



Since January 2020 Elsevier has created a COVID-19 resource centre with free information in English and Mandarin on the novel coronavirus COVID-19. The COVID-19 resource centre is hosted on Elsevier Connect, the company's public news and information website.

Elsevier hereby grants permission to make all its COVID-19-related research that is available on the COVID-19 resource centre - including this research content - immediately available in PubMed Central and other publicly funded repositories, such as the WHO COVID database with rights for unrestricted research re-use and analyses in any form or by any means with acknowledgement of the original source. These permissions are granted for free by Elsevier for as long as the COVID-19 resource centre remains active.

notype in Humans Using Ensembl Resources. *Am J Hum Genet.* 2009;84:524–33.

14. Clark MM, Stark Z, Farnaes L, Tan TY, White SM, Dimmock D, et al. Meta-analysis of the diagnostic and clinical utility of genome and exome sequencing and chromosomal microarray in children with suspected genetic diseases. *NPJ Genom Med.* 2018;3:16.
15. Gao C, Wang X, Mei S, Li D, Duan J, Zhang P, et al. Diagnostic Yields of Trio-WES Accompanied by CNVseq for Rare Neurodevelopmental Disorders. *Front Genet.* 2019;10:485.
16. Xue Y, Ankala A, Wilcox WR, Hegde MR. Solving the molecular diagnostic testing conundrum for Mendelian disorders in the era of next-generation sequencing: single-gene, gene panel, or exome/genome sequencing. *Genet Med.* 2015;17:444–51.

A.L. Fernández Perrone^a, P. Moreno Fernández^b,
S. Álvarez^c y A. Fernández-Jaén^{a,d,*}

^a *Departamento de Neuropediatría, Hospital Universitario Quirónsalud, Madrid, España*

^b *Laboratorio de Electromiografía, Hospital Universitario Quirónsalud, Madrid, España*

^c *Genómica y Medicina, NIMGenetics, Madrid, España*

^d *Facultad de Medicina, Universidad Europea de Madrid, España*

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: aferjaen@telefonica.net
(A. Fernández-Jaén).

<https://doi.org/10.1016/j.nrl.2021.08.001>
0213-4853/

© 2021 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/>).

Anticuerpos antineuronales: anti-recoverina en síndromes neurrológicos sin retinopatía. Infección por SARS-CoV2 como desencadenante



Antineuronal antibodies: Anti-recoverin in neurological syndromes without retinopathy. SARS-CoV2 infection as a trigger

Sr. Editor:

Las enfermedades del sistema nervioso central (SNC) y periférico (SNP) relacionadas con la presencia de anticuerpos dirigidos contra epítomos neuronales se describen cada vez con más frecuencia. Inicialmente, se identificaron antígenos intracelulares contra los que se dirigían los autoanticuerpos, incluyéndose después proteínas de la sinapsis y de la superficie celular. Pueden aparecer en asociación con un tumor, por una respuesta indirecta a una neoplasia mediada por el sistema inmune^{1,2}, así como en el contexto de infecciones del SNC².

Presentamos tres casos con diferente afectación neurológica, que mostraron positividad al anticuerpo anti-recoverina.

El primero es el de un varón de 77 años que ingresa por un cuadro progresivo de un mes de evolución de diplopía, debilidad en ambos miembros inferiores y síndrome constitucional. Asocia episodios de desorientación y alteración del ritmo vigilia-sueño. En la exploración destaca paresia de IV par craneal izquierdo, paresia proximal del miembro inferior izquierdo, fasciculaciones en cuádriceps e hiperreflexia.

Se realiza RM cerebral sin alteraciones. La radiografía de tórax muestra una masa sólida en lóbulo superior derecho. Se diagnostica de carcinoma broncogénico de estirpe escamosa mediante BAG. El PET descarta enfermedad metastásica. Es valorado por oftalmología sin datos de retinopatía.

Progresó clínicamente con mayor debilidad, oftalmoparesia compleja e hipofonía. Se realiza estudio de LCR sin alteraciones. Se solicita estudio de anticuerpos antineuronales siendo positivos los anti-recoverina, los antiKi67 y los anti-GAD65. El estudio neurofisiológico muestra datos compatibles con una polirradiculopatía vs. plexopatía lumbosacra izquierda. Se inicia tratamiento con inmunoglobulinas y esteroides, sin efectividad.

El segundo caso clínico presentado es el de un varón de 45 años que ingresa por neumonía bilateral secundaria a infección por SARS-CoV-2 y tromboembolismo pulmonar, precisando soporte ventilatorio en UCI. Desde su ingreso presenta alteración en el nivel de alerta, alternando agitación psicomotriz con bajo nivel de conciencia. Se realiza RM craneal con contraste y un primer análisis de LCR sin alteraciones. El EEG muestra una actividad desincronizada y globalmente lentificada sin asimetrías interhemisféricas. Se realiza ciclo de inmunoglobulinas cinco días, sin mejoría. Diez días después, ante la imposibilidad de extubar por agitación, se administra metilprednisolona a dosis de 500 mg/día durante cinco días. Se realiza una nueva punción lumbar con leve hiperproteinorraquia 61 mg/dL, células 31/μL (neutrófilos 68%, linfocitos 29%) y hematías 16.900/μL. Unos días después de finalizar los corticoides, presenta mejoría progresiva, se suspenden sedantes y es trasladado a planta. Se solicitan anticuerpos antineuronales, siendo positivos los anti-recoverina y antititina en sangre. Al alta presenta un estado mental normal con normalización del EEG. Se realiza PET-TC sin imágenes sugerentes de malignidad, estudio oftalmológico sin datos de retinopatía y se repiten anticuerpos que resultan negativos.

El último de nuestros casos es el de un varón de 82 años intervenido recientemente de tumor vesical que ingresa por estatus focal clónico hemisférico derecho a tónico-clónico generalizado. Se administra tratamiento anticomicial y, tras 48 horas, ceden las crisis, persistiendo fluctuación en el nivel de conciencia. Se realiza estudio de LCR que resulta normal. La RM cerebral muestra alteraciones de señal postcríticas a nivel cortical hemisférico izquierdo.

Se solicitan onconeuronales, resultando positivos los anti-recoverina en sangre. A pesar del tratamiento far-

macológico, el paciente fallece durante el ingreso por complicaciones infecciosas.

Como conclusión, presentamos tres pacientes con anti-recoverina positivos en suero que debutaron con alteración del estado mental, estatus epiléptico y plexopatía y neuropatía craneal múltiple, dos de ellos en el contexto de neoplasia (pulmón y vejiga) y otro en relación con COVID-19.

Las recoverinas son proteínas expresadas en los fotorreceptores de los bastones, implicadas en la señalización del Ca²⁺ en la fototransducción. Los autoanticuerpos anti-recoverina tienen un papel en la patogenia de la degeneración retiniana inmunomediada y en la retinopatía asociada al cáncer (RAC), principalmente en pacientes con carcinoma de células pequeñas de pulmón³. Están descritos pacientes con seropositividad a anti-recoverina, sin clínica visual, la mayoría con neoplasia diagnosticada, demostrándose expresión aberrante de recoverina en las células tumorales⁴⁻⁶. No obstante, se han identificado en pacientes con LES⁷ y en enfermos con síntomas psicóticos precoces⁸.

Hasta ahora no ha sido descrita su relación con COVID-19. Se han descrito alteraciones en los vasos retinianos relacionadas con la infección por SARS-CoV-2 y la gravedad de la COVID-19^{9,10}. Este tropismo podría explicar la positividad a estos anticuerpos.

Queda por esclarecer la fisiopatología del compromiso neurológico asociado a anti-recoverina, ya que no se conocen otras localizaciones más allá de la retina. Probablemente a medida que mejore la accesibilidad a baterías de onconeuronales aumente el espectro clínico asociado a los diferentes anticuerpos.

Financiación

No se ha obtenido financiación para la realización del trabajo.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses

Agradecimientos

A todos los compañeros que colaboran en la labor asistencial e investigadora.

Bibliografía

1. Flanagan EP. Paraneoplastic Disorders of the Nervous System. *Continuum (Minneapolis, Minn)*. 2020 Dec;26:1602–28, <http://dx.doi.org/10.1212/CON.0000000000000941>. PMID: 33273174.

2. Dalmau J, Geis C, Graus F. Autoantibodies to Synaptic Receptors and Neuronal Cell Surface Proteins in Autoimmune Diseases of the Central Nervous System. *Physiol Rev*. 2017;97:839–87, <http://dx.doi.org/10.1152/physrev.00010.2016>.
3. Dutta Majumder P, Marchese A, Pichi F, Garg I, Agarwal A. An update on autoimmune retinopathy. *Indian J Ophthalmol*. 2020;68:1829–37, <http://dx.doi.org/10.4103/ijo.IJO.786.20>.
4. Saraya AW, Worachotsueptrakun K, Vutipongsatorn K, Sonpee C, Hemachudha T. Differences and diversity of autoimmune encephalitis in 77 cases from a single tertiary care center. *BMC Neurol*. 2019;19:273, <http://dx.doi.org/10.1186/s12883-019-1501-5>.
5. Savchenko MS, Bazhin AV, Shifrina ON, Demoura SA, Kogan EA, Chuchalin AG, et al. Antirecoverin autoantibodies in the patient with non-small cell lung cancer but without cancer-associated retinopathy. *Lung Cancer*. 2003 Sep;41:363–7, [http://dx.doi.org/10.1016/s0169-5002\(03\)00239-3](http://dx.doi.org/10.1016/s0169-5002(03)00239-3).
6. Matsuo S, Ohguro H, Ohguro I, Nakazawa M. Clinicopathological roles of aberrantly expressed recoverin in malignant tumor cells. *Ophthalmic Res*. 2010;43:139–44, <http://dx.doi.org/10.1159/000253486>.
7. Li M, Cheng G, Wang Z, Liu W, Jin Y, Huang B, et al. Anti-recoverin antibodies indicate fundus abnormalities in systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2020 Oct;29:1346–52, <http://dx.doi.org/10.1177/0961203320940780>.
8. Mantere O, Saarela M, Kiesepä T, Raij T, Mäntylä T, Lindgren M, et al. Anti-neuronal antibodies in patients with early psychosis. *Schizophr Res*. 2018 Feb;192:404–7, <http://dx.doi.org/10.1016/j.schres.2017.04.027>.
9. Casagrande M, Fitzek A, Püschel K, Aleshcheva G, Schultheiss HP, Berneking L, et al. Detection of SARS-CoV-2 in human retinal biopsies of deceased COVID-19 patients. *Ocul Immunol Inflamm*. 2020;28:721–5, <http://dx.doi.org/10.1080/09273948.2020.1770301>.
10. Xie H, Jiang S, Xu K, Liu X, Xu B, Wang L, et al. SARS-CoV-2 in the ocular surface of COVID-19 patients. *Eye Vis*. 2020;7:23, <http://dx.doi.org/10.1186/s40662-020-00189-0>.

G.M. Ávila*, E.E. Escamilla, A.P. González, J.A.M. Corral, C.P. Fernández y A.R. Marcos

Servicio de Neurología, Hospital Universitario de Getafe, Getafe, Madrid, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: guillemartinavila@gmail.com (G.M. Ávila).

<https://doi.org/10.1016/j.nrl.2021.07.003>
0213-4853/

© 2021 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/>).