

Siderosis meníngea en un paciente portador de la variante p.Arg92Gln del gen *TNFRSF1A*



Meningeal siderosis in a patient carrying the p.Arg92Gln variant *TNFRSF1A* gene

Sr. Editor:

La siderosis meníngea (SM) es una entidad rara debida al depósito de hemosiderina secundario a sangrados recurrentes en la capa subpial de las meninges. Estos depósitos producen de manera progresiva proliferación glial, fibrosis y finalmente la lesión de las neuronas de la superficie cerebral. El síndrome periódico asociado al receptor del TNF (TRAPS) es una enfermedad autoinflamatoria con herencia dominante caracterizada por episodios prolongados de fiebre, mialgias y exantema migratorios, serositis asépticas y elevación de reactantes de fase aguda.

Paciente varón de 46 años con retraso mental moderado, no filiado, con un grado de disminución psíquica del 65%. Entre sus antecedentes familiares destaca una amiloidosis secundaria en su padre, portador de la variante heterocigota p.Arg92Gln del gen *TNFRSF1A*. Entre sus antecedentes personales destacan crisis comiciales a los 15 años, sin necesidad de tratamiento actual, y presbiacusia bilateral (OD 64%; OI 37%). Consulta por inestabilidad progresiva, de 2 años de evolución, envejecimiento prematuro, abasia grave, sin lentitud ni dificultades en el giro, desorientación temporoespacial y con cambios de humor frecuentes. Presentó un test de Romberg positivo, no objetivándose disartria, alteraciones de la deglución, diplopía, nistagmo, focalidad motora de vías largas ni dismetrías en extremidades. Todos los estudios hematológicos y bioquímicos realizados, incluyendo proteinograma y niveles plasmáticos de reactantes de fase aguda, fueron normales o negativos. Asimismo, el análisis del gen *TTR* no demostró variantes patogénicas.

La ecografía abdominal y la colonoscopia fueron normales, mientras la gastroscopia evidenció una hernia de hiato. Las biopsias de duodeno y recto no presentaban depósitos amiloides. La RMN cerebral demostró atrofia cerebelosa, especialmente de vermis, y depósitos difusos de hemosiderina en fosa posterior (fig. 1a) y, en menor grado, en surcos cerebrales (fig. 1b), con marcada susceptibilidad magnética en las secuencias de gradiente. El electromiograma fue normal.

En base a sus antecedentes familiares se realizó el estudio genético mediante un panel de genes responsables de enfermedades autoinflamatorias que incluía los genes *MEFV*, *TNFRSF1A*, *MVK*, *NLRP3*, *NOD2*, *PSTPIP1* y *CECR1*. La librería se generó mediante amplificación de todos los exones y las regiones intrónicas adyacentes. La secuenciación se realizó en la plataforma NextSeq (Illumina), y entre los criterios de análisis de las secuencias obtenidas se incluía una cobertura mínima 50x. Asimismo, todas las variantes clasificadas como patogénicas, probablemente patogénicas o de significado incierto fueron confirmadas mediante secuenciación tipo Sanger. El estudio reveló un genotipo heterocigoto sencillo para la variante p.Arg92Gln (fig. 2).

La SM es una entidad clínica poco frecuente. Antes del advenimiento de la RMN, su diagnóstico se realizaba incidentalmente, bien en intervenciones quirúrgicas, bien en necropsias. Actualmente, las imágenes de RMN son patognomónicas, permitiendo obtener su diagnóstico incluso en fases tempranas. El hallazgo más característico son las hipointensidades lineales en secuencias T2 a lo largo de las superficies leptomeníngeas verminas y cerebelosas, y de forma menos extensa las superficies leptomeníngeas cerebrales.

En un 50% de los casos, su causa es desconocida¹, mientras que en otros se ha relacionado con hemorragia cerebral asociada a tumores, a la angiopatía amiloidea^{2,3} y a malformaciones vasculares^{4,5}. En el caso aquí presentado no se demostró ninguna de estas causas, incluyendo la amiloidosis leptomeníngea, una forma de presentación clínica rara entre las amiloidosis hereditarias por mutaciones en el gen *TTR*⁶. En el paciente aquí descrito se ha detectado una variante en el gen *TNFRSF1A*. Mutaciones en este gen originan el TRAPS, una enfermedad autoinflamatoria con herencia dominante caracterizada por episodios prolongados de fiebre, mialgias y exantema migratorios, serositis asépticas y elevación de reactantes de fase aguda⁷. Ocasionalmente, durante la edad adulta, algunos pacientes ven complicado el curso de su enfermedad con el desarrollo de amiloidosis de tipo AA⁸.

Lo intrigante del presente caso es la coexistencia de la SM con la variante p.Arg92Gln del gen *TNFRSF1A*. Por un lado, en el paciente aquí descrito no se han objetivado episodios febriles recurrentes ni tampoco hay evidencias de depósito amiloideo de tipo AA. La edad de inicio del TRAPS es mayormente pediátrica, aunque en algunos portadores de la variante p.Arg92Gln, la sintomatología puede aparecer en la edad adulta⁹. Finalmente, los pacientes portadores de esta variante son un grupo clínicamente heterogéneo, desde individuos asintomáticos/presintomáticos hasta pacientes que van a precisar tratamientos biológicos antiinflamatorios.

En un trabajo previo se demostraron cambios microangiopáticos a nivel cerebral en pacientes afectados de TRAPS¹⁰. A pesar de ello, no hay evidencias claras de las causas que pueden relacionadas la aparición de la SM con este síndrome. A modo de hipótesis, se podría pensar en una alteración de la permeabilidad de la barrera hematoencefálica. En el TRAPS se observa un aumento marcado de múltiples citocinas inflamatorias circulantes. Entre estas destaca la IL-1beta, hasta el punto que los tratamientos bloqueantes de esta citocina son en la actualidad los más efectivos en su tratamiento¹¹. A nivel de la barrera hematoencefálica, el aumento de IL-1 produce un incremento de la MCP-1, que puede provocar una alteración de las uniones estrechas de la barrera hematoencefálica, conllevar un aumento de su permeabilidad¹², que alteraría el transporte de transferrina a través de ella y como consecuencia aumentaría el depósito de ferritina en el tejido cerebral.

En resumen, presentamos el primer caso descrito de un paciente en el que concurren SM y la variante p.Arg92Gln del gen *TNFRSF1A*. Debido a la posible existencia de una relación entre ambas entidades, creemos conveniente incluir esta enfermedad inflamatoria monogénica en el diagnóstico diferencial de la SM.

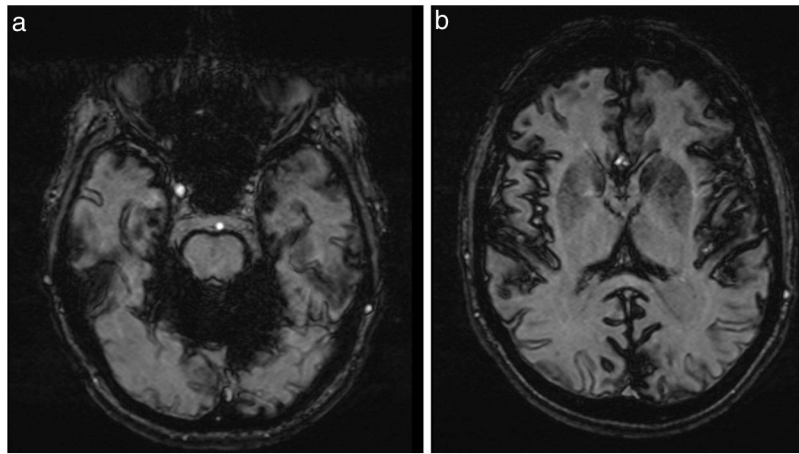


Figura 1 a. Se observa marcada susceptibilidad magnética en las secuencias de gradiente en fosa posterior por depósitos difusos de hemosiderina. b. Presencia de hipointensidades lineales en secuencias potenciadas en T2 siguiendo las superficies leptomeníngicas cerebrales.

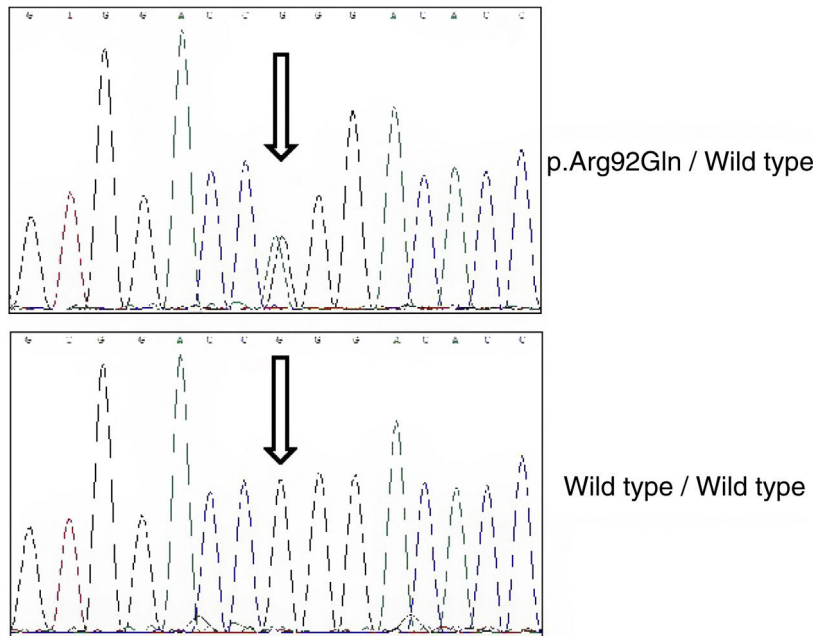


Figura 2 El estudio del gen *TNFRSF1A* revela un genotipo heterocigoto sencillo para la variante p.Arg92Gln.

Financiación

Este trabajo no ha recibido ningún tipo de financiación.

Bibliografía

1. Kumar N. Superficial siderosis. Associations and therapeutic implications. *Arch Neurol.* 2007;64:491–6.
2. Lummel N, Wollenweber FA, Demaerel P, Bochmann K, Malik R, Opherk C, et al. Clinical spectrum, underlying etiologies and radiological characteristics of cortical superficial siderosis. *J Neurol.* 2015;262:1455–62.
3. Martínez Lizana E, Carmona Iragui M, Alcolea D, Gómez Choco M, Vilaplana E, Sánchez Saudinós MB, et al. Cerebral amyloid angiopathy related atraumatic convexal subarachnoid hemorrhage: An ARIA before the tsunami. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2015;35:710–7.
4. Baum GR, Turan N, Buonanno FS, Pradilla G, Nogueira RG. Intracranial dural arteriovenous fistula as a cause for symptomatic superficial siderosis: A report of two cases and review of the literature. *Surg Neurol Int.* 2016;7:S223–7.
5. Balcells Riba M, Grivé Isern E. Siderosis meníngica Estudio de un caso y revisión de la literatura médica. *Neurología.* 2012;27:247–8, <http://dx.doi.org/10.1016/j.nrl.2011.03.016>.
6. Llull L, Berenguer J, Yagüe J, Graus F. Leptomeningeal amyloidosis due to A25T TTR mutation: A case report. *Neurología.* 2014;29:382–4.
7. Zhao M, Luo Y, Wu D, Yang Y, Sun Y, Wang R, et al. Clinical and genetic features of Chinese adult patients with tumour necrosis factor receptor-associated periodic fever syndrome. *Rheumatology (Oxford).* 2020;59:1969–74.

8. Nicolás-Sánchez FJ, Aróstegui-Gorospe JI, Judit Pallarés-Quixal, Nicolás-Sarrat FJ, Sarrat-Nuevo RM, Nogue Bou RM, et al. Mutación p.RQ92 asociada a amiloidosis. *Reumatol Clin*. 2019;30:117–22.
9. Ruiz-Ortiz E, Iglesias E, Soriano A, Buján-Rivas S, Español-Rego M, Castellanos-Moreira R, et al. Disease phenotype and outcome depending on the age at disease onset in patients carrying the R92Q low-penetrance variant in TNFRSF1A gene. *Front Immunol*. 2017;8:299. <http://dx.doi.org/10.3389/fimmu.2017.00299>.
10. Kirresh A, Everitt A, Min Kon O, DasGupta R, Pickering CM, Lachmann JH. Trapped without a diagnosis: Tumour necrosis factor receptor associated periodic syndrome (TRAPS). *Pract Neurol*. 2016;16:304–7. <http://dx.doi.org/10.1136/practneurol-2015-001342>.
11. De Benedetti F, Gattorno M, Anton J, Ben-Chetrit E, Frenkel J, Hoffman HM, et al. Canakinumab for the treatment of autoinflammatory recurrent fever syndromes. *N Engl J Med*. 2018;378:1908–19.
12. Blamire AM, Anthony DC, Rajagopalan B, Sibson NR, Perry VH, Styles P. Interleukin-1beta -induced changes in blood-brain barrier permeability, apparent diffusion coefficient, and cerebral blood volume in the rat brain: A magnetic resonance study. *J Neurosci*. 2000;20:8153–9. <http://dx.doi.org/10.1523/JNEUROSCI.20-21-08153.2000>.

F.J. Nicolás-Sánchez^{a,*}, J.I. Aróstegui-Gorospe^b, G. Piñol Ripoll^c, I. Ribes Amorós^d, F.J. Nicolás-Sarrat^a, R.M. Sarrat-Nuevo^a y P.J. Melgarejo-Moreno^a

^a Servicio de Medicina Interna, Hospital de Santa María, Lleida, España

^b Servei d'Immunologia, Institut d'Investigacions Biomèdiques Agustí Pi i Sunyer (IDIBAPS), Hospital Clínic, Barcelona, España

^c Unitat Trastorns Cognitius, Neuroscències Clínicas, IRBLleida-Hospital Universitari Santa Maria de Lleida, España

^d Diagnòstic per la Imatge i Medicina Nuclear

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: fnicolas@comll.cat (F.J. Nicolás-Sánchez).

<https://doi.org/10.1016/j.nrl.2021.04.009>
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 (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Hemifacial spasm followed by predominantly unilateral upper limb monochorea unmasking type-2 diabetes mellitus



Espasmo hemifacial, seguido de corea predominantemente braquial unilateral, como forma de presentación de una diabetes mellitus tipo 2

Dear Editor,

The conclave of acute onset movement disorders in diabetes mellitus (DM) is ever-evolving.¹ Even, on many occasions, movement disorder itself has been the presenting manifestation of previously undiagnosed DM, especially reported from developing countries like India, where health-related awareness is considered still inadequate.^{1,2} Amid several kinds of movement disorders in DM, hemichorea/hemiballism is a well-recognized entity, unlike others such as hemifacial spasm (HFS) and upper limb monochorea, which have been rarely reported.^{2–6} Further, a combination of both HFS and predominantly upper limb monochorea is unheard of in diabetic striatopathy.

Authors hereby report a case of a previously healthy elderly man from rural India presenting with recent onset left-sided HFS. This case was evaluated clinico-radiologically and treated accordingly without any improvement for two weeks, following which he came to our clinic having a predominantly left upper limb monochorea. He was finally diagnosed to be a case of diabetic striatopathy and managed successfully. This single case, again, emphasizes upon the fact that blood glucose status should be checked

at point-of-care especially in cases of both common and rare types of recent onset movement disorders.

Case report

A 61-year-old male visited the clinic of the department of General Medicine at Burdwan Medical College & Hospital, Burdwan, West Bengal, India, as he had been experiencing increasing involuntary intermittent twitching of the muscles of the left side of the face, including the left upper eyelid, for last one month. Alongside that, he was having sudden onset involuntary semi-purposeful dancing movements (flowing from distal to proximal limb) predominantly affecting his left upper-limb for the last 36 h.

He had consulted several physicians and one neurologist for the last one month before visiting us. The initial phenomenon was diagnosed as left-sided HFS, but etiologic diagnosis remained elusive. On probing, he complained of malaise, increased thirst, and excessive frequency of urination and generalized weakness for last few days. Past medical, surgical and family history was unremarkable, except both his parents were having type-2 DM. His vital signs were all stable. Neurological examination displayed left-sided HFS along with predominantly left upper limb monochorea and subtle truncal chorea (video, see supplementary data associated with this article). His cognitive functions were intact. The patient's oropharyngeal swab test for SARS-CoV-2, by qualitative real-time reverse-transcriptase–polymerase-chain-reaction assay, was negative. Measured capillary blood glucose level was 640 mg/dL. Complete blood cell count, liver, kidney and thyroid function tests were normal. Arterial blood gas analysis, serum electrolytes, C-reactive protein, urine and plasma ketones, electrocardiography, chest-X-ray, abdominal ultrasound, and blood and urine cultures were negative