

CARTA AL EDITOR

Neuronopatía sensitiva en paciente con anticuerpos anti-FGFR3 y adenocarcinoma de pulmón, ¿casualidad o causalidad?



Sensory neuropathy in a patient with anti-FGFR3 antibodies and lung adenocarcinoma, coincidence or causality?

Sr. Editor,

La ganglionopatía o neuronopatía sensitiva (NS) es un subgrupo poco frecuente de neuropatía periférica caracterizada por el daño producido al soma de neuronas sensitivas periféricas del ganglio raquídeo dorsal (GRD), del ganglio de Gasser y del sistema nervioso entérico^{1–3}.

Se expone el caso de un varón de 57 años con antecedentes de tabaquismo, lupus cutáneo seronegativo y sarcoidosis pulmonar en tratamiento corticoideo. Tras infección y posterior vacunación del SARS-CoV-2, comenzó con un cuadro subagudo de parestesias y dolor neuropático de lenta progresión proximal en las 4 extremidades. La clínica evolucionó condicionando inestabilidad de la marcha y torpeza manipulativa. A la exploración se evidenció una alteración de la sensibilidad profunda, arreflexia generalizada y ataxia sensitiva. El electroneurograma sensitivo demostró una disminución evidente de la amplitud de los potenciales de acción de la neurona sensitiva (SNAP), con discreta disminución de la velocidad de conducción, de predominio en las extremidades superiores, indicando una no

dependencia de longitud de fibra. El índice *Ulnar Sensory-Motor Amplitude Ratio* (USMAR)⁴ de 0,24 orientó hacia una NS. El reflejo H y los potenciales evocados somatosensoriales también resultaron patológicos (fig. 1). El electroneurograma motor, el electromiograma, el estudio disautonómico y la resonancia magnética de columna fueron normales. El análisis sanguíneo reveló una positividad para los anticuerpos anti-FGFR3, con anticuerpos onconeuronales (anti-Hu, anti-Yo[PCA-1], anti-Ri, anti-CV2/CRMP5, anti-PNMA2[Ma2/Ta], anti-anfifisina, anti-recoverina, anti-SOX1, anti-Zic4, anti-GAD65, anti-Tr[DNER], anti-titina), antiperficie neuronal (anti-NMDAR, anti-GABABR, anti-AMPA, anti-LGI1, anti-CASPR2, anti-DPPX) y antigangliósidos negativos. El análisis del líquido cefalorraquídeo demostró pleocitosis (20 células/ μ l; 98% linfocitos) e hiperproteínorraquia (63,2 mg/dl). La tomografía computarizada cervico-toraco-abdomino-pélvica demostró un nódulo pulmonar en el lóbulo inferior derecho y adenopatías mediastínicas, con hipermetabolismo en la tomografía por emisión de positrones (fig. 2). La biopsia de la lesión fue diagnóstica de adenocarcinoma de pulmón. Con estos datos se diagnosticó NS inmunomediada paraneoplásica y/o disimmune por anticuerpos anti-FGFR3.

El daño del soma de las neuronas sensitivas periféricas puede derivar de causas paraneoplásicas, inflamatorias, virales, tóxico-carenciales y genéticas^{1–3,5}. La causa más frecuentemente identificada es paraneoplásica, correspondiendo a uno de los fenotipos de alto riesgo de síndrome paraneoplásico⁶. Los anticuerpos onconeuronales más asociados son los anti-Hu, anti-CV2/CRMP5 y anti-anfifisina^{2,3,5,6}, presentes hasta en el 90% de los pacientes con NS paraneoplásica^{3,7}, en asociación con carcinoma microcítico de pulmón, linfoma de Hodgkin y otros carcinomas^{5–7}. Sin embargo, a pesar de realizar un estudio etiológico extenso, hasta en un 50% no se llega a identificar la causa⁵, aunque se cree que casi la mitad de estos casos pueden tener una causa disimmune subyacente⁸. La enfermedad autoinmune sistémica (EAS) más frecuentemente asociada es el síndrome de Sjögren, con positividad a anticuerpos anti-SSA^{5,9}, aunque algunas EAS pueden asociarse también a neuropatía de fibra fina, que debe considerarse en el diagnóstico diferencial¹⁰. Recientemente, los anticuerpos anti-AGO y anti-FGFR3 se han relacionado hasta en un 13% y 15–19%, respectivamente, en pacientes con NS^{3,5,11,12}. Actualmente existen controversias sobre su papel patogénico en la NS o si en realidad son biomarcadores del proceso disimmune subyacente^{5,13}. Hasta la fecha no se han descrito en la literatura otros casos con NS y coexistencia de anticuerpos anti-FGFR3 y neoplasia pulmonar, mientras que la asociación entre anticuerpos anti-FGFR3 y sarcoidosis

Abreviaturas: AGO, Argonaute 2; AMPA, α -Amino-3-Hydroxy-5-Methyl-4-Isoxazolepropionic Acid; CASPR2, Contactin-Associated Protein-like 2; CV2/CRMP5, Collapsin Response Mediator Protein 5; DPPX, Dipeptidyl-Peptidase-like Protein 6; EAS, Enfermedad Autoinmune Sistémica; FGFR3, Fibroblast Growth Factor Receptor 3; GABABR, Gamma Aminobutyric Acid-B Receptor; GAD65, Glutamic Acid Decarboxylase 65; GRD, ganglio raquídeo dorsal; LGI1, Leucine Rich Glioma Inactivated Protein 1; NMDAR, N-Methyl-D-Aspartate Receptor; NS, neuronopatía sensitiva; PNMA2[Ma2/Ta], Paraneoplastic Ma Antigen; SARS-CoV2, Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2; SNAP, Sensory Nerve Action Potential; SOX1Sry-like, High Mobility Group Box 1; SSA, Sjögren's Syndrome Related Antigen A; Tr [DNER], Delta/Notch-like Epidermal Growth Factor-Related Receptor; USMAR, Ulnar Sensory-Motor Amplitude Ratio; Yo [PCA-1], Purkinje Cell Cytoplasmic Antibody Type 1; Zic4, Zinc Finger Protein 4.

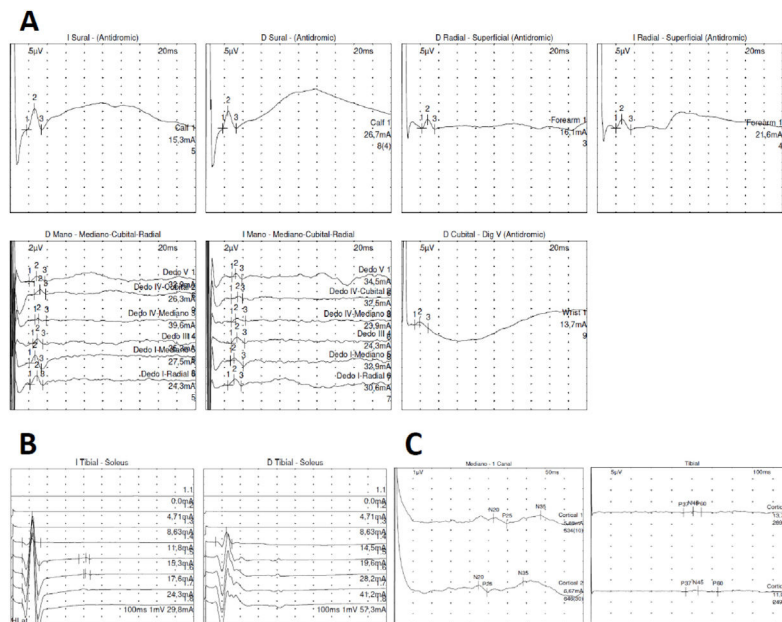


Figura 1 Estudio neurofisiológico compuesto por electroneurograma sensitivo (A), reflejo H (B) y potenciales evocados somatosensoriales (C).

Las imágenes muestran parte del estudio neurofisiológico realizado al paciente. La primera imagen (A) expone las conducciones nerviosas sensitivas tanto en las extremidades superiores (nervios mediano, cubital y radial bilateral) como inferiores (nervio sural bilateral). En las extremidades superiores se pone de manifiesto una disminución de amplitud de los potenciales sensitivos asociado a una afectación difusa de la velocidad de conducción en relación con la lesión axonal secundaria, tanto en estudios orto como antidrómicos, lo que demuestra una afección de fibra no longitud dependiente. Los reflejos H (B) están ausentes de forma bilateral. En cuanto a los potenciales evocados somatosensoriales (C) se evidencia una amplitud disminuida y latencias retrasadas de forma bilateral en las extremidades inferiores, mientras que en las extremidades superiores es el lado derecho donde se obtienen respuestas patológicas con latencias retrasadas y peor estructuradas que en el lado contralateral, evidenciando una clara asimetría.

en pacientes con NS ha sido descrita rara vez¹³. Por ello, aún no se ha podido establecer si existe una clara relación entre los anti-FGFR3 y el adenocarcinoma de pulmón, no permitiendo determinar si la causalidad de la NS en este caso se debe únicamente a los anticuerpos anti-FGFR3 en un paciente con procesos inmunes (sarcoidosis y lupus cutáneo), a un síndrome paraneoplásico seronegativo o si los anti-FGFR3 pudieran ser de origen paraneoplásico y estar asociados tanto a la NS como al adenocarcinoma de pulmón. Futuras investigaciones son necesarias para determinar esta asociación.

Como limitaciones del caso, no fue posible analizar la producción de anticuerpos por el tumor en la muestra anatómopatológica.

En conclusión, este caso demuestra que pueden coexistir múltiples causas potenciales de NS en un mismo paciente. En los casos paraneoplásicos, cuyo tratamiento es el del propio tumor, es especialmente necesario un diagnóstico precoz, con implicaciones pronósticas vitales. Por ello, es imprescindible realizar un estudio de extensión dirigido a descartar una posible neoplasia, a pesar de la negatividad de anticuerpos onconeuronales, pudiendo existir hasta en un 10% casos seronegativos o asociados a otro tipo de anticuerpos, conocidos o no⁷. Si bien no puede determinarse si existe o no una asociación entre los anti-FGFR3 y el adenocarcinoma de pulmón, o si los anticuerpos responden a una NS disimmune por la sarcoidosis, el presente caso plantea la existencia de una posible relación entre ambos escenarios.

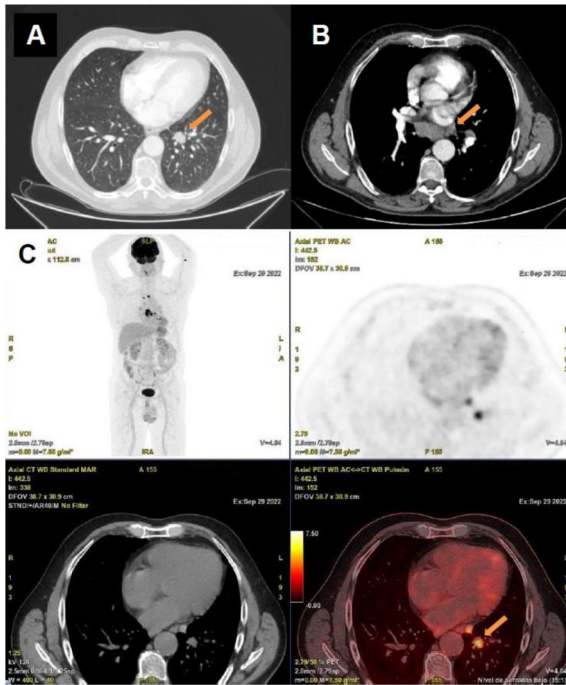


Figura 2 Estudio de imagen de extensión. Las imágenes muestran parte del estudio de imagen de extensión realizado al paciente, con objetivo de descartar una neoplasia oculta. En primer lugar (A) se muestra una imagen de tomografía computarizada torácica que revela una lesión pulmonar nodular, de 21 mm de diámetro mayor, en el lóbulo inferior izquierdo con adenopatías prevasculares (12 mm la de mayor tamaño) (B), infracarinales (21 mm la de mayor tamaño) e hiliares bilaterales (17 mm la de mayor tamaño en el lado derecho). La tomografía por emisión de positrones-tomografía computarizada (PET-TC) que aparece en la siguiente imagen (C) muestra hipermetabolismo del nódulo pulmonar y de las adenopatías mediastínicas.

Declaración de contribución de autoría

Todos los autores han contribuido intelectualmente en la realización del trabajo y han aprobado la versión final del mismo.

Consideraciones éticas

El presente manuscrito está sujeto a normas éticas con respeto de la anonimidad de la paciente y con la conformidad del mismo mediante la recogida del consentimiento informado del paciente, otorgado tanto de forma verbal como escrita.

Conflicto de intereses

No existe conflicto de intereses.

Agradecimientos

Quisiéramos mostrar nuestro sincero agradecimiento a los Servicios de Neurofisiología, Radiodiagnóstico y Medicina Nuclear del Hospital Universitario Cruces por su colaboración incesante con el Servicio de Neurología, particularmente en este caso por la facilitación de las imágenes y pruebas complementarias, y por estar siempre abiertos a la colaboración entre nuestros servicios.

Bibliografía

- Kuntzer T, Antoine JC, Steck AJ. Clinical features and pathophysiological basis of sensory neuronopathies (ganglionopathies). *Muscle Nerve*. 2004;30:255–68, <http://dx.doi.org/10.1002/mus.20100>.
- Amato AA, Ropper AH. Sensory ganglionopathy. *N Engl J Med*. 2020;383:1657–62, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMra2023935>.
- Antoine JC. Sensory neuronopathies, diagnostic criteria and causes. *Curr Opin Neurol*. 2022;35:553–61, <http://dx.doi.org/10.1097/WCO.0000000000001105>.
- Ubirajara García R, Gama Ricardo JA, Abreu Horta C, García Garibaldi S, Nucci A, França MC Jr. Ulnar sensory-motor amplitude ratio: a new tool to differentiate ganglionopathy from polyneuropathy. *Arq Neuropsiquiatr*. 2013;71:465–9, <http://dx.doi.org/10.1590/0004-282X20130063>.
- Fargeot G, Echaniz-Laguna A. Sensory neuronopathies: New genes, new antibodies and new concepts. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2021;92:398–406, <http://dx.doi.org/10.1136/jnnp-2020-325536>.
- Graus F, Vogrig A, Muñoz-Castrillo S, Antoine JG, Desestret V, Dubey D, et al. Updated diagnostic criteria for paraneoplastic neurologic syndromes. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2021;8:e1014, <http://dx.doi.org/10.1212/NXI.0000000000001014>.
- Antoine JC, Camdessanché JP. Paraneoplastic neuropathies. *Curr Opin Neurol*. 2017;30:513–20, <http://dx.doi.org/10.1097/WCO.0000000000000475>.
- Gwathmey KG. Sensory neuronopathies. *Muscle Nerve*. 2016;53:8–19, <http://dx.doi.org/10.1002/MUS.24943>.
- Camdessanché J-P, Jousserand G, Franques J, Pouget J, Delmont E, Créange A, et al. A clinical pattern-based etiological diagnostic strategy for sensory neuronopathies: A French collaborative study. *J Peripher Nerv Syst*. 2012;17:331–40, <http://dx.doi.org/10.1111/J.1529-8027.2012.00411.X>.
- Gavrilova N, Starshinova A, Zinchenko Y, Kudlay D, Shapkina V, Malkova A, et al. Small fiber neuropathy in sarcoidosis. *Pathophysiology*. 2021;28:544–50, <http://dx.doi.org/10.3390/pathophysiology28040035>.
- Antoine JC, Boutahar N, Lassablière F, Reynaud E, Ferraud K, Rogemond V, et al. Antifibroblast growth factor receptor 3 antibodies identify a subgroup of patients with sensory neuropathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2015;86:1347–55, <http://dx.doi.org/10.1136/JNNP-2014-309730>.
- Moritz CP, Tholance Y, Vallayer PB, Do LD, Muñoz-Castrillo S, Rogemond V, et al. Anti-AGO1 antibodies identify a subset of autoimmune sensory neuronopathy. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2023;10, <http://dx.doi.org/10.1212/NXI.000000000000200105>, e200105.
- Tholance Y, Moritz CP, Rosier C, Ferraud K, Lassablière F, Reynaud-Federspiel E, et al. Clinical characterisation of sensory neuropathy with anti-FGFR3 autoantibodies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2020;91:49–57, <http://dx.doi.org/10.1136/JNNP-2019-321849>.

L. Fernández-Llarena*, A. Moreno-Estébanez,
A. Gonzalez-Eizaguirre y A. Jauregi-Barrutia

*Servicio de Neurología, Hospital Universitario de Cruces,
Barakaldo, España*

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: leirefernandezllarena@gmail.com
(L. Fernández-Llarena).

<https://doi.org/10.1016/j.nrl.2024.08.001>

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/licencias/by-nc-nd/4.0/>).

Bilateral hack sign not necessarily implies paraparesis



No hay señal de hackeo bilateral implica necesariamente paraparesia

Dear Editor,

We read with interest the article by González Martín et al.¹ about a 50-year-old man with partial rupture of the right quadriceps tendon and complete rupture of the left quadriceps tendon after a thoraco-lumbar trauma due to an accidental fall from a height of approximately 2 m. Immediately after the trauma, the patient reported paraparesis and was unable to walk. Work-up by traumatologists was non-informative. Three weeks after the trauma, bilateral hack sign was observed and the patient was diagnosed with (partial) rupture of the quadriceps tendon. He underwent tendon repair, with a favourable outcome. The study is interesting, but raises concerns that should be discussed.

There is a discrepancy between the clinical neurological examination revealing weakness (MRC 4+) for knee extension and hip flexion on the right side (partial rupture of the quadriceps tendon) and normal muscle strength (MRC 5) for left knee extension and hip flexion, and the diagnosis of paraparesis.¹ As, according to the description of the neurological examination, there was no muscle weakness in the left lower limb, the diagnosis of paraparesis is not comprehensible.

There is also a discrepancy between the neurological examination showing normal knee extension on the left side and total quadriceps tendon rupture on the left side. In the event of quadriceps tendon rupture, a patient should not be able to extend his knee. It should be clarified if surgeons truly found total rupture during inspection of the site.

Furthermore, a patient with only mild weakness on flexion and knee extension on one side should be able to stand and walk. Since only incomplete rupture of the quadriceps tendon was observed on the right side, the patient should have been able to stand, at least on the right leg. This discrepancy should also be addressed.

A limitation of the study is that the authors do not mention whether the patient underwent tendon repair on the left side only or bilaterally. Complete rupture of the quadriceps tendon requires surgical intervention, whereas incomplete rupture is usually treated conservatively. As the patient had incomplete rupture of the right quadriceps tendon, it is very likely that surgery was carried out only on the left side. However, this uncertainty requires clarification.

It is also unclear why it took 3 weeks, during which the patient was unable to stand or walk, before comprehensive diagnostic work-up was initiated. An alert patient with preserved cognitive and intellectual abilities should attend hospital earlier. Did the patient present cognitive impairment?

Overall, this interesting study has limitations that call the results and their interpretation into question. Addressing these limitations could further strengthen and reinforce the statement of the study. Paraparesis can be diagnosed only if there is weakness in both limbs, mild proximal weakness of one leg should not prevent the patient from standing, and rupture of a quadriceps tendon should not be associated with normal knee extension.

CRedit authorship contribution statement

JF: design, literature search, discussion, first draft, critical comments, final approval; FS and A-CA: literature search, discussion, critical comments, final approval.

Ethical approval

The study was conducted in accordance with ethical guidelines. The study was approved by the institutional review board.

Consent to participate

Consent to participate was obtained from the patient.

Consent for publication

Consent for publication was obtained from the patient.

Funding

No funding was received.

Conflicts of interest

None declared.