

que el comportamiento de la gripe A, afectando múltiples pares craneales bajos, pudiera haberse facilitado debido al síndrome de Smith-Lemli-Opitz que presentaba de base, al interferir este en el metabolismo de la mielina. Esto podría haber conllevado una mayor susceptibilidad al daño neurológico y una mayor dificultad para la reparación de la misma.

Bibliografía

1. Cárdenas G, Soto-Hernández JL, Díaz-Alba A, Ugalde Y, Mérida-Puga J, Rosetti M, et al. Neurological events related to influenza A (H1N1) pdm09. *Influenza Other Respir Viruses*. 2014;8:339–46.
2. Asadi-Pooya AA, Yaghoubi E, Nikseresht A, Moghadami M, Honarvar B. The Neurological manifestations of H1N1 influenza infection; Diagnostic challenges and recommendations. *Iran J Med Sci*. 2011;36:36–9.
3. Davis LE, Koster F, Cawthon A. Neurologic aspects of influenza viruses. *Handb Clin Neurol*. 2014;123:619–45.
4. Nakamura Y, Ikeda K, Yoshii Y, Ito H, Hirayama T, Kawabe K, et al. Influenza-associated monophasic neuromyelitis optica. *Intern Med*. 2011;50:1605–9.
5. Morita A, Ishihara M, Kamei S, Ishikawa H. Opsoclonus-myoclonus syndrome following influenza A infection. *Intern Med*. 2012;51:2429–31.
6. Hara M, Morita A, Ichihara K, Kashima Y, Kamei S, Kuwahara M, et al. Miller Fisher syndrome associated with influenza A infection. *Intern Med*. 2012;51:2621–3.
7. Bartual-Pastor J. Vestibular neuritis: etiopathogenesis. *Rev Laryngol Otol Rhinol*. 2005;126:279–81.
8. Gutiérrez Ríos R, Castrillo Sanz A, Gil Polo C, Zamora García MI, Morollón Sánchez-Mateos N, Mendoza Rodríguez A. Síndrome de Collet-Sicard. *Neurología*. 2015;30:130–2.
9. Sibai TA, Ben-Galim PJ, Eicher SA, Reitman CA. Infectious Collet-Sicard syndrome in the differential diagnosis of cerebrovascular accident: A case of head-to-neck dissociation with skull-based osteomyelitis. *Spine J*. 2009;9:e6–10.
10. Jira P. Cholesterol metabolism deficiency. *Handb Clin Neurol*. 2013;113:1845–50.
11. Svoboda MD, Christie JM, Eroglu Y, Freeman KA, Steiner RD. Treatment of Smith-Lemli-Opitz syndrome and other sterol disorders. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2012;160C:285–94.

F.J. Zamudio Moya^{a,*}, D. Sagarra Mur^b
y M. Pereira de Vicente^a

^a Servicio de Medicina Interna, Hospital Santa Bárbara, Soria, España

^b Servicio de Neurología, Hospital Santa Bárbara, Soria, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: fzamudiomoya@hotmail.com
(F.J. Zamudio Moya).

<https://doi.org/10.1016/j.nrl.2016.09.009>
0213-4853/

© 2016 Sociedad Española de Neurología.

Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Mutación del gen *MMADHC* de la cobalamina D con comienzo en el adulto: a propósito de 2 casos potencialmente tratables



Mutation of the *MMADHC* gene in adult-onset cobalamin D deficiency: A report of 2 potentially treatable cases

Sr. Editor:

La acidemia metilmalónica con homocistinuria, es un error congénito poco frecuente del metabolismo de la vitamina B12 (cobalamina). Está causada por defectos en la síntesis de los coenzimas adenosilcobalamina (AdoCbl) y metilcobalamina (MeCbl) que provocan disminución en la actividad de los enzimas respectivos metilmalonil-CoA mutasa (MUT;609058) y metiltetrahidrofolato:homocisteína metiltransferasa, también conocida como metionina sintasa (MTR;156570). Existen 4 grupos de complementación por defectos de la cobalamina, asociados a la acidemia metilmalónica con homocistinuria (cblC, cblD, cblF y cblJ) causadas por mutaciones en los genes implicados. La acidemia metilmalónica con homocistinuria tipo cblD está causada por mutaciones en el gen *MMADHC* (2q23.2) que se transmite siguiendo un patrón autosómico recesivo. A continuación describimos dos casos.

Paciente 1. Mujer de 18 años de etnia gitana. Sin antecedentes de interés, realiza una dieta alimenticia sin control e ingresa por fiebre de 38,5°C, junto con cuadro confusional brusco, desorientación temporo-espacial, lenguaje incoherente, no disártrico y lentitud psicomotora. Presenta buen nivel de consciencia, alerta, desorientada, inquieta e irritable, sin agresividad. Sin cefalea o signos meníngeos. Hemograma, bioquímica, proteinograma, inmunoglobulinas, autoinmunidad, serología, hormonas tiroideas, ferritina, vitamina B12 y ácido fólico normales. La tomografía computarizada craneal y la punción lumbar resultaron normales (estudio microbiológico negativo).

Recibió tratamiento empírico por Medicina Interna con aciclovir, presentando una evolución favorable y desapareciendo completamente la sintomatología. No acude a las revisiones posteriores programadas al alta y 10 meses más tarde consulta por trastorno gradual y progresivo de la marcha (debilidad en miembros inferiores), caídas frecuentes, con pérdida de fuerza en miembros superiores. En la exploración se encuentra alerta, con leve disartria, bradi-psiquia muy marcada y dificultad para mantener la atención. Los reflejos de liberación frontal eran positivos. Las pupilas eran isocóricas normorreactivas. La exploración muscular muestra una fuerza muscular en el psoas 3/5, cuádriceps 3/5, glúteos medianos 4/5, glúteo mayor 3/5, tibial anterior 2/5, extensores de los dedos 1/5, isquiotibiales 3/5, dorso flexor del tobillo 1/5 y tibial anterior 2/5. Existe hiporreflexia rotuliana 2/4, además de clonus aquileo bilateral. Miembros superiores: reflejos 3/4 y fuerza 4/5. Sensibilidad

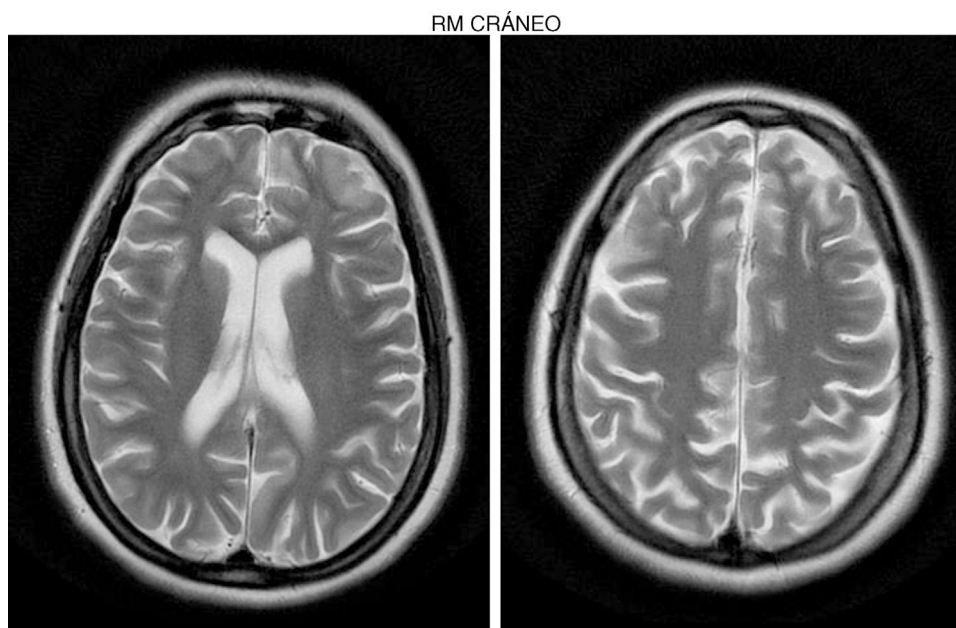


Figura 1 Paciente 1. Secuencia T2 TSE en plano axial: se observan retracción cortical, con ligera ampliación de espacios subaracnoideos de la convexidad y discreta dilatación del sistema ventricular supratentorial.

profunda distal afectada e hipoestesia. Ataxia en la marcha y espasticidad de grado I. Babinski positivo bilateral. La RM craneal realizada (fig. 1) muestra retracción cortical, ligera ampliación de espacios subaracnoideos de la convexidad y discreta dilatación del sistema ventricular supratentorial con adelgazamiento del cuerpo calloso. El ECG asimismo mostró una lentificación del trazado de fondo sin anomalías epileptiformes. El electroneurograma muestra una discreta polineuropatía axonal sensitivomotora de predominio en miembros inferiores. Se realiza un diagnóstico diferencial incluyendo estudio de paraparesias espásticas genéticas familiares que resultó negativo. Asimismo el cribado de enfermedades autoinmunes y paraneoplásicas también resultó negativo. Se decide entonces ampliar el estudio hacia errores innatos del metabolismo de comienzo tardío, solicitando niveles de homocisteína en sangre, aminoácidos y ácidos orgánicos en sangre y orina de 24 h, detectándose entonces un aumento de ácido metilmalónico (258 nmol/mol de creatinina, normal < 0,56) en orina, de ácido metilcítrico y ligera cetosis en orina (ácido 3-hidroxibutírico), así como homocisteína en sangre elevada (339,2 μ mol/L, normal < 10). Durante el estudio, la paciente presenta una trombosis venosa poplítea, con tromboembolismo pulmonar bilateral masivo que causa su muerte.

Paciente 2. Mujer de 15 años de etnia gitana. Hermana de la paciente 1, 3 años menor.

Desarrollo previo normal. Pocos meses antes de fallecer su hermana, inicia un cuadro insidioso de dificultad en la marcha, pérdida de apetito y risa inapropiada. En la exploración, destacan bradipsiquia y dificultad para mantener la atención, marcha atáxica con espasticidad grado I global, aproximación de caderas y leve recurvatum de rodillas, balance muscular del psoas 4/5, cuádriceps 3/5, flexión dorsal 1/5, clonus inagotable en sóleos en sedestación, agotable en supino, leve ataxia en MSI. Aumento simétrico de reflejos osteotendinosos en miembros inferiores. Babinski bilateral.

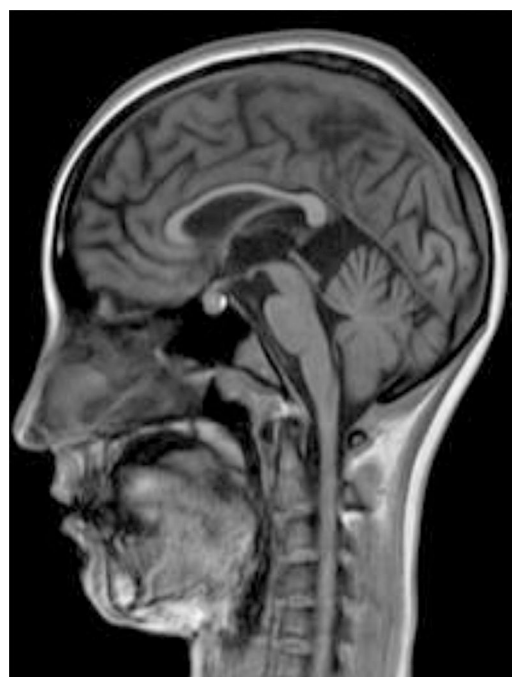


Figura 2 Paciente 2. Secuencia T1 TSE: se observa un ligero adelgazamiento del cuerpo calloso.

El balance muscular en miembros superiores de 4/5 proximal y 5/5 distal. Fondo de ojo normal y RM muy similar a su hermana (fig. 2). El ECG muestra lentificación del trazado de fondo. Presenta 2 crisis epilépticas generalizadas tonicoclónicas sin proceso desencadenante, que requieren tratamiento antiepiléptico.

El estudio de aminoácidos y ácidos orgánicos muestra un aumento de homocisteína en sangre (169,9 μ mol/L, normal < 10) y ácido metilmalónico en orina (15,40 nmol/mol de

creatinina, normal < 0,56). El estudio de genes implicados en la AM con homocistinuria muestra mutación homocigótica c.748C>T en el gen *MMADHC* (comprobado en el ADN de ambas hermanas), que genera un codón de stop dando lugar a una proteína truncada causante de la patología¹⁻³. La enferma recibe tratamiento actualmente, consiguiéndose una sustancial mejoría y estabilización neurológica.

Conclusión

El diagnóstico definitivo de estos pacientes permite la aplicación precoz del tratamiento específico, así como el consejo genético y el diagnóstico prenatal si se requiere.

Consideramos que ante sintomatología como paraparesias, polineuropatías axonales y desmielinizantes y deterioro cognitivo de causa no explicada, así como trombosis venosas profundas, deben estudiarse la homocisteína y el metabolismo de la vitamina B12^{4,5}.

Consentimiento informado

El artículo presente es enviado para su publicación con el consentimiento por escrito de los padres de ambas pacientes.

Contribución de los autores

Dra. E. Cancho García. Se encarga del diagnóstico clínico y tratamiento. Dra. E. Geán y Dr. T. Oliver Tormo, se encargan del estudio genético-metabólico. Dr. Torrents, se encarga del estudio metabólico. Dra. E. Esteban Durán, se encarga de proporcionar las imágenes radiológicas.

Bibliografía

1. Yamada K, Gherasim C, Banerjee R, Koutmos M. Structure of human B12 trafficking protein CblD reveals molecular mimicry

and identifies a new subfamily of nitro-FMN reductases. *J Biol Chem.* 2015;290:29155–66.

2. Gherasim C, Hannibal L, Rajagopalan D, Jacobsen DW, Banerjee R. The C-terminal domain of CblD interacts with CblC and influences intracellular cobalamin partitioning. *Biochimie.* 2013;95:1023–33.
3. Atkinson C, Miousse IR, Watkins D, Rosenblatt DS, Raiman JAJ. Clinical, biochemical, and molecular presentation in a patient with the cblD-homocystinuria inborn error of cobalamin metabolism. *JIMD Rep.* 2014;17:77–81.
4. Huemer M, Kožich V, Rinaldo P, Baumgartner MR, Merinero B, Pasquini E, et al. Newborn screening for homocystinurias and methylation disorders: Systematic review and proposed guidelines. *J Inherit Metab Dis.* 2015;38:1007–19.
5. Parini R, Furlan F, Brambilla A, Codazzi D, Vedovati S, Corbetta C, et al. Severe neonatal metabolic decompensation in methylmalonic acidemia caused by CblD defect. *JIMD Rep.* 2013.

E. Cancho García^{a,*}, E. Geán^b, B. Oliver Tormo^c, A. Torrents^d y E. Esteban Durán^e

^a Neurologist, Hospital Don Benito-Villanueva de la Serena, Don Benito, Badajoz, España

^b Clinical genetics specialist consultant, Reference Laboratory Genetics, L' Hospitalet de Llobregat, Barcelona, España

^c Pharmacist, Reference Laboratory Genetics, L' Hospitalet de Llobregat, Barcelona, España

^d Metabolic diseases specialist, Reference Laboratory Genetics, L' Hospitalet de Llobregat, España

^e Radiologist, Complejo Hospitalario Infanta Cristina, Badajoz, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: dresthercg@hotmail.com (E. Cancho García).

<https://doi.org/10.1016/j.nrl.2017.07.004>
0213-4853/

© 2017 Sociedad Española de Neurología.

Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.