et al. Adult-onset opsoclonus-myoclonus syndrome. *Arch Neurol*. 2012;69:698–707.
  12. Hassan KA, Kalemkerian GP, Trobe JD. Long-term survival in paraneoplastic opsoclonus-myoclonus syndrome associated with small cell lung cancer. *J Neuroophthalmol*. 2008;28:27–30.
  13. Nadal E, Bruna J, Ochoa de Olza M, Antonio M, Cardenal F. Paraneoplastic opsoclonus-myoclonus syndrome as a new and single manifestation of relapsing disease in a patient with small cell lung cancer. *J Thorac Oncol*. 2011;6:968–9.
  14. Wiersinga WJ, Prins JM, van de Beek D. Therapy-resistant opsoclonus-myoclonus syndrome secondary to HIV-1 infection. *Clin Infect Dis*. 2012;54:447–8.
  15. Laroumagne S, Elharrar S, Coiffard B, Plojoux J, Dutau H, Breen D, et al. «Dancing eye syndrome» secondary to opsoclonus-myoclonus syndrome in small-cell lung cancer. *Case Rep Med*. 2014, 2014: 545490.
  16. Hoque R, Delrosso L. Paraneoplastic overlap syndrome in non-small squamous cell lung carcinoma. *BMJ Case Rep*. 2014, 2014. pii: bcr2013201571. doi: 10.1136/bcr-2013-201571.
  17. Agustí García-Navarro C, Marrades Sicart R, Molins López-Rodó L. Tumores broncopulmonares. En: Ferreras-Rozman, editor. *Medicina Interna*, 1, 17.ª ed. Barcelona: Elsevier España, S.L.; 2012. p. 722–34.
  18. Minna JD, Schiller JH. Neoplasias de pulmón. En: Fauci AS, Braunwald E, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, et al., editors. *Harrison: Principios de Medicina Interna*, 1, 17.ª ed. Barcelona: McGraw-Hill Interamericana; 2012. p. 551–62.
  19. Wilken B, Baumann M, Bien CG, Hero B, Rostasy K, Hanefeld F. Chronic relapsing opsoclonus-myoclonus syndrome: Combination of cyclophosphamide and dexamethasone pulses. *Eur J Paediatr Neurol*. 2008;12:51–5.
  20. Shuba S, Jayasree P. Opsoclonus myoclonus syndrome-a rare case report. *Int J Med Health Sci*. 2014;3:77–8.
- M. León Ruiz<sup>a,\*</sup>, J. Benito-León<sup>b,c,d</sup>,  
M.A. García-Soldevilla<sup>a</sup>, L. Rubio-Pérez<sup>a</sup>,  
A. Parra Santiago<sup>a</sup>, L.A. Lozano García-Caro<sup>a</sup>,  
L. Izquierdo Esteban<sup>a</sup>, A.C. Hernández Martínez<sup>e</sup>,  
A. González Estecha<sup>f</sup> y E. García-Albea Ristol<sup>a,g</sup>
- <sup>a</sup> Servicio de Neurología, Hospital Universitario Príncipe de Asturias, Alcalá de Henares, Madrid, España  
<sup>b</sup> Servicio de Neurología, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, España  
<sup>c</sup> Departamento de Medicina, Facultad de Medicina, Universidad Complutense de Madrid, Madrid, España  
<sup>d</sup> Centro de Investigación Biomédica en Red sobre Enfermedades Neurodegenerativas (CIBERNED), Madrid, España  
<sup>e</sup> Servicio de Medicina Nuclear, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, España  
<sup>f</sup> Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Universitario Príncipe de Asturias, Alcalá de Henares, Madrid, España  
<sup>g</sup> Departamento de Medicina, Facultad de Medicina, Universidad de Alcalá, Alcalá de Henares, Madrid, España
- \* Autor para correspondencia.  
Correo electrónico: [pistolpete271285@hotmail.com](mailto:pistolpete271285@hotmail.com)  
(M. León Ruiz).
- <http://dx.doi.org/10.1016/j.nrl.2015.02.005>  
0213-4853/  
© 2014 Sociedad Española de Neurología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

## Lipoidoproteínosis o enfermedad de Urbach-Wiethe: a propósito de un nuevo caso con afectación cerebral<sup>☆</sup>



### Lipoid proteinosis or Urbach-Wiethe disease: Description of a new case with cerebral involvement

Sr. Editor:

La lipoidoproteínosis (LP), *hialinosis cutis et mucosae* o enfermedad de Urbach-Wiethe (OMIM 247100) es un raro

trastorno autosómico recesivo. El curso es lento y carácter benigno; un total de 250<sup>1</sup> a 300 casos<sup>2,3</sup> están comunicados. Caracterizado por depósitos intercelulares de material hialino, ácido periódico Schiff positivo en la piel, membranas mucosas y órganos internos<sup>4-6</sup>.

Es una genodermatosis debida a mutaciones de pérdida de función del gen codificador de la proteína 1 de la matriz extracelular (ECM1) en el cromosoma 1q21<sup>1,7-9</sup>. *ECM1* contiene 10 exones con 3 isoformas (*ECM1a* [la más frecuente], *ECM1b* y *ECM1c*), cuyas funciones son todavía mal conocidas. *ECM1* se expresa en la dermis, queratinocitos, células endoteliales y los huesos en desarrollo, y está ligada a la diferenciación de los queratinocitos, la regulación de membrana basal, la composición del colágeno y el factor de crecimiento (homeostasis de la piel)<sup>1,9</sup>.

Las manifestaciones clínicas de la LP son proteicas con variación interindividual<sup>5</sup>. Tiene una implicación sistémica múltiple, aunque la piel y las mucosas del tracto aéreo-digestivo superior son los principalmente afectados<sup>7</sup>.

<sup>☆</sup> La parte genética de este artículo fue previamente publicada en *J Clin Neurol*. 2014;10:64-8.