

8. Sandroni P, Low PA. Other autonomic neuropathies associated with ganglionic antibody. *Auton Neurosci*. 2009;146:13–7, <http://dx.doi.org/10.1016/j.autneu.2008.10.022>.
9. Golden EP, Bryarly MA, Vernino S. Seronegative autoimmune autonomic neuropathy: A distinct clinical entity. *Clin Auton Research*. 2018;28:115–23, <http://dx.doi.org/10.1007/s10286-017-0493-8>.
10. Manganelli F, Dubbioso R, Nolano M, Iodice R, Pisciotta C, Provitera V, et al. Autoimmune autonomic ganglionopathy: A possible postganglionic neuropathy. *Arch Neurol*. 2011;68:504–7, <http://dx.doi.org/10.1001/archneurol.2011.60>.
11. Koike H, Koyano S, Morozumi S, Kawagashira Y, Iijima M, Katsuno M, et al. Slowly progressive autonomic neuropathy with antiganglionic acetylcholine receptor antibody. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2010;81:586–7, <http://dx.doi.org/10.1136/jnnp.2009.181222>.

J. Idiáquez Cabezas^{a,*}, J. Riquelme Alcázar^b,
M. Calvo Bascuñán^c y J.C. Casar Leturia^a

^a *Departamento de Neurología, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile*

^b *Cátedra de Neurología, Universidad de Valparaíso, Reñaca, Viña del Mar, Valparaíso, Chile*

^c *Departamento de Fisiología, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile*

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: idiaquez@123.cl (J. Idiáquez Cabezas).

<https://doi.org/10.1016/j.nrl.2020.06.016>
0213-4853/

© 2020 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/>).

Camptocormia como principal manifestación de mutación en el gen *POLG*



Camptocormia as the main manifestation of a mutation in the *POLG* gene

Sr. Editor:

El término camptocormia hace referencia a la flexión marcada de la columna toraco-lumbar que desaparece en posición supina, sin existencia de deformidad fija¹. Su presencia se ha asociado con diversas etiologías como síndromes parkinsonianos, miopatías paraespinales, distonías, enfermedades de neurona motora y trastornos funcionales¹⁻³. De un modo excepcional puede verse asociada a mutaciones del gen *POLG*.

Varón de 52 años, con antecedente de retraso psicomotor leve desde la infancia e historia familiar de padre con enfermedad de Parkinson de inicio tardío y madre con temblor esencial. Tiene dos hermanos mayores asintomáticos. Fue remitido por un cuadro de cuatro años de evolución de antero-flexión progresiva del tronco, que le dificulta a la marcha, asociado a torpeza y lentitud de movimientos de predominio en extremidades derechas, llegando a ser muy incapacitante. No presentaba disautonomía, salvo estreñimiento.

La exploración neurológica mostró hipomimia facial, bradicinesia moderada bilateral de predominio en extremidades derechas y un temblor de reposo derecho de baja amplitud. No se objetivó restricción en los movimientos oculares. En bipedestación, el paciente adoptaba postura de antero-flexión forzada del tronco de unos 70° sobre la cintura (fig. 1). En decúbito, era capaz de corregir la postura quedando plano sobre la camilla.

Un análisis sanguíneo completo con metabolismo del cobre, enzimas musculares y lactato fueron normales, así

como las serologías de lúes y VIH. La resonancia magnética cerebral no aportó datos de interés. Un DaTSCAN reveló ausencia de actividad del transportador dopaminérgico en ambos putámenes e hipocaptación en el núcleo caudado izquierdo.

Ante dichos hallazgos, se inició tratamiento con levodopa en dosis crecientes hasta 250 mg cada seis horas, con respuesta subóptima, presentando tras carga de 350 mg de levodopa una mejoría de la exploración motora UPDRS III superior al 30% respecto a la basal, con mejoría y estabilización de la postura, desapareciendo la postura extrema de antero-flexión de tronco (fig. 1) y permitiendo la deambulación cautelosa de unos 20 metros sin ayuda.

Dado el antecedente de retraso psicomotor y el cuadro de parkinsonismo atípico, se solicitó una secuenciación de exoma que mostró mutación en heterocigosis con cambio de sentido en el exón 20 del cromosoma 15 del gen *POLG* (C.3218c >T; p (Pro1073Leu)), previamente registrada en las bases de datos ClinVar y HGMD como una variante patogénica. Además, estudios funcionales han demostrado que esta variante afecta a la replicación del ADN mitocondrial⁴.

Tras el diagnóstico, a pesar de la ausencia de sintomatología evidente, se completó el estudio con un electroneuromiograma que fue normal y con una valoración multidisciplinar que reveló catarata bilateral leve e hipoacusia mixta de predominio neurosensorial bilateral.

El gen *POLG* codifica la subunidad catalítica del ADN polimerasa gamma, responsable de la replicación del genoma mitocondrial⁵. Las mutaciones en el mismo se asocian a un amplio continuo de síndromes neurológicos, tanto de inicio en la infancia como en la adultez, entre los que destacan la epilepsia, trastornos psiquiátricos, polineuropatía, miopatía, ataxia y oftalmoplejia externa progresiva, variablemente asociados a otras enfermedades no neurológicas como cataratas, sordera neurosensorial o fallo ovárico precoz^{5,6}.

Más infrecuentemente, las mutaciones del gen *POLG* pueden asociarse a parkinsonismo⁷, normalmente precedido en varios años de fenotipos clásicos, fundamentalmente



Figura 1 Paciente con camptocormia antes (A) y tras una hora de sobrecarga con 350 mg de levodopa (B), en la que se muestra una evidente mejoría en la antero-flexión del tronco.

oftalmoplejia externa progresiva (PEO)⁸ y, menos frecuentemente, neuropatía atáxica sensitiva, disartria y oftalmoparesia (SANDO)⁹. En estos pacientes, además, el parkinsonismo suele ser asimétrico, de inicio sobre los 40 años y con buena respuesta a la levodopa^{8,10}. Nuestro paciente desarrolló un síndrome parkinsoniano atípico, sin evidencia de otras características neurológicas asociadas a las mutaciones del gen *POLG*, con una camptocormia prominente como síntoma más llamativo. Una ampliación del estudio tras el diagnóstico mostró cataratas bilaterales y sordera neurosensorial leve, hallazgos asociados a la mutación. Esta forma de presentación, en la que el síndrome parkinsoniano no se precede de oftalmoparesia, es excepcional, y ha sido únicamente descrita previamente en dos pacientes, asociada a neuropatía periférica¹¹, y en un paciente con otra co-mutación patogénica en el gen de la glucocerebrosidasa¹². En nuestro caso, consideramos que la naturaleza de la camptocormia era el propio parkinsonismo, ya que el paciente mostró una severa flexión anterior del tronco en ausencia de posturas anormales de cabeza y cuello (como se describe en las camptocormias distónicas) y presentó mejoría (aunque subóptima) de la postura con levodopa. Además, el electromiograma no mostró hallazgos miopáticos.

En definitiva, describimos un fenotipo único en las mutaciones del gen *POLG* con camptocormia secundaria a parkinsonismo atípico no precedido de PEO o SANDO, hecho escasamente descrito en la literatura¹³. Las mutaciones del gen *POLG* deben incluirse en el diagnóstico diferencial del parkinsonismo atípico, incluso en ausencia de oftalmoparesia o polineuropatía.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Ali F, Matsumoto JY, Hassan A. Camptocormia: Etiology, diagnosis, and treatment response. *Neurol Clin Pract.* 2018;8:240–8.
2. Gómez-Puerta JA, Peris P, Grau JM, Martínez MA, Guañabens N. Camptocormia as a clinical manifestation of mitochondrial myopathy. *Clin Rheumatol.* 2007;26:1017–9.
3. Skidmore F, Mikolenko I, Weiss H, Weiner W. Camptocormia in a patient with multiple system atrophy. *Mov Disord.* 2005;20:1063–4.
4. Qian Y, Ziehr JL, Johnson KA. Alpers disease mutations in human DNA polymerase gamma cause catalytic defects in mitochondrial DNA replication by distinct mechanisms. *Front Genet.* 2015;6:1–11.
5. Rahman S, Copeland WC. *POLG*-related disorders and their neurological manifestations. *Nat Rev Neurol* [Internet]. 2019;15:40–52, doi: 10.1038/s41582-018-0101-0.
6. Stumpf JD, Saneto RP, Copeland WC. Clinical and molecular features of *POLG*-related mitochondrial disease. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2013;5:1–17.
7. Dolhun R, Present EM, Hedera P. Novel polymerase gamma (*POLG1*) gene mutation in the linker domain associated with parkinsonism. *BMC Neurol.* 2013;13:2–5.
8. Miguel R, Gago MF, Martins J, Barros P, Vale J, Rosas MJ. *POLG1*-related levodopa-responsive parkinsonism. *Clin Neurol Neurosurg* [Internet]. 2014;126:47–54, <http://dx.doi.org/10.1016/j.clineuro.2014.08.020>.
9. Batla A, Erro R, Ganos C, Stamelou M, Bhatia KP. Levodopa-Responsive Parkinsonism with Prominent Freezing and Abnormal Dopamine Transporter Scan Associated with SANDO Syndrome. *Mov Disord Clin Pract.* 2015;2:304–7.
10. Synofzik M, Asmus F, Reimold M, Schöls L, Berg D. Sustained dopaminergic response of parkinsonism and depression in *POLG*-associated parkinsonism. *Mov Disord.* 2010;25:243–5.
11. Davidzon G, Greene P, Mancuso M, Klos KJ, Ahlskog JE, Hirano M, et al. Early-onset familial parkinsonism due to *POLG* mutations. *Ann Neurol.* 2006;59:859–62.
12. Hsieh PC, Wang CC, Tsai CL, Yeh YM, Lee YS, Wu YR. *POLG* R964C and *GBA* L444P mutations in familial Parkinson's disease: Case report and literature review. *Brain Behav.* 2019;9:1–7.

13. Lehman Urban D, Motlagh Scholle L, Alt K, Ludolph AC, Rosenbohm A. Camptocormia as a novel phenotype in a heterozygous POLG2 mutation. *Diagnostics*. 2020;10:8–11.

A. Sancho Saldaña*, A. Lázaro Romero, J.L. Capablo Liesa y R. Alarcía Alejos

Servicio de Neurología. Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: agustinsanchosaldana@gmail.com (A. Sancho Saldaña).

<https://doi.org/10.1016/j.nrl.2020.07.008>
0213-4853/

© 2020 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/>).

Mononeuritis múltiple como forma de presentación de un síndrome hipereosinofílico idiopático. Lecciones aprendidas tras 18 meses de seguimiento



Idiopathic hypereosinophilic syndrome presenting as mononeuritis multiplex. Lessons learned after 18-months follow-up

Sr. Editor:

El síndrome hipereosinofílico (SH) es una entidad sistémica rara, que se encuadra dentro de los trastornos proliferativos hematológicos. Su diagnóstico se basa en una eosinofilia en sangre $> 1.500/\mu\text{l}$ mantenida durante más de 6 meses consecutivos, la infiltración tisular de órganos y la exclusión de etiologías secundarias de eosinofilia, como la farmacológica, infecciosa, inmunológica y alérgica¹.

Se han descrito varios subtipos, una forma mieloproliferativa y otra linfoproliferativa, cuyo diagnóstico viene determinado por mutaciones génicas (gen *BCR-ABL* y *FIP1L1/PDGFR*) y por la expresividad de proteínas en la membrana de eosinófilos. Una forma que no cumple los criterios anteriores representa el SH idiopático (SHI)².

A nivel neurológico, se ha descrito afectación tanto del sistema nervioso central, en forma de cuadros de trombosis venosa y de encefalopatía, como del sistema nervioso periférico, a modo de neuropatía periférica^{3,4}. La patogenia de la neuropatía periférica resulta controvertida. Aunque casi todos los tejidos afectados presentan infiltración de eosinófilos, los datos histopatológicos de nervios dañados no muestran lesión directa infiltrativa, inflamación ni vasculitis. Parece que es el papel del eosinófilo como célula secretora y mediadora de la respuesta citotóxica el que marca la fisiopatología de la neuropatía periférica, en especial la proteína básica mayor y la neurotoxina derivada de eosinófilos, responsables del daño neuropático axonal por alteración de la permeabilidad de la *vasa vasorum* y por el edema perineural, respectivamente^{5,6}.

Presentamos el caso de una mujer de 49 años, sin antecedentes relevantes, cuyo SHI inició clínicamente con una mononeuritis múltiple. Consultó por cuadro de un mes de evolución de episodios agudos de dolor en la región de antebrazo izquierdo, posteriormente el codo derecho y finalmente la cara anterior del muslo derecho. Tras la aparición

del dolor, el cuadro clínico se siguió de forma persistente de parestesias y sensación de debilidad en las zonas descritas. La exploración confirmó la debilidad motora leve, a nivel del miembro superior izquierdo (flexor profundo del 4.º y 5.º dedos, aductor del 5.º dedo, 1.º interóseo dorsal y aductor del 1.º dedo) y miembro inferior derecho (tibial posterior, tríceps sural, flexor dorsal de los dedos y flexor dorsal del tarso), la abolición del reflejo de estiramiento muscular aquileo derecho, así como una hipoestesia tactoalgésica en territorio del nervio cubital izquierdo, safeno izquierdo y cara posterior de pierna derecha, sin otros hallazgos en la exploración neurológica ni general por sistemas.

La analítica sanguínea objetivó eosinofilia de $2.100/\mu\text{l}$, trombocitopenia leve de $99.000/\mu\text{l}$ y un valor de eosinófilos en la fórmula leucocitaria del 26%. Se descartó causa farmacológica; las serologías (VEB, CMV, VHC, VIH, *Borrelia*, sífilis) y la presencia de parásitos en heces fueron negativas. El panel inmunológico objetivó anticuerpos antinucleares positivos a título bajo con patrón homogéneo, valor total de inmunoglobulinas normal (IgE: 2.45 kU/l, LSN: 100 kU/l) y negatividad para el resto de los parámetros (complemento, DNAs, Jo, RNP, Scl70, Sn, Ro, La, ANCA, CCP, crioglobulinas y anticuerpos antineuronales). El líquido cefalorraquídeo resultó normal para la citoquímica y el estudio de monoclonalidad. El electromiograma demostró una mononeuropatía múltiple, con afectación leve del nervio cubital izquierdo y muy severa de los nervios peroneo y tibial posterior derecho. La biopsia de médula ósea no encontró hallazgos patológicos. La citogenética de los genes *BCR-ABL* y *PDGFR* resultó normal. No se realizó biopsia del nervio periférico.

Ante la sospecha etiológica de un SHI como causa de la mononeuritis múltiple, se iniciaron corticoides a altas dosis (metilprednisolona 1 g/día) durante 5 días, logrando mejoría del cuadro clínico y de los valores analíticos en las siguientes semanas. Posteriormente, se instauró tratamiento con corticoides en dosis progresivamente decreciente hasta prednisona 15 mg/día. Tras 6 meses, se reevaluó a la paciente, que no presentaba ya déficit motor ni sensitivo a la exploración, además de presentar valores normales de eosinófilos en sangre. Tras 18 meses, la ulterior disminución de prednisona a 5 mg/48 h trajo como consecuencia niveles superiores a $3.000/\mu\text{l}$ de los mismos y una isquemia arterial aguda en el miembro inferior derecho. Se reinstauraron entonces dosis de 30 mg/día de prednisona y se inició hidroxiurea.

La hipereosinofilia puede provocar clínica sensitivomotora, de distribución bilateral, simétrica y distal, siendo muy rara la presentación asimétrica como mononeuritis múltiple⁶. Nuestra paciente presenta un SHI que inició con