



## CARTA AL EDITOR

**Síndrome de opsoclono-mioclonia y cáncer de próstata. Una entidad a tener en cuenta**

**Opsoclonus-myoclonus syndrome and prostate cancer. An entity to be aware of**

*Sr. Editor,*

Los síndromes paraneoplásicos (SPN) no se suelen asociar a cáncer de próstata<sup>1</sup>. Se han encontrado muy pocas descripciones de síndrome *opsoclonus mioclonus* (SOM) y cáncer de próstata, siendo todos ellos de mal pronóstico. Presentamos un caso de un paciente que presentó *flutter* ocular y ataxia, 2 años antes del diagnóstico de adenocarcinoma de próstata, junto con un carcinoma urotelial. Siendo estrictos, el paciente que se presenta no tiene *opsoclonus*, pero comparte con este síndrome el *flutter* ocular y la ataxia.

**Caso clínico:** Varón de 68 años, hipertenso, diabético, fumador de 12 cigarrillos al día, en seguimiento en nuestras consultas por SOM desde hacía 2 años, remitido desde las consultas de Oftalmología. A pesar del rastreo de otro tumor, y tratamiento en varias ocasiones del carcinoma urotelial ya conocido y sin recidiva, no presentaba mejoría tras tratamiento con corticoides e inmunoglobulinas intravenosas en varias tandas.

En la exploración neurológica presentaba sacadas rápidas conjugadas e involuntarias con ambos ojos exclusivamente en el plano horizontal de predominio izquierdo, compatible con *flutter* ocular y marcha levemente atáxica, que progresó. Se realizó hemograma, bioquímica, serologías y perfil inmunológico, que resultaron normales. Marcadores tumorales, anticuerpos onconeuronales y contra antígenos de superficie: anti-Hu, Yo, Ri, Zic4, CRMP5, Tr, NMDA, anti-GAD, Ma1/Ma2 y anifisina fueron negativos. El TAC toracoabdominopélvico fue normal. La PET-TAC descartó otra neoplasia subyacente. Se descartaron razonablemente causas infecciosas y parainfecciosas junto con LCR rigurosamente normal, con anticuerpos onconeuronales también negativos.

A los 2 años del seguimiento, y ante la subida del PSA a 6,9 (ratio 22%), se realizó una RM de próstata que objetivó una lesión de 15 mm en la región medioapical, biopsiando la lesión y confirmando adenocarcinoma acinar, Gleason 6 (3+3), sin observarse invasión linfovascular ni perineural. Se realizó prostatectomía radical robótica, sin incidencias

y con curso favorable, con el diagnóstico definitivo de adenocarcinoma acinar prostático, grado 7 (3+4) de Gleason, estadio tumoral AJCC/UICC: pT2a, PNx pMx, con resto de la glándula con focos de neoplasia intraepitelial prostática (PIN) de alto grado. A los 6 meses no presentaba ataxia, con alguna sacudida ocular aislada. Al año estaba asintomático. La resolución del cuadro descarta que se trate de un SOM idiopático. Las determinaciones de PSA previamente eran <0,03.

Desde la última publicación de un caso en esta misma revista, no hemos encontrado más descripciones de SOM asociado a cáncer de próstata<sup>2</sup>. En 2016, Storstein et al.<sup>3</sup> describieron la serie más larga de 37 pacientes con SPN asociados al cáncer de próstata, observando que los 3 más frecuentes son la degeneración cerebelosa paraneoplásica, la encefalomielitis/encefalitis límbica y la neuronopatía sensitiva subaguda. Sólo hemos encontrado 5 casos descritos de SOM asociado a cáncer de próstata. Desde la última publicación de un caso en esta misma revista, no hemos encontrado más descripciones. En los 4, la alteración de la motilidad ocular consistía en oscilaciones sacádicas exclusivamente en el plano horizontal, como nuestro paciente. Dos de ellos desarrollaron (tras el diagnóstico de cáncer de próstata) una alteración en la motilidad ocular, de la marcha y espasmos musculares (Baloh et al.<sup>4</sup>). El examen post mortem reveló células inflamatorias crónicas perivasculares e infiltración microglial de la protuberancia y la médula. Al igual que en nuestro caso, no se detectaron anticuerpos antineuronales. El descubrimiento de nuevos anticuerpos como el anti-Gly (glicina), que es un antígeno de superficie de membrana<sup>5</sup> y su asociación al SOM y el hallazgo de este anticuerpo en células tumorales del *oat cell*, indica una relación en ambos procesos. El tercer caso descrito<sup>5</sup> es un varón con cáncer de próstata que presenta un síndrome de tronco donde la alteración de la motilidad ocular también es en el plano horizontal y en el que detectaron anticuerpos contra un antígeno intraneuronal que no pudo ser identificado. El cuarto paciente es un varón con cáncer de próstata metastásico que desarrolla 18 meses más tarde un SOM con anticuerpos onconeuronales (anti-Hu y anti-Yo) y un *oat cell* pulmonar<sup>6</sup>, mejorando con corticoides y quimioterapia. En este caso, probablemente el carcinoma de células pequeñas pulmonar fuera el causante del SOM.

El quinto, publicado en esta revista, se trataba de un SPN clásico, asociado a cáncer de próstata, y con evolución favorable al año de seguimiento<sup>2</sup>.

Nuestro paciente tiene el diagnóstico de SPN definido por la mejoría de los síntomas tras un año de seguimiento<sup>1</sup>. A diferencia de los otros 5 pacientes, el diagnóstico de cáncer de próstata fue 2 años tras el inicio del SOM y

como en el caso de Nasri, nuestro paciente presenta dos tumores.

Queremos resaltar que el SOM es un SPN clásico, pero que raramente se asocia a cáncer de próstata, y aun así, hay que tenerlo en mente cuando se hace la búsqueda del mismo, aunque sea durante años. Asimismo, aunque se trate con inmunoglobulinas periódicas, sólo el tratamiento del tumor de origen puede ayudar a mejorar el cuadro.

## Bibliografía

- Berger JR, Bensalem M, Dalmau J. A brainstem paraneoplastic syndrome associated with prostate cancer. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2009;80:934–5. | Medline <https://doi.org/10.1136/jnnp.2008.153015>.
  - Cuenca Hernández R, Esquivel Lopez A, Gordo Mañas R, Hípolo González D. Síndrome opsoclonus mioclonus de evolución benigna y cáncer de próstata. *Neurología*. 2020;35:64–5 <https://doi.org/10.1016/j.nrl.2017.07.015>.
  - Storstein A, Raspopovic M, Vitaliani R, Giometto B, Graus F, Grisold W, et al. Prostate cancer. Hu antibodies and paraneoplastic neurological syndromes. *J Neurol*. 2016;263:1001–7. | Medline <https://doi.org/10.1007/s00415-016-8090-7>.
  - Baloh RW, DeRossett SE, Cloughesy TF, Kuncl RW, Miller NR, Merrill J, et al. Novel brainstem syndrome associated with prostate cancer. *J Neurol*. 2016;263:1008–11. | Medline <https://doi.org/10.1007/s00415-016-8090-7>.
- ted with prostate carcinoma. *Neurology*. 1993;43:2591–6 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8255462/>.
- Armangue T, Sabater L, Torres-Vega E, Martinez-Hernandez E, Arino H, Petit-Pedrol M, et al. Clinical and Immunological Features of Opsoclonus-Myoclonus Syndrome in the Era of Neuronal Cell Surface Antibodies. *JAMA Neurol*. 2016;73:417–24. | Medline <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2015.4607>.
  - Nasri A, Kacem I, Jerdak F, Djebara MB, Mejri N, Sidhom Y, et al. Paraneoplastic opsoclonus-myoclonus-ataxia syndrome revealing dual malignancy. *Neurol Sci*. 2016;37:1723–5. | Medline <https://doi.org/10.1007/s10072-016-2632-8>.
- C. Guijarro-Castro<sup>a,\*</sup> y L. Estallo-Guijarro<sup>b</sup>
- <sup>a</sup> Servicio de Neurología, Hospital Universitario HM Sanchinarro y Facultad de Medicina CEU-San Pablo de Madrid, Madrid, España
- <sup>b</sup> Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Madrid, Madrid, España
- \* Autor para correspondencia.  
Correo electrónico: [crisxqgui@gmail.com](mailto:crisxqgui@gmail.com) (C. Guijarro-Castro).
- <https://doi.org/10.1016/j.nrl.2023.02.003>  
0213-4853/ © 2024 Sociedad Española de Neurología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la CC BY-NC-ND licencia (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

## Mutaciones en el gen del colágeno tipo IV (COL4A1) como etiología infrecuente de enfermedad cerebrovascular en el adulto joven



### Mutations in the type IV collagen gen (COL4A1) as an unusual etiology of cerebrovascular disease in young adults

Sr. Editor,

Las mutaciones en los genes del colágeno IV (COL4A1 y COL4A2) son una causa extremadamente infrecuente de enfermedad cerebrovascular. Las primeras descripciones del espectro clínico de la enfermedad recogen una asociación frecuente de lesiones porencefálicas con síntomas neurológicos de gravedad muy variable, entre los que se encuentran el retraso mental, los ictus isquémicos y hemorrágicos y la epilepsia. En 2005, Plaisier et al.<sup>1</sup> documentaron un subgrupo de pacientes con características clínicas bien definidas, en los que era frecuente la combinación de enfermedad cerebrovascular de pequeño y gran vaso, en especial aneurismas intracraneales, defectos oftalmológicos y sintomatología sistémica extraneurológica. Denominaron esta constelación de síntomas como síndrome HANAC (*hereditary angiopathy with nephropathy, aneurysms, and muscle cramps syndrome*).

Presentamos el caso de una mujer de 23 años remitida al servicio de urgencias hospitalarias por cefalea holocraneal intensa de 3 días de evolución que no cede con analgesia habitual. No refiere sonofobia ni fotofobia. No asocia síntomas de focalidad neurológica ni hipertensión endocraneal. La exploración neurológica resulta rigurosamente normal, incluyendo signos meníngeos. Se realiza un estudio con TC cerebral con contraste, donde se objetiva la presencia de un aneurisma carotídeo sin datos de hemorragia intracraneal, así como una punción lumbar, donde no se demuestra xantocromía ni hiperproteinorraquia. La RM cerebral confirma la presencia del aneurisma y pone de manifiesto una extensa leucopatía que afecta fundamentalmente a la sustancia blanca profunda. Se describe la presencia de una cavidad quística-porencefálica a nivel del asta anterior del ventrículo lateral (fig. 1). Se realiza una arteriografía cerebral diagnóstica, cuyas imágenes se adjuntan (fig. 2).

La paciente es oriunda de Argentina y no se cuenta con su historial médico. La madre refiere un retraso psicomotor leve achacado a un parto prolongado y una operación de cataratas a una edad temprana. Sin antecedentes familiares conocidos, aunque no mantiene relación con la rama paterna. Una analítica extensa, incluyendo función renal y creatincinasa (CK), resulta anodina. En una exploración oftalmológica reglada se pone de manifiesto la presencia de microcórnea bilateral y una leve tortuosidad vascular en la retina del ojo derecho. El estudio genético resulta positivo para la mutación en heterocigosis de c.2317G>A p.(Gly773Arg) del gen COL4A1. El estudio de otros genes involucrados en otras enfermedades hereditarias, como el CADASIL o la enfermedad de Fabry, resulta negativo.