

## SÍNDROME MIELOPROLIFERATIVO COMO CAUSA DE COREA

MARTA ZERGA<sup>1</sup>, MIGUEL WILKEN<sup>2</sup>, ANAHÍ VIJNOVICH BARÓN<sup>3</sup>, NOEMÍ PINTOS<sup>1</sup>, IRENE REY<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Sanatorio Santa Isabel, <sup>2</sup>FLENI, <sup>3</sup>CEPACIT, Buenos Aires, Argentina

**Dirección postal:** Marta Zerga, Malvinas Argentinas 104, 1406 Buenos Aires, Argentina

**E-mail:** melizerga@hotmail.com

**Recibido:** 14-X-2024

**Aceptado:** 2-XII-2024

### Resumen

A fin de comunicar una infrecuente asociación, se presenta el caso de una paciente de 78 años con diagnóstico de síndrome mieloproliferativo crónico (SMPc), cromosoma Filadelfia negativo, JAK 2 positivo, tipificado inicialmente como trombocitemia esencial (TE), de 20 años de evolución y sin evidencias de transformación aguda, que desarrolló síntomas neurológicos caracterizados por movimientos coreicos anormales, durante el último año de evolución de la enfermedad hematológica.

Corea es un desorden neurológico caracterizado por movimientos involuntarios, que ocurren en una parte del cuerpo, que pueden extenderse a otras. La mayoría de los casos son causados por problemas estructurales o funcionales en los ganglios de la base, pudiendo tratarse de procesos hereditarios o adquiridos. En la literatura existen comunicaciones aisladas de asociación entre corea de inicio en el adulto y SMPc con mutación del JAK2, especialmente policitemia vera. La patogenia de esta asociación es desconocida, se han postulado varias hipótesis. Entre ellas, la ganancia de función que confiere la mutación JAK 2 sobre el gen no mutado, podría propiciar un estado proinflamatorio en las neuronas de los ganglios de la base, lo cual alteraría sus vías de señalización y por ende su funcionamiento. Por lo anterior, los neurólogos recomiendan descartar la posibilidad de un proceso mieloproliferativo subyacente en los pacientes adultos con corea adquirida sin otra causa clara

**Palabras clave:** síndrome mieloproliferativo crónico Phi negativo, trombocitemia esencial, mielofibrosis, corea

### Abstract

#### *Myeloproliferative syndrome as a cause of chorea*

With the aim of reporting an unusual association, we present the case of a 78-year-old female, with a diagnosis of essential thrombocytemia (ET), JAK 2 positive, of more the 20 years' evolution, without evidence of acute transformation, and with the appearance of an associated neurological condition characterized by abnormal choreic movements, during the last year of the evolution of the hematological disease.

On the other hand, chorea is a type of movement disorder characterized by involuntary, sudden movements, that can occur in one part of the body and then spread to others. Most cases of chorea are caused by structural or functional problems in the basal ganglia. It can be hereditary or acquired. In the literature, there are isolated reports of the association between adult-onset chorea and JAK2 mutation, especially related to polycythemia vera.

The pathogenesis of chorea associated with myeloproliferative syndromes is unknown. It has been postulated that the gain of a function conferred by the JAK 2 mutation on the non-mutated gene could lead to a pro-inflammatory status in the neurons of the basal ganglia, which would alter their signaling pathways and therefore their functioning. For this reason, neurologists usually recommend ruling out the possibility of underlying myeloproliferative processes in adult patients diagnosed with acquired chorea whose etiology has not been established.

**Key words:** chronic Phi chromosome-negative myeloproliferative syndrome, essential thrombocytemia, medullar fibrosis, chorea

Los síndromes mieloproliferativos (SMP) fueron señalados como causa infrecuente de síndromes coreicos adquiridos del adulto. Ello motivó el interés en la presentación de este caso.

### Caso clínico

Se presenta el caso de una paciente de 78 años, tabaquista crónica, derivada a hematología en 2008 (62 años) por leucocitosis y trombocitosis. Desde hacía 10 años presentaba recuentos plaquetarios por encima del rango normal no jerarquizados. Laboratorio: hematocrito 42%, hemoglobina 13.8 g/dL, glóbulos blancos 15 100 por mm<sup>3</sup> con 77% de polimorfonucleares, plaquetas 708 000 por mm<sup>3</sup>, lactato dehidrogenasa aumentada. Restantes valores sin particularidades. Esplenomegalia (bazo 144 mm).

La biopsia de médula ósea (MO) informó: celularidad 80% (aumentada para la edad), incremento de series mielóide y roja. Aumento de megacariocitos de gran tamaño y moderado aumento de trama reticulínica. Sin incremento de células CD 34+. Examen citogenético normal, BCR ABL negativo y JAK 2 positivo. Se interpretó SMP crónico (mielofibrosis en etapa celular vs. trombocitemia esencial (TE), se inició antigregación y controles periódicos.

En enero de 2015, agregó citorreducción con hidroxiurea (500-1000 mg/día), por aumento de plaquetas. Una nueva biopsia de médula ósea (2016) reveló celularidad del 90% y fibrosis grado 2. Se interpretó evolución mielofibrótica de TE. Mutación calreticulina negativa.

En el 2020 evolucionó con pérdida de peso, sudoración nocturna, incremento de esplenomegalia y de leucocitosis (32 800 x mm<sup>3</sup>), con anemia leve. Biopsia de médula ósea: progresión de fibrosis (Grado 2-3), sin aumento de células inmaduras, pero con evolución clonal (citogenético + der (9), t (1; 9) y trisomía parcial de p del C9 y de q del C1). Se agregó tratamiento con eritropoyetina y ruxolitinib en junio de 2021, cediendo la sudoración, con reducción de esplenomegalia y recuperación del peso.

En mayo de 2022 inició movimientos tipo coreicos de hemicuerpo derecho, con alteraciones de la prosodia y trastornos mnésicos/conductuales (reiteración). Los estudios neurológicos (TC, RMN, EEG y autoanticuerpos) no presentaron alteraciones. Se sospechó corea asociada a SMP JAK2 positivo. Inició tratamiento con risperidona con mejoría parcial.

Desde la aparición del cuadro neurológico presentó episodios de reaparición y/o exacerbación de los movimientos involuntarios que coincidieron con reducciones de la dosis de ruxolitinib (por anemia) e incrementos de las cifras de GB y de LDH. Durante los mismos no se

podieron determinar variaciones en la carga alélica del JAK 2.

Se contó con el consentimiento informado de la paciente para la publicación del caso.

### Discusión

La TE es un SMP crónico Phi negativo cuyo diagnóstico se basa en los criterios de la Organización Mundial de la Salud, que apuntan a descartar causas secundarias de trombocitosis y a distinguir la entidad de otros SMP. No obstante, no siempre el diagnóstico resulta claro, pudiendo existir superposición con otros SMP Phi negativos, especialmente durante la evolución<sup>1-3</sup>.

Por otra parte, corea es un trastorno del movimiento involuntario, hiperquinético, que genera movimientos bruscos, aleatorios e irregulares, no propositivos, que pueden afectar diversas regiones del cuerpo, incluyendo miembros y cara, parasitando los movimientos voluntarios. Puede responder a causas hereditarias o adquiridas, capaces de producir alteraciones estructurales o funcionales en los ganglios basales<sup>4-6</sup>. La causa adquirida más frecuente en el adulto es por efecto de drogas que actúan sobre las vías dopaminérgicas del sistema nervioso central (levodopa, antipsicóticos, etc.). Corea de Huntington es otro tipo de corea del adulto, reconociendo antecedentes familiares por su herencia autosómica dominante.

Los SMP fueron señalados como causa infrecuente de síndromes coreicos adquiridos del adulto. De ellos, la policitemia vera JAK 2 positiva, constituye el SMP crónico más frecuentemente involucrado<sup>7-9</sup>, existiendo escasas comunicaciones de asociación a TE.

Se desconoce la patogenia de corea asociada a los SMP. Se ha planteado que la causa podría ser la hiperviscosidad sanguínea con estasis venoso en los ganglios basales, pero ello no explica la mayor parte de los casos. Si bien el restablecimiento de las cifras normales de glóbulos rojos y plaquetas podría revertir la corea, solo una minoría de pacientes con SMP tienen movimientos anormales, y los que presentan corea, suelen no tener hiperviscosidad, como ocurrió en nuestro caso. Se ha postulado que la ganancia de función que confiere la mutación JAK 2 sobre el gen no mutado, podría propiciar un estatus proinfla-

matorio en las neuronas de ganglios de la base, lo cual alteraría sus vías de señalización y por ende su funcionamiento<sup>10-12</sup>.

Por lo anterior, los neurólogos suelen sugerir que se descarte la presencia de SMP subyacente en pacientes adultos con corea adquirida y cuya

etiología no se haya podido establecer. Por otra parte, es importante que se considere esta condición en pacientes con SMP que manifiesten síntomas neurológicos con movimientos involuntarios.

---

**Conflicto de intereses:** Ninguno para declarar

## Bibliografía

1. Alaggio R, Amador C, Anagnostopoulos I, et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms. *Leukemia* 2022; 3:1720-48.
2. Buhr T, Hedeba K, Kaloutsu V, Porwit A, Van del Walt J, Krepie H. European Bone Marrow Working Group trial for reproducibility of World Health Organization criteria to discriminate essential thrombocythemia from prefibrotic primary myelofibrosis. *Haematologica* 2012; 97: 360-5.
3. Tefferi A. Myeloproliferative neoplasms: A decade of discoveries and treatment advances. *Am J Hematol* 2016; 91: 50-8.
4. Cardoso F, Seppi K, Mair KJ, Wenning GK, Poewe W. Seminar on choreas. *Lancet Neurol* 2006; 5:589-602.
5. Bhidayasiri R, Truong DD. Chorea and related disorders. *Postgrad Med J* 2004; 80: 527-34.
6. Higgins DS Jr. Chorea and its disorders. *Neurol Clin* 2001; 19: 707-22.
7. Solé Sabater M, García Silvera D, Solé Violán C, Ríos de Paz, M. Corea como manifestación inicial de una trombocitosis esencial. *Revista Española de Casos Clínicos*, 2021; 6: 24-6.
8. Bruyn GW, Padberg G. Chorea and polycythemia. *Eur Neurol* 1974; 23: 26-33.
9. Ashenhurst EM. Chorea complicating polycythemia rubra vera. *Can Med Assoc J* 1972; 107: 434.
10. Calculli A, Arceri S, Pisani A. Chorea associated with JAK2V617F-positive essential thrombocythemia. *Mov Disord Clin Pract* 2022; 10: 154-5.
11. Koya Kutty S, Di Lazzaro G, Magrinelli F, Mulroy E, Latorre A, Bhatia KP. Late-onset chorea in JAK2-associated essential thrombocythemia. *Mov Disord Clin Pract* 2020; 8:145-8.
12. Venkatesan EP, Ramadoss K, Balakrishnan R, Prakash B. Essential thrombocytemia: rare cause of chorea. *Ann Indian Acad Neurol* 2014; 17: 106-7.