

2. Merson TD, Dixon MP, Collin C, Rietze RL, Bartlett PF, Thomas T, et al. The transcriptional coactivator Querkopf controls adult neurogenesis. *J Neurosci.* 2006;26:11359–70.
3. Kim YR, Park JB, Lee YJ, Hong MJ, Kim HT, Kim HJ. Identifying the KAT6B Mutation via Diagnostic Exome Sequencing to Diagnose Say-Barber-Biesecker-Young-Simpson Syndrome in Three Generations of a Family. *Ann Rehabil Med.* 2017;41:505–10.
4. Brea-Fernandez A, Dacruz D, Eiris J, Barros F, Carracedo A. Novel truncating variants expand the phenotypic spectrum of KAT6B-related disorders. *Am J Med Genet A.* 2019;179:290–4.
5. Gannon T, Perveen R, Schlecht H, Ramsden S, Anderson B, Kerr B, et al. Further delineation of the KAT6B molecular and phenotypic spectrum. *Eur J Hum Genet.* 2015;23:1165–70.
6. Szakszon K, Salpietro C, Kakar N, Knecht AC, Olah E, Dallapiccola B, et al. De novo mutations of the gene encoding the histone acetyltransferase KAT6B in two patients with Say-Barber/Biesecker/Young-Simpson syndrome. *Am J Med Genet A.* 2013;161A:884–8.
7. Campeau PM, Lee BH. En: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Stephens K, et al., editores. KAT6B-Related Disorders. *GeneReviews*®; 2012.
8. Campeau PM, Lu JT, Dawson BC, Fokkema IF, Robertson SP, Gibbs RA, et al. The KAT6B-related disorders genitopatellar syndrome and Ohdo/SBBYS syndrome have distinct clinical features reflecting distinct molecular mechanisms. *Hum Mutat.* 2012;33:1520–5.
9. Yilmaz R, Beleza-Meireles A, Price S, Oliveira R, Kubisch C, Clayton-Smith J, et al. A recurrent synonymous KAT6B mutation

causes Say-Barber-Biesecker/Young-Simpson syndrome by inducing aberrant splicing. *Am J Med Genet A.* 2015;167A:3006–10.

10. Fernandez-Jaen A, Cigudosa JC, Martin Fernandez-Mayoralas D, Suela J, Fernandez-Perrone AL, Calleja-Perez B, et al. Genética aplicada a la práctica clínica en trastornos del neurodesarrollo. *Rev Neurol.* 2014;58(Suppl 1):S65–70.

D.M. Fernández-Mayoralas^a, B. Calleja-Pérez^b,
S. Álvarez^c
y A. Fernández-Jaén^{a,d,*}

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

^b Atención Primaria, Centro de Salud Doctor Cirajas, Madrid, España

^c Genómica y Medicina, NIMGenetics, Madrid, España

^d Facultad de Medicina, Universidad Europea de Madrid, Villaviciosa de Odón, Madrid, España

* Autor para correspondencia.

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

<https://doi.org/10.1016/j.nrl.2019.05.006>
0213-4853/

© 2019 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/>).

Estatus epiléptico no convulsivo secundario a encefalopatía hiperamonémica inducida por valproato



Non-convulsive status epilepticus secondary to valproate-induced hyperammonaemic encephalopathy

Sr. Editor:

La encefalopatía hiperamonémica inducida por valproato (EHV) es una entidad poco frecuente que se caracteriza clínicamente por un cuadro agudo o subagudo que puede presentar alteración del nivel de consciencia, confusión, signos y síntomas neurológicos focales, y progresar asociando crisis epilépticas, ataxia, estupor y coma¹. En la mayoría de los pacientes los niveles de amonio están elevados sin signos de fallo hepático, y también pueden observarse alteraciones en el electroencefalograma (EEG), habitualmente un enlentecimiento delta generalizado¹. A pesar de que las crisis epilépticas son uno de los síntomas reconocidos en esta entidad, solo se han comunicado 2 casos de estatus epiléptico inducido por valproato (VPA)^{2,3}. A continuación describimos el caso de una paciente que sufrió un estatus epiléptico no convulsivo (EENC) secundario a una EHV.

Mujer de 57 años, con antecedentes de enfermedad renal crónica secundaria a nefropatía intersticial, en tratamiento con hemodiálisis desde 2007, con trasplante renal en 2009 y

rechazo crónico del injerto, en tratamiento con prednisona 5 mg/24 h. Seis meses antes del ingreso presenta un primer episodio de crisis tónico-clónica generalizada (CTCG) tras una sesión de diálisis, valorada en urgencias con un estudio analítico general y una tomografía axial computarizada (TAC) cerebral que no mostraron alteraciones significativas, sospechándose como origen un posible desequilibrio metabólico en el contexto de la diálisis. Ante un segundo episodio un mes después, dado que de nuevo no se observaron alteraciones metabólicas significativas, y al observarse en el EEG descargas epileptiformes temporales derechas, se inicia tratamiento con VPA a dosis de 500 mg/12 h y se remite a consulta externa de neurología para completar estudio y seguimiento. Ante la recurrencia posterior de las crisis, es atendida de nuevo en urgencias y se añade al tratamiento levetiracetam (LEV) 500 mg/12 h. Aproximadamente un mes antes de su ingreso desarrolla un cuadro de agitación, heteroagresividad e ideas autolíticas, motivo por el cual ingresa en planta de psiquiatría, añadiéndose al tratamiento olanzapina y lorazepam, y disminuyéndose la dosis de LEV. Tras una semana de ingreso se observa fluctuación del nivel de alerta y CTCG de repetición sin recuperación completa del nivel de consciencia, por lo que ingresa en la UCI. En la exploración en ese momento se observa un índice de Glasgow 3, pupilas medias isocóricas y normorreactivas y episodios fluctuantes de movimientos clónicos irregulares de extremidades multifocales, por lo que se procede a intubación orotraqueal y se inicia tratamiento antiepiléptico intravenoso con VPA y LEV, yugulando la actividad motora; en este momento se suspende el tratamiento psiquiátrico. Se realiza un EEG en el que se observa un trazado compatible con EENC (fig. 1),



Figura 1 EEG inicial. Sistema 10/20, montaje longitudinal. Actividad de fondo mal diferenciada que es sustituida por descargas epileptiformes difusas de predominio en áreas fronto-centrales derechas, persistentes a lo largo de todo el registro, compatible con estatus epiléptico. Ausencia de señal en la derivación Cz-Pz debido a problemas técnicos.



Figura 2 EEG de control tras suspensión de VPA. Sistema 10/20, montaje longitudinal. Actividad de fondo a 7-9 Hz, sin detectarse grafoelementos agudos.

por lo que se asocia lacosamida al tratamiento y se realizan estudios analíticos generales y neuroimagen mediante TAC cerebral sin observarse alteraciones significativas, manteniendo su función renal habitual sin cambios. Se realizan EEG de control sin cambios significativos, por lo que progresivamente se asocia perampanel al tratamiento y se van aumentando las dosis de midazolam y propofol, iniciados en el momento de la intubación. Ante la persistencia del trazado, se amplía el estudio con análisis de LCR, sin alteraciones en bioquímica, citología, PCR de virus neurotrofos, anticuerpos antineuronales y negatividad de bandas oligoclonales, así como del estudio de autoinmunidad en suero. En el EEG de control se observa una progresión a un trazado de supresión con brotes en los que se continúan observando grafoelementos agudos mantenidos. En controles analíticos posteriores se observan unos niveles

de VPA por debajo de rango terapéutico de forma mantenida, y unos niveles de amonio en suero elevados ($65 \mu\text{mol/l}$, rango de referencia: 9-35), parámetro no valorado previamente, por lo que se decide suspender el tratamiento con VPA 8 días después del ingreso en la UCI. Tras ello, se observa una mejoría progresiva de los controles de EEG con menor actividad aguda, no mantenida, por lo que se va disminuyendo sedación, observándose un trazado prácticamente normalizado a los 7 días (fig. 2), con disminución progresiva de las cifras de amonio hasta su normalización, y mejoría del nivel de consciencia hasta la recuperación completa, sin presentar nuevos episodios epilépticos.

La EHV es una complicación no habitual del tratamiento con dicho fármaco. Se produce por una interferencia del VPA en el ciclo de la urea inhibiendo la enzima carbamilfosfato sintetasa I (CPS). El VPA se metaboliza extensamente a nivel

hepático por 3 vías; en situaciones de altas dosis de VPA o en tratamientos de larga evolución hay una mayor producción de metabolitos como el ácido propiónico o el 4-en-VPA, que producen una reducción de N-acetilglutamato, cofactor que activa la CPS, dando lugar a una inhibición de dicha enzima, interfiriendo por lo tanto en el ciclo de la urea y produciendo hiperamonemia⁴. Aunque el mecanismo exacto de producción de encefalopatía no es totalmente conocido, se sabe que este exceso de amonio pasa la barrera hematoencefálica e inhibe el consumo intracelular de glutamato; el incremento de la actividad del receptor NMDA debida al aumento de glutamato extracelular produce, en última instancia, excitotoxicidad, conduciendo finalmente al cuadro de encefalopatía^{4,5}. Otras hipótesis de la fisiopatología del cuadro argumentan que el aumento de producción de glutamina en los astrocitos debido a la eliminación del exceso de amonio cerebral provoca un incremento de la osmolaridad y desplazamiento intracelular de agua, dando lugar a edema celular y finalmente cerebral^{4,6}.

Se han identificado ciertos factores de riesgo para el desarrollo de la EHV, como la politerapia antiepiléptica, observándose con PB, PHE, TPM o LEV asociados a VPA⁷⁻⁹; otros factores asociados son la deficiencia de carnitina y los trastornos del ciclo de la urea⁵. Sin embargo, los niveles séricos de VPA elevados no se correlacionan directamente con el desarrollo de la EHV¹⁰, como en el caso que nos ocupa, en el que se observan unos niveles de VPA bajos.

El diagnóstico de esta entidad debe centrarse en una clínica de encefalopatía de inicio agudo junto con niveles de amonio elevado en el contexto de tratamiento con VPA. Hay que tener en cuenta que pacientes en tratamiento con VPA, sobre todo si reciben otros fármacos antiepilépticos, pueden presentar una hiperamonemia asintomática¹¹. Sin embargo, en pacientes con un declive cognitivo leve más subagudo o crónico, o manifestaciones psiquiátricas en el contexto del tratamiento con VPA, debe tenerse en mente esta entidad ya que puede desarrollarse una forma de presentación más larvada que dificulta notablemente el diagnóstico, como en el caso presentado. En este contexto, se debe llevar a cabo un diagnóstico diferencial con otras encefalopatías subagudas (metabólicas, tóxicas, infecciosas, autoinmunes...), que en nuestro caso resultó negativo. Además de un origen encefalopático, el EENC como entidad también debe descartarse ante un cuadro de alteración de nivel de consciencia, debiendo primero objetivarse mediante EEG y posteriormente plantear su amplio diagnóstico diferencial etiológico.

Hasta el momento se han publicado 2 casos de EENC inducido por VPA; el primero presenta un paciente con una clínica aguda de bajo nivel de consciencia y mioclonías multifocales cuatro días tras el inicio de tratamiento con VPA, con un EEG compatible con EENC². El segundo nos describe a una paciente con una epilepsia focal farmacorresistente con mal control de crisis que, tras una titulación rápida de VPA hasta 1.600 mg en 5 días, desarrolla un estado confusional fluctuante asociado a episodios de desconexión del entorno, con un EEG también compatible con EENC; en este caso los niveles de amonio no estaban elevados³. Nuestro caso se diferencia, y presenta la dificultad diagnóstica añadida, en que el tratamiento con VPA llevaba meses instaurado a las

mismas dosis, no se trataba de un cuadro asociado con el inicio de tratamiento como en los dos casos comentados, ni con un aumento de dosificación, lo que condujo al retraso diagnóstico. La ausencia de datos patológicos en el estudio complementario excepto los niveles elevados de amonio, y la mejoría electroclínica observada tras la suspensión de VPA sin realizar otras maniobras terapéuticas simultáneamente, nos hacen pensar en la EHV como el diagnóstico más probable. Por otra parte, tanto en nuestra paciente como en el primer caso comentado², los niveles de amonio no estaban excesivamente elevados; se ha observado que no existe correlación entre la severidad clínica del cuadro y niveles más elevados de amonio¹.

En conclusión, se presenta un caso poco habitual de EENC secundario a una EHV. A pesar de ser una entidad poco frecuente, debemos tenerla en cuenta en el diagnóstico diferencial del EENC refractario sin etiología evidente en pacientes tratados con VPA.

Financiación

El trabajo no ha sido financiado por ninguna entidad pública ni privada.

Bibliografía

1. Verrotti A, Trota D, Morgese G, Chiarelli F. Valproate-induced hyperammonemic encephalopathy. *Metab Brain Dis.* 2002;17:367-73.
2. Velioglu SK, Gazioglu S. Non-convulsive status epilepticus secondary to valproic acid-induced hyperammonemic encephalopathy. *Acta Neurol Scand.* 2007;116:128-32.
3. Steinhoff BJ, Stodieck SRG. Temporary abolition of seizure activity by flumazenil in a case of valproate-induced non-convulsive status epilepticus. *Seizure.* 1993;2:261-5.
4. Lewis C, Deshpande A, Tesar GE, Dale R. Valproate-induced hyperammonemic encephalopathy: A brief review. *Curr Med Res Opin.* 2012;28:1039-42.
5. Shawcross D, Jalan R. The pathophysiologic basis of hepatic encephalopathy: Central role for ammonia and inflammation. *Cell Mol Life Sci.* 2005;62:2295-304.
6. Norenberg MD, Rama Rao KV, Jayakumar AR. Mechanisms of ammonia-induced astrocyte swelling. *Metab Brain Dis.* 2005;20:303-18.
7. Chopra A, Kolla BP, Mansukhani MP, Netzel P, Frye MA. Valproate-induced hyperammonemic encephalopathy: An update on risk factors, clinical correlates and management. *Gen Hosp Psychiatry.* 2012;34:290-8.
8. Deutsch SI, Burket JA, Rosse RB. Valproate-induced hyperammonemic encephalopathy and normal liver functions: Possible synergism with topiramate. *Clin Neuropharmacol.* 2009;32:350-2.
9. Roh SY, Jang HS, Jeong EH, Kim BS, Sunwoo MK. Valproic acid-induced hyperammonemic encephalopathy promoted by levetiracetam. *J Epilepsy Res.* 2014;4:82-4.
10. Segura-Bruna N, Rodríguez-Campello A, Puente V, Roquer J. Valproate-induced hyperammonemic encephalopathy. Review article. *Acta Neurol Scand.* 2006;114:1-7.
11. Murphy JV, Marquardt K. Asymptomatic hyperammonemia in patients receiving valproic acid. *Arch Neurol.* 1982;39:591-2.

A. Vilorio Alebesque^{a,c,*}, N. Montes Castro^b,
C. Arcos Sánchez^a
y D. Vicente Gordo^b

^a Servicio de Neurología, Hospital General de la Defensa, Zaragoza, España

^b Unidad de Cuidados Intensivos, Hospital General de la Defensa, Zaragoza, España

^c Instituto de Investigación Sanitaria Aragón, Centro de Investigación Biomédica de Aragón, Zaragoza, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: alejandrovilo@hotmail.com
(A. Vilorio Alebesque).

<https://doi.org/10.1016/j.j.nrl.2019.05.010>
0213-4853/

© 2019 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/>).

Recurrencia del síndrome de área motora suplementaria en meningiomas parasagittales recidivados: del evento al origen

Recurrent supplementary motor area syndrome in relapsed parasagittal meningiomas: from the onset to the origin

Sr. Editor:

A través del reporte de dos casos, presentamos los elementos claves diagnósticos y fisiopatológicos del síndrome de área motora suplementaria (SAMS) posquirúrgico, así como los factores asociados a la buena evolución del cuadro.

El SAMS, se caracteriza por el déficit inmediato y transitorio motor contralateral, asociado a una posible alteración del lenguaje después de cirugías próximas a la región dorsomedial del lóbulo frontal o área motora suplementaria (AMS)^{1,2}.

A pesar de que la incidencia descrita del SAMS es de aproximadamente el 50 por ciento de los casos de tumores localizados en esta región¹⁻³, y de que la cirugía de lesiones parasagittales, es relativamente frecuente, la presentación de SAMS en estos casos de tumores extraaxiales es muy infrecuente^{1,4-6}.

Casos ilustrativos

Caso 1

Mujer de 48 años, con antecedentes de meningioma parasagital, intervenida 10 años antes del presente ingreso, y con posterior recidiva tumoral (fig. 1A y B). La paciente fue intervenida, obteniendo resección completa de la lesión (fig. 1C y D). Tras la cirugía, la paciente presentó afasia global con hemiparesia derecha (balance muscular 2/5). Tras una semana con rehabilitación física y fonológica, la paciente recuperó por completo la fuerza en miembro superior derecho (balance muscular 5/5), y parcialmente (4/5) en pierna derecha. Los elementos disfásicos desaparecieron al 6.º día. En una revisión realizada a las 3 semanas de la intervención la paciente era independiente para la marcha



y se había incorporado a su actividad laboral previa (escala modificada de Rankin 0). La exploración del balance muscular en dicho momento era de 5/5 en todos los grupos musculares.

Caso 2

Mujer de 49 años, con antecedentes de meningioma interhemisférico operado 20 años antes del ingreso actual. Tras ser diagnosticada de una recurrencia tumoral (fig. 2A y B), la paciente fue sometida a una cirugía sin complicaciones con resección completa (fig. 2C y D). La paciente alcanzó, al despertar, su nivel de conciencia basal, pero refería imposibilidad para movilizar el hemicuerpo izquierdo (balance muscular 1/5). La angio-TAC postoperatoria descartó complicaciones de drenaje venosos. Tras un breve período de rehabilitación fue capaz de recuperar el balance muscular basal (5/5) y fue dada de alta a los 10 días sin otras complicaciones.

Discusión

La cirugía realizada en el AMS pudiera eventualmente provocar déficit motor contralateral y afasia motora (esta última si tiene lugar sobre el hemisferio dominante)⁴. Al contrario de la lesión de la vía piramidal, el SAMS tiene buena recuperación, es transitorio y persiste el tono muscular⁶. Sería conveniente distinguir este cuadro del déficit progresivo que aparece a partir de las 24-48 horas del procedimiento y que suele proseguir con déficits definitivos, a consecuencia de un infarto venoso por lesión de una vena de drenaje parasagital⁶.

La aparición de este fenómeno en la cirugía de meningiomas parasagittales queda reservado al plano anecdótico^{1,6}. El mecanismo fisiopatológico no está claramente definido. Se han planteado varias hipótesis, tales como el efecto provocado por el edema local, la utilización de retractores, el daño microvascular o la simple resección de parénquima sano. Diversos estudios basados en la RM funcional dan soporte a la teoría de que es la plasticidad neuronal la responsable de la transitoriedad del cuadro^{7,8}.

Son representativos nuestros casos, puesto que se trata de pacientes que presentaron SAMS tras el tratamiento de la recidiva tumoral. Previamente, Abel et al.⁷ presentaron una serie de seis tumores intraaxiales localizados en el AMS y que evolucionaron con una recurrencia del SAMS tras una