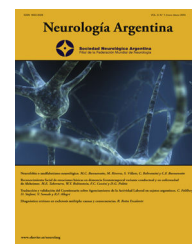




Sociedad Neurológica Argentina
Filial de la Federación Mundial
de Neurología

Neurología Argentina

www.elsevier.es/neurolarg



Caso clínico

Corea generalizada de etiología paraneoplásica asociada a anticuerpos antiSOX-1



Ana Isabel Dengra Maldonado*, Beatriz Espejo Martínez, Raquel Calle Calle y Francisco Javier Barrero Hernández

Médico especialista en Neurología, Servicio de Neurología, Hospital Universitario San Cecilio, Granada, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 21 de octubre de 2020

Aceptado el 5 de enero de 2021

On-line el 10 de febrero de 2021

Palabras clave:

Corea

Paraneoplásica

Cáncer de pulmón

Anticuerpos

Onconeuronales

Keywords:

Chorea

Paraneoplastic

Lung cancer

Antibodies

Onconeural

R E S U M E N

Los anticuerpos antiSOX-1 positivos se relacionan con una elevada prevalencia de neoplasia oculta, especialmente por carcinoma microcítico de pulmón. Además, nuestro caso añade un nuevo cuadro clínico como síndrome paraneoplásico neurológico asociado a su presencia: la corea. No se conoce el mecanismo exacto de los anticuerpos antiSOX-1, pero se han descrito con variedad de cuadros clínicos, incluyendo ahora el nuestro, por lo que su presencia parece apoyar la hipótesis de que podrían poseer un papel directo en su patogenia.

© 2021 Sociedad Neurológica Argentina. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Generalized chorea for paraneoplastic etiology associated with antiSOX-1 antibodies

A B S T R A C T

Positive anti-SOX-1 antibodies are associated with a high prevalence of occult neoplasia, especially small cell lung carcinoma. Furthermore, our case adds a new clinical picture as a neurological paraneoplastic syndrome associated with its presence: chorea. The exact mechanism of antibodies antiSOX-1 is not known, but they have been described with a variety of clinical pictures, now including ours, so their presence seems to support the hypothesis that they could play a direct role in their pathogenesis.

© 2021 Sociedad Neurológica Argentina. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

* Autora para correspondencia.

Correo electrónico: ana.dengra@gmail.com (A.I. Dengra Maldonado).

<https://doi.org/10.1016/j.neuarg.2021.01.001>

1853-0028/© 2021 Sociedad Neurológica Argentina. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Introducción

Los síndromes neurológicos paraneoplásicos (SNP) pertenecen a una entidad infrecuente de etiopatogenia desconocida con amplia variedad de manifestaciones neurológicas por efecto indirecto de la existencia de una neoplasia subyacente¹. Son el resultado de procesos inmunomediados a través de componentes celulares y humorales sobre el sistema nervioso central, y se relacionan con la detección serológica de anticuerpos (Ac) específicos denominados antineuronales.

Los trastornos del movimiento, como son la disfunción cerebelosa, trastornos hiperkinéticos (opsoclonus-myooclonus, corea, tics, distonía entre otros) e hipocinéticos (por ejemplo, síndrome de hiperactividad muscular continua), forman parte de las manifestaciones neurológicas de estos síndromes paraneoplásicos. Pueden afectar al 1% de los pacientes con cáncer, con una edad media de presentación superior en 8-9 años a los casos de otra etiología como hereditaria o autoinmune, y suelen tener un desarrollo subagudo (entre semanas y meses)². Típicamente, suelen ser cuadros de inicio focal y curso estable, dependiendo a su vez de la evolución del tumor primario. Aunque su presencia parece no estar involucrada directamente con el pronóstico del mismo, esta, junto al hallazgo de Ac antineuronales positivos, puede iniciar la sospecha, y por tanto, su búsqueda, diagnóstico y tratamiento tempranos³.

La neoplasia que más se relaciona con los SNP en la mayoría de las revisiones es el cáncer de pulmón de células pequeñas, seguida del cáncer de pulmón de células no pequeñas, timoma, linfoma, cáncer de ovario y de mama (según una revisión llevada a cabo a nivel europeo en 20 centros hospitalarios, estos últimos correspondían al 37% adicional)⁴. Los Ac antineuronales más utilizados para el seguimiento del cáncer de pulmón de células pequeñas pertenecen al grupo de antígenos llamados SOX (proteínas que se encuentran altamente expresadas en las células precursoras neuronales y en el cerebelo de humanos adultos)⁴.

A continuación exponemos nuestra experiencia con el caso de una paciente adulta que presentó un síndrome coreiforme de inicio subagudo. Durante su estudio se detectaron en suero Ac antiSOX-1 positivos de manera aislada, así como la existencia de una neoplasia de pulmón. Se analiza posteriormente en la discusión la importancia de esta correlación clínico-analítica.

Caso clínico

Mujer de 67 años, sin antecedentes familiares de enfermedades neurológicas conocidos, y antecedentes personales de hipertensión arterial y tabaquismo activo. Consultó en neurología por cuadro de año y medio de evolución de movimientos involuntarios de inicio subagudo y curso estable, de localización cefálica y en extremidades. En la exploración destacaba la presencia de movimientos coreiformes axiales, apendiculares de predominio izquierdo y oromandibulares. El resto de la exploración fue normal, sin alteración en la marcha, signos cerebelosos ni parkinsonismo. Se inició estudio con analítica completa en la que se incluyeron Ac antineuronales y neuroimagen, pero antes de ser completado la paciente sufrió de forma brusca en su domicilio un episodio de dificultad

respiratoria con sensación disneica y tos en posible relación con aspiración broncopulmonar, que motivó su ingreso en planta de medicina interna, donde se continuó el estudio pendiente del síndrome coreiforme. Analíticamente destacaba una elevación de PCR 107 (VN: 0-7 mg/L), pBNP 1722 (VN: 2-67 pg/mL), Ca125 168 (VN: 0,5-35 U/mL), y enolasa específica neuronal 90 (VN: 0-18 U/mL). El resultado analítico de Ac antineuronales evidenció la positividad para el Ac SOX-1. La resonancia magnética cerebral fue normal. Se realizó estudio de tomografía computarizada axial de cuerpo entero, donde se objetivó la presencia de una masa paramediastínica derecha que rodeaba al bronquio del lóbulo superior y medio, con amputación del bronquio del lóbulo inferior, sugestiva de neoformación, así como presencia de linfangitis carcinomatosa. Se confirmó posteriormente con fibrobroncoscopia y examen histológico con resultado de carcinoma microcítico pulmonar, catalogado en estadio III, y se inició tratamiento quimioterápico para el mismo.

Discusión

Los Ac antiSOX1 son anticuerpos descritos por Graus et al. en 2005, siendo detectados por inmunohistoquímica en los núcleos de las células gliales de Bergman en el cerebelo adulto¹. No hay evidencia de su efecto directo sobre el desarrollo del SNP. No obstante, en la literatura han sido relacionados con el síndrome de Lambert-Eaton de forma más frecuente, en presencia de Ac anticanales de calcio y de carcinoma microcítico de pulmón⁵. Existen también descritos otros SNP que se relacionan con positividad para estos anticuerpos, como el reciente caso de una polineuropatía sensitiva asociado también a Ac antiZic-4 y carcinoma microcítico de pulmón⁶. Los anticuerpos antiSOX-1 pueden encontrarse en presencia de otros Ac onconeuronales, pero si se encuentran aislados, son aún más útiles para determinar un SNP asociado a neoplasia de pulmón⁷.

Nuestro caso añade un nuevo cuadro clínico de SNP no relacionado hasta el momento con la positividad para estos anticuerpos: la corea paraneoplásica. Se trata de un trastorno del movimiento hiperkinético causado por los efectos sobre los ganglios basales de la neoplasia⁸. Los Ac antineuronales más encontrados son los clásicos antiCOV2/CRMP5. En nuestra paciente se realizó diagnóstico diferencial con etiologías hereditaria (enfermedad de Huntington), metabólica (hipo-/hiperglucemias, alteraciones del metabolismo de calcio, sodio...), farmacológica, autoinmune, desmielinizante y estructural.

El resultado positivo para los Ac antiSOX-1 apoyaría el diagnóstico de SPN, pues tienen una elevada prevalencia de neoplasia oculta (en la mayoría de los casos por carcinoma microcítico de pulmón)⁹, por tanto, pueden considerarse marcadores inmunogénicos con elevada especificidad. Un estudio retrospectivo llevado a cabo por el laboratorio de biología molecular del departamento de oncología médica del Hospital del Mar en Barcelona con 84 pacientes con cáncer de pulmón de células pequeñas demostró que la variación del título de anticuerpos en suero a lo largo del tratamiento actuaba como reflejo de la carga tumoral según los resultados que obtuvieron en supervivencia global y respuesta al tratamiento (también

debido a que su presencia se correlacionaba en mayor medida con enfermedad localizada¹⁰. No existen datos acerca de su relación con el pronóstico¹.

En cuanto al tratamiento, en la evidencia se observa respuesta del síndrome paraneoplásico al tratamiento inmunomodulador y el del propio tumor, como ha sido en nuestro caso.

Conclusión

Con nuestro caso aportamos un cuadro clínico no descrito previamente asociado a los Ac antiSOX1, la corea paraneoplásica. En los pacientes que presentan cuadros neurológicos de inicio subagudo y sintomatología sistémica, se debería descartar entre otros procesos etiología paraneoplásica, con el objetivo de realizar un diagnóstico y tratamiento precoz del tumor. No se conoce el mecanismo exacto de los Ac antiSOX-1, pero además de relacionarse con el síndrome de Lambert-Eaton, se han descrito más variedad de SNP, incluyendo ahora el nuestro, por lo que su presencia parece apoyar la hipótesis de que podrían poseer un papel directo en la patogenia de éstos, aunque para ello se necesitan más estudios y con un número mayor de pacientes.

Financiación

Ninguno de los autores de este artículo aceptó algún tipo de financiación que debiera ser declarado en relación con este artículo.

Conflicto de intereses

Ninguno de los autores de este artículo manifestó la existencia de posibles conflictos de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

1. Lim TT, Paraneoplastic autoimmune movement disorders. *Parkinsonism Relat Disord.* 2017;44:106-9.
2. Alarcón Torres I, González Rodríguez C. Anticuerpos onconeuronales en los síndromes neurológicos paraneoplásicos. *Ed Cont Lab Clín.* 2013;16:9-19.
3. Baizabal-Carvallo JF, Jankovic J. Autoimmune and paraneoplastic movement disorders: An update. *J Neurol Sci.* 2018;385:175-84.
4. Maddison P, Titulaer MJ, Verschuuren JJ, Gozzard P, Lang B, Irani SR, et al. The utility of anti-SOX2 antibodies for cancer prediction in patients with paraneoplastic neurological disorders. *J Neuroimmunol.* 2019;326:14-8.
5. Urdiales-Urdiales J, Tejada-García J, Urdiales-Sánchez S, Hernández-Rodríguez J, Soto-García J, Piquero-Fernández J. Ganglionopatías o neuronopatías sensoriales paraneoplásicas y disímunes Importancia de una detección temprana. *Rev Neurol.* 2019;69:435-41.
6. Crespo Burillo JA, García Arguedas C, Mora Pueyo FC, Millán JR. Polineuropatía paraneoplásica asociada a anticuerpos anti-SOX1 y anti-ZIC4. *Neurología Argentina.* 2020;12:138-40.
7. Dalmau J, Rosenfeld MR. Paraneoplastic syndromes of the CNS. *Lancet Neurol.* 2008;7:327-40.
8. Ha J, Na BS, Ahn JH, Kim M, Kim JW, Lee JH, et al. Anti-CV2/CRMP5 paraneoplastic chorea effectively managed with intravenous amantadine. *Tremor Other Hyperkinet Mov (N Y).* 2019;10:9.
9. Graus F, Delattre JY, Antoine JC, Dalmau J, Giometto B, Grisold W, et al. Recommended diagnostic criteria for paraneoplastic neurological syndromes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2004;75:1135-40.
10. Hardy-Werbin M, Rocha P, Arpi O, Taus Á, Nonell L, Durán X, et al. Serum cytokine levels as predictive biomarkers of benefit from ipilimumab in small cell lung cancer. *Oncoimmunology.* 2019;8:e1593810.