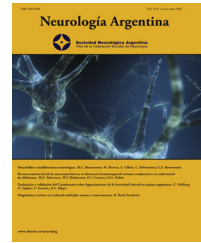




Sociedad Neurológica Argentina  
Filial de la Federación Mundial  
de Neurología

# Neurología Argentina

[www.elsevier.es/neurolarg](http://www.elsevier.es/neurolarg)



## Casuística

# Polineuropatía paraneoplásica asociada a anticuerpos anti-SOX1 y anti-ZIC4

José Antonio Crespo Burillo\*, Carolina García Arguedas, Francisco Javier Mora Pueyo y José Ramón Millán

Servicio Neurología, Hospital de Barbastro, Barbastro, Huesca, España

### INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

#### Historia del artículo:

Recibido el 29 de abril de 2019

Aceptado el 28 de agosto de 2019

On-line el 13 de octubre de 2019

#### Palabras clave:

Cáncer de pulmón

Paraneoplásica

Polineuropatía

#### Keywords:

Lung cancer

Paraneoplastic

Polyneuropathy

### R E S U M E N

Los anticuerpos anti-SOX1 y anti-ZIC4 se han asociado con la presencia de polineuropatías paraneoplásicas en asociación con otros anticuerpos más frecuentes como anti-Hu o CRMP5. Se describe uno de los pocos casos publicados hasta ahora de polineuropatía asociada a anticuerpos anti-SOX1 y anti-ZIC4 sin la presencia de otros anticuerpos, que presentó una excelente respuesta a la quimioterapia. La presencia aislada de estos dos anticuerpos en nuestro paciente sugiere la posibilidad de que no sean simples anticuerpos paraneoplásicos relacionados con cáncer y puedan tener un rol directo en el desarrollo de la polineuropatía.

© 2019 Sociedad Neurológica Argentina. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

### Paraneoplastic polyneuropathy associated with anti-SOX1 and anti-ZIC 4 antibodies

#### A B S T R A C T

Anti-SOX1 and anti-ZIC4 antibodies have been associated with the presence of paraneoplastic polyneuropathies in association with other more frequent antibodies such as anti-Hu or CRMP5. We describe one of the few cases published of polyneuropathy associated with anti-SOX1 and anti-ZIC4 antibodies without the presence of other more frequent antibodies, which presented an excellent response to chemotherapy. The isolated presence of these two antibodies in our patient suggests the possibility that they are not simple paraneoplastic antibodies related to cancer and may have a direct role in the development of polyneuropathy.

© 2019 Sociedad Neurológica Argentina. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [josanjose@hotmail.com](mailto:josanjose@hotmail.com) (J.A. Crespo Burillo).

<https://doi.org/10.1016/j.neuarg.2019.08.002>

1853-0028/© 2019 Sociedad Neurológica Argentina. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

## Introducción

La presencia de anticuerpos anti-SOX1 y anti-ZIC4 se ha descrito de forma infrecuente en pacientes con polineuropatía paraneoplásica, en la mayoría de los casos asociados a otros anticuerpos más frecuentes como anti-Hu o CRMP5. El mecanismo patogénico por el cual podrían producir esta patología se desconoce, por lo que en este contexto son considerados simplemente como anticuerpos paraneoplásicos asociados a cáncer, siendo el más frecuente el carcinoma microcítico de pulmón<sup>1,2</sup>. Nuestro objetivo es describir uno de los pocos casos publicados hasta ahora de polineuropatía asociada a anticuerpos anti-SOX1 y anti-ZIC4 sin la presencia de otros anticuerpos paraneoplásicos más frecuentes.

## Caso clínico

Se describe el caso de un varón de 63 años, con antecedentes de diabetes mellitus y tabaquismo de inicio en edades juveniles, que presentaba cuadro de alteración de la marcha de 6 meses de evolución. En la exploración se objetivó una debilidad proximal 4/5 en las 4 extremidades con reflejos de estiramiento muscular 0/4, sin observarse fenómenos de fatigabilidad, siendo el resto de la exploración normal. En el estudio neurofisiológico se observó la presencia de una polineuropatía axonal sensitivomotora de intensidad severa, con potenciales sensitivomotores muy disminuidos o ausentes y velocidades de conducción conservadas en las 4 extremidades. Una analítica sanguínea que incluyó B12, fólico, función tiroidea, proteinograma y autoinmunidad fue normal salvo por una hemoglobina glicosilada del 6,6%, la presencia de anticuerpos anti-ZIC4 y una banda débil anti-SOX1. No se observaron anticuerpos anti-Hu, Yo, Ri, CRMP5, PNMA2, anfi-fisina, titina, GAD 64/65 y Tr. Las serologías para VIH, VHB, VHC, lúes y *Borrelia* fueron negativas. El estudio de líquido cefalorraquídeo fue normal a nivel bioquímico y citológico; no se realizó análisis de los anticuerpos paraneoplásicos en dicha muestra. En un TC de tórax se objetivaron múltiples adenopatías mediastínicas de gran tamaño, la mayor de 4,2 × 3,3 cm, cuya captación en el estudio PET-TC fue sugerente de malignidad. Su estudio histológico fue compatible con un carcinoma microcítico de pulmón. Ante la progresión clínica, con debilidad 3/5 en extremidades inferiores, imposibilidad para la marcha, en espera del resultado histológico se inició una tanda de inmunoglobulinas intravenosas con estabilización del cuadro. Posteriormente se inició tratamiento quimioterápico obteniéndose una mejoría significativa.

## Discusión

La presencia aislada de anticuerpos anti-ZIC4 se relaciona con síndromes paraneoplásicos que cursan con disfunción cerebelosa<sup>3</sup>. Los genes *Zic* codifican 5 proteínas que se relacionan con la maduración del sistema nervioso central, de forma significativa con el cerebelo<sup>4,5</sup>. Estudios en animales con mutaciones en genes *Zic* se han asociado con anomalías como malformaciones cerebelosas, holoprosencefalia y espina bífida<sup>6</sup>. La presencia de estos anticuerpos en pacientes

con polineuropatía han sido descritos en asociación con anticuerpos anti-Hu y CRMP5, y hasta un 16% de pacientes con carcinoma microcítico de pulmón sin síndrome paraneoplásico pueden presentar títulos de anticuerpos anti-ZIC4<sup>1</sup>, por lo que su relación con la presencia de polineuropatía paraneoplásica podría limitarse a anticuerpo relacionado con cáncer.

La primera descripción de anticuerpos anti-SOX1 fue realizada por Graus et al., al observar la presencia de autoanticuerpos contra células especializadas a nivel cerebeloso, llamada glía de Bergmann, cuyo antígeno fue SOX1<sup>7</sup>. Estos anticuerpos se han relacionado con múltiples síndromes paraneoplásicos, siendo el más característico el síndrome de Lambert-Eaton en presencia de anticuerpos anticanales de calcio<sup>8</sup>. En el desarrollo de polineuropatías paraneoplásicas se ha observado en la mayoría de las ocasiones en asociación con anticuerpos anti-Hu, anti-CRMP5 y antianfifisinas, aunque existen casos descritos de polineuropatía paraneoplásica y anti-SOX1 en ausencia de otros anticuerpos paraneoplásicos<sup>2,9</sup>, por lo que no puede descartarse que estén implicados en su desarrollo.

En nuestro paciente el diagnóstico diferencial de la polineuropatía tuvo que realizarse con la polineuropatía de origen diabético. La presentación más habitual de una polineuropatía diabética es la predominantemente sensitiva, con escasa afectación motora, y de inicio insidioso<sup>10</sup>. Ante una polineuropatía axonal de inicio subagudo, con intensa afectación sensitiva o motora, debe descartarse un origen paraneoplásico<sup>11</sup>.

La evidencia disponible para el tratamiento de polineuropatías paraneoplásicas se basa en series de casos, observándose respuestas a inmunoglobulinas intravenosas, corticoides, plasmaféresis, así como al tratamiento del propio tumor<sup>12</sup>. En nuestro caso el tratamiento más eficaz fue la quimioterapia.

## Conclusión

Son necesarios estudios más amplios para determinar si los anticuerpos anti-SOX1 y anti-ZIC4 son simples anticuerpos paraneoplásicos relacionados con cáncer, o bien tienen un rol directo en el desarrollo de polineuropatías de origen paraneoplásico. La presencia aislada de estos dos anticuerpos en nuestro paciente sugiere esta última posibilidad.

## Conflicto de intereses

Los autores descartan presentar ningún conflicto de intereses.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Bataller L, Wade DF, Graus F, Stacey HD, Rosenfeld MR, Dalmau J. Antibodies to *Zic4* in paraneoplastic neurologic disorders and small-cell lung cancer. *Neurology*. 2004;62:778-82.
2. Stich O, Klages E, Bischler P, Jarius S, Rasiah C, Voltz R, et al. SOX1 antibodies in sera from patients with paraneoplastic neurological syndromes. *Acta Neurol Scand*. 2012;125:326-31.
3. Sabater L, Bataller L, Suárez-Calvet M, Saiz A, Dalmau J, Graus F. ZIC antibodies in paraneoplastic cerebellar degeneration

- and small cell lung cancer. *J Neuroimmunol.* 2008;201-202:163-5.
4. Yokota N, Aruga J, Takai S, Yamada K, Hamazaki M, Iwase T, et al. Predominant expression of human zic in cerebellar granule cell lineage and medulloblastoma. *Cancer Res.* 1996;56:377-83.
  5. Güre AO, Stockert E, Scanlan MJ, Keresztes RS, Jäger D, Altorki NK, et al. Serological identification of embryonic neural proteins as highly immunogenic tumor antigens in small cell lung cancer. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2000;97:4198-203.
  6. Ogura H, Aruga J, Mikoshiba K. Behavioral abnormalities of Zic1 and Zic2 mutant mice: implications as models for human neurological disorders. *Behav Genet.* 2001;31:317-24.
  7. Graus F, Vincent A, Pozo-Rosich P, Sabater L, Saiz A, Lang B, et al. Anti-glial nuclear antibody: marker of lung cancer-related paraneoplastic neurological syndromes. *J Neuroimmunol.* 2005;165:166-71.
  8. Hülsbrink R, Hashemolhosseini S. Lambert-Eaton myasthenic syndrome – Diagnosis, pathogenesis and therapy. *Clin Neurophysiol.* 2014;125:2328-36.
  9. Tschernatsch M, Singh P, Gross O, Gerriets T, Kneifel N, Probst C, et al. Anti-SOX1 antibodies in patients with paraneoplastic and non-paraneoplastic neuropathy. *J Neuroimmunol.* 2010;226:177-80.
  10. Vinik AI, Nevoret ML, Casellini C, Parson H. Diabetic neuropathies: diagnosis and management. *Neuroendocrinology.* 2013;98:267-80.
  11. Antoine JC, Camdessanché JP. Paraneoplastic neuropathies. *Curr Opin Neurol.* 2017;30:513-20.
  12. Giometto B, Vitaliani R, Lindeck-Pozza E, Grisold W, Vedeler C. Treatment for paraneoplastic neuropathies. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012:CD007625.