

doble ciego durante 28 días) no se encontró diferencia estadísticamente significativa ($p=0,0974$) entre vixotrigina (150 mg tres veces al día) y placebo en el objetivo primario (medida compuesta por el fracaso del tratamiento) pero se encontraron diferencias significativas en el tiempo hasta el fracaso del tratamiento, número de paroxismos, puntuación promedio del dolor diario y evaluaciones de la función general y calidad de vida. El fármaco fue bien tolerado, siendo la cefalea y el mareo los eventos adversos más frecuentes¹⁰. Este ensayo clínico, aunque resultó negativo en el objetivo primario, sugiere claramente la posible relevancia clínica de los antagonistas de Nav1.7 en el dolor neuropático y justifica continuar con su desarrollo clínico. Por este motivo, actualmente se están llevando a cabo nuevos ensayos clínicos con vixotrigina, tanto en NT como en otros modelos de dolor neuropático (como neuropatía de fibra pequeña, eritromelalgia y radiculopatía lumbosacra)⁹.

En conclusión, la identificación de los subtipos de Nav relacionados con afecciones de dolor específicas y la capacidad de convertirlos en dianas farmacológicas son un atisbo del potencial de los tratamientos verdaderamente individualizados y de la transformación que hace falta en los cuidados para el dolor. Los bloqueadores de los Nav están infrutilizados según la evidencia disponible. Sin embargo, la investigación emergente ha identificado esta área como prometedora para que ensayos clínicos adicionales guíen mejor nuestra práctica clínica.

Bibliografía

- Sanchez-Larsen A, Sopelana D, Layos-Romero A, Segura T. Acetato de eslicarbazepina en neuralgia del trigémino. *Neurología*. 2019; <http://dx.doi.org/10.1016/j.nrl.2019.10.001>.
- Alcántara Montero A, Sánchez Carnerero CI. Acetato de eslicarbazepina en dolor neuropático, cefaleas y neuralgias craneales: Evidencia y experiencia. *Neurología*. 2019;34:386–95.
- Sanchez-Larsen A, Sopelana D, Diaz-Maroto I, Perona-Moratalla AB, Gracia-Gil J, García-Muñozguren S, et al. Assessment of efficacy and safety of eslicarbazepine acetate for the treatment of trigeminal neuralgia. *Eur J Pain*. 2018;22:1080–7.
- Alcántara Montero A, Sánchez Carnerero CI. Papel de los bloqueadores de los canales de sodio dependientes de voltaje en el tratamiento del dolor crónico: usos potenciales en la práctica clínica según la evidencia disponible. *Rev Esp Anestesiol Reanim*. 2018;65:275–83.
- Maarbjerg S, Di Stefano G, Bendtsen L, Cruccu G. Trigeminal neuralgia - diagnosis and treatment. *Cephalalgia*. 2017;37:648–57.
- Alcántara Montero A, Ibor Vidal PJ, Alonso Verdugo A, Trillo Calvo E. Actualización en el tratamiento farmacológico del dolor neuropático. *Semerger*. 2019;45:535–45.
- Finnerup NB, Attal N, Haroutounian S, McNicol E, Baron R, Dworkin RH, et al. Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol*. 2015;14:162–73.
- Emery EC, Luiz AP, Wood JN. Nav1.7 and other voltage-gated sodium channels as drug targets for pain relief. *Expert Opin Ther Targets*. 2016;20:975–83.
- Alcántara Montero A, Sánchez Carnerero CI, Goicoechea García C. Terapias emergentes en desarrollo clínico y nuevas aportaciones en dolor neuropático. *Rev Esp Anestesiol Reanim*. 2019;66:324–34.
- Zakrzewska JM, Palmer J, Morisset V, Giblin GM, Obermann M, Ettlin DA, et al. Safety and efficacy of a Nav1.7 selective sodium channel blocker in patients with trigeminal neuralgia: a double-blind, placebo-controlled, randomised withdrawal phase 2a trial. *Lancet Neurol*. 2017;16:291–300.

A. Alcántara Montero^{a,*} y C.I. Sánchez Carnerero^b

^a Centro de Salud Manuel Encinas, Consultorio de Malpartida de Cáceres, Cáceres, España

^b Complejo Hospitalario Universitario de Cáceres, Hospital Universitario, Cáceres, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: a.alcantara.montero@hotmail.com (A. Alcántara Montero).

<https://doi.org/10.1016/j.nrl.2020.02.004>

Espacios de Virchow-Robin mesencefálicos y parkinsonismo: caso clínico y revisión de la literatura

Midbrain Virchow-Robin spaces and Parkinsonism: a case report and literature review

Sr. Editor:

La relación patogénica entre los espacios de Virchow-Robin (eVR) y el parkinsonismo no está clara^{1–11}. Presentamos un paciente con un síndrome parkinsoniano y eVR localizados en el mesencéfalo y discutimos su relación fisiopatológica.

Varón que consulta a los 57 años por temblor en la mano derecha, lentitud para realizar las actividades cotidianas y

tono de voz más monótono. A los 8 años sufrió una meningitis tuberculosa. En la exploración presenta un estrabismo divergente en el ojo derecho con limitación de la aducción, parálisis facial periférica derecha con sincinesias en el músculo orbicular de los labios e hipoacusia, secundario todo a la meningitis tuberculosa. Se constata facies levemente inexpresiva, temblor de reposo en el miembro superior derecho moderado, rigidez y bradicinesia leves en las extremidades derechas, marcha con disminución de braceo derecho y reflejos posturales normales. En la resonancia magnética (RM) cerebral, se encuentran unas lesiones quísticas en cerebelo, hipocampo, región caudal del estriado y mesencefálica bilateral, que se comportan como líquido cefalorraquídeo en todas las secuencias y se corresponden con dilataciones perivasculares o eVR (fig. 1A y B). Además, se aprecia una encefalomalacia temporal derecha e imágenes quísticas en el IV ventrículo que se consideran secuelas de su meningitis. La SPECT con I-123 ioflupano (DAT-scan) muestra una disminución de captación del radiotrazador en



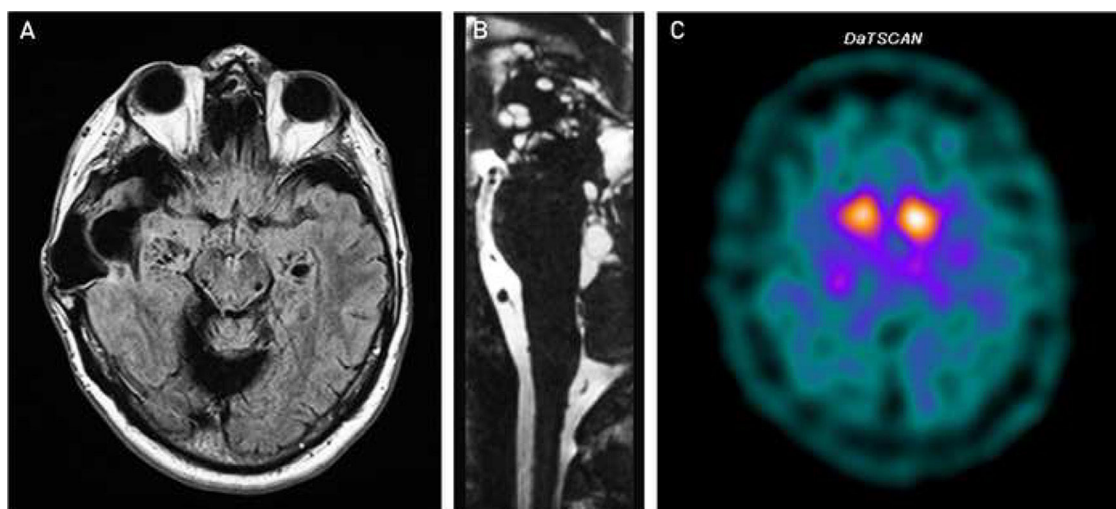


Figura 1 A) Resonancia magnética cerebral, secuencia FLAIR, corte axial, donde se aprecia una extensa encefalomalacia temporal derecha, asociada a una craniectomía (relacionado con la meningitis tuberculosa de la infancia) junto con dilataciones perivasculares en hipocampo, región caudal del estriado y mesencéfalo bilateral. B) Resonancia magnética cerebral, secuencia T23D (CISS), corte sagital, donde se aprecian imágenes quísticas en el IV ventrículo y dilataciones perivasculares en el mesencéfalo. C) SPECT con I-123 ioflupano (DAT-scan) muestra una disminución de captación del radiotrazador en putamen bilateralmente.

Tabla 1 Casos de eVR asociados a síndrome parkinsoniano

	n/edad de inicio (media)/sexo	Localización eVR	DATscan/ [18F]-FP-CIT PET	Respuesta a levodopa
Laitinen et al., 2000	40/62,9/ (47-80) /28H-12M	Estriado bilateral	NR	Buena respuesta
Krause et al. 2005	1/63/M	Mesencéfalo izquierdo	Déficit DA izquierdo	Buena respuesta
Kim et al., 2007	1/67/H	Sustancia blanca hemisférica bilateral	NR	Pobre respuesta
Mehta et al., 2013	1/44/M	Estriado y sustancia blanca bilateral y mesencéfalo derecho	Déficit DA bilateral	Pobre respuesta
Omidi et al., 2014	1/52/M	Periventricular y yuxtacortical bilateral	NR	No mencionado
Mestre et al., 2014	3/51/(41-61)/ 2H-1M	Putamen unilateral	Déficit DA unilateral	No respuesta
Lee MS et al., 2015	1/64/H	Sustancia blanca hemisférica derecha	Normal	No mencionado
Lee D et al., 2015	11/72 (65-80) /5H-6M	Estriado (putamen y/o caudado)	9 déficit DA bilateral/2 normal	No mencionado
López Fernández et al., 2016	1/55/H	Estriado bilateral	Déficit DA bilateral	No instaurado
Ferrer et al., 2017	1/80/H	Mesencefálico bilateral y tálamo derecho	NR	No mencionado
Conforti et al., 2018	1/69/M	Estriado izquierdo	NR	Buena respuesta
Presente caso	1/55/H	Estriado caudal y mesencéfalo bilateral	Déficit DA bilateral	Pobre respuesta

DA: dopaminérgico; eVR: espacios de Virchow-Robin; H: hombre; M: mujer; NR: no realizado.

putamen bilateralmente (fig. 1C). Se instaura tratamiento con levodopa 400 mg/24 h con lo que mejora escasamente y al año siguiente se añade pramipexol hasta 1,57 mg sin conseguir cambios clínicos relevantes. A los 2 años de la primera consulta comienza con temblor postural invalidante que aparece en la extensión de extremidades sin latencia junto con temblor intencional irregular, de gran amplitud y

frecuencia lenta, al coger objetos. No tiene dismetría y se comienza a apreciar en la exploración un *laterocollis* derecho. A los 5 años del comienzo de sus síntomas empieza con desequilibrio y caídas, se constata marcha atáxica y puntuación 2/4 en el test del empujón, así como un empeoramiento progresivo del *laterocollis*. La distonía cervical se trata con toxina botulínica, con lo que mejora. A los 7 años de la

primera consulta refiere *freezing* de la marcha y se aprecian fenómenos de imantación al comenzar a caminar y en los giros, puntúa 4/4 en el test del empujón. Se instaura tratamiento con safinamida sin mejoría. A lo largo de la evolución, el paciente no ha referido fluctuaciones motoras ni discinesias y el temblor y la bradicinesia de extremidades han permanecido estables. Se trata por tanto de un paciente con un síndrome parkinsoniano con varias características atípicas: escasa respuesta al tratamiento dopaminérgico, en la evolución aparece pronto un temblor postural y cinético muy invalidante, así como una distonía cervical en *laterocollis* que empeora progresivamente. Además, a los 5 años del inicio, comienza con desequilibrio, caídas, marcha atáxica y fenómenos de imantación.

A pesar de que no es posible descartar de forma absoluta una causa degenerativa, consideramos que algunas de las manifestaciones están influidas por la presencia de los eVR mesencefálicos. Estos espacios podrían producir un daño en estructuras como el haz dentado-rubro-talámico, por un mecanismo compresivo o isquémico, que podría explicar el temblor del paciente cuyas características recuerdan al temblor rúbico por su gran amplitud y baja frecuencia¹². La distonía cervical en forma de *laterocollis* podría así mismo deberse a daño estructural mesencefálico¹³, ya que no es un tipo de distonía cervical habitual en parkinsonismos atípicos.

Las dilataciones perivasculares, también conocidas como eVR, son espacios llenos de líquido intersticial que rodean a los vasos sanguíneos en su recorrido por el parénquima cerebral, están en continuidad con el espacio subpial y no directamente comunicados con el espacio subaracnoideo. En los últimos años se les ha atribuido un papel en el drenaje linfático cerebral¹⁴. Se desconoce el motivo exacto por el que se dilatan. Una teoría sugiere que pueden originarse tras la rotura de la permeabilidad de la pared arterial por vasculitis, por lo que en nuestro paciente pueden tener relación con el antecedente de meningitis tuberculosa. Por lo general no se consideran patológicos, sin embargo, se han descrito casos de eVR asociados a síndromes parkinsonianos, cuya relación patogénica es probable tanto cuando se localizan en el estriado como en el mesencéfalo (tabla 1). Algunos casos tienen manifestaciones clínicas de parkinsonismo atípico, como el que presentamos^{8,9}.

En conclusión, aunque los eVR suelen ser un hallazgo de neuroimagen, consideramos que pueden tener un papel patogénico cuando su tamaño y número es prominente y la localización concuerda con estructuras relacionadas con los síntomas del paciente.

Bibliografía

- Laitinen LV, Chudy D, Tengvar M, Hariz MI, Bergenheim AT. Dilated perivascular spaces in the putamen and pallidum in patients with Parkinson's disease scheduled for pallidotomy: A comparison between MRI findings and clinical symptoms and signs. *Mov Disord.* 2000;15:1139–44, [http://dx.doi.org/10.1002/1531-8257\(200011\)15:6<1139::AID-MDS1012>3.0.CO;2-E](http://dx.doi.org/10.1002/1531-8257(200011)15:6<1139::AID-MDS1012>3.0.CO;2-E).
- Krause M, Hähnel S, Haberkorn U, Meinck HM. Dopamine responsive hemiparkinsonism due to midbrain Virchow-Robin spaces? *J Neurol.* 2005;252:1555–7, <http://dx.doi.org/10.1007/s00415-005-0890-0>.
- Kim DG, Oh SH, Kim OJ. A case of disseminated polycystic dilated perivascular spaces presenting with dementia and Parkinsonism. *J Clin Neurol.* 2007;3:96, <http://dx.doi.org/10.3988/jcn.2007.3.2.96>.
- Mehta SH, Nichols FT, Espay AJ, Duker AP, Morgan JC, Sethi KD. Dilated Virchow-Robin spaces and Parkinsonism: Dilated Virchow-Robin spaces and Parkinsonism. *Mov Disord.* 2013;28:589–90, <http://dx.doi.org/10.1002/mds.25474>.
- Omid S, Moghadam HN, Ghorbani A, Fatehi F. Giant Virchow-Robin spaces as an incidental finding in a patient with Parkinsonism. *Arch Iran Med.* 2014;17:587–8.
- Mestre TA, Armstrong MJ, Walsh R, Al Dakheel A, Moro E, Stoessl AJ, et al. Can isolated enlarged Virchow-Robin spaces influence the clinical manifestations of Parkinson's disease? *Mov Disord Clin Pract.* 2014;1:67–9, <http://dx.doi.org/10.1002/mdc3.12009>.
- Lee MS, Lyoo CH, Chung TS. Parkinsonism and dementia associated with giant Virchow-Robin spaces. *J Mov Disord.* 2015;8:106–7, <http://dx.doi.org/10.14802/jmd.15013>.
- Lee D, Hong IK, Ahn TB. Dilated Virchow-Robin space and dopamine transporter imaging in the striatum of patients with Parkinsonism. *Can J Neurol Sci.* 2015;42:248–54, <http://dx.doi.org/10.1017/cjn.2015.43>.
- López Fernández M, Fraga Bau A, Volkmer García CM, Canneti Heredia B. Espacios de Virchow-Robin: ¿una causa de parkinsonismo? *Neurología.* 2016;31:493–4, <http://dx.doi.org/10.1016/j.nrl.2015.01.002>.
- Ferrer P, Montoya J, García Ruiz PJ. Teaching Neuro Images: A rare case of giant perivascular spaces in the midbrain manifesting as atypical Parkinsonism. *Neurology.* 2017;89:e272–3, <http://dx.doi.org/10.1212/WNL.0000000000004706>.
- Conforti R, Sardaro A, Negro A, Caiazzo G, Paccone A, de Micco R, et al. Dilated Virchow-Robin space and Parkinson's disease: A case report of combined MRI and diffusion tensor imaging. *Radiol Case Rep.* 2018;13:871–7, <http://dx.doi.org/10.1016/j.radcr.2018.05.011>.
- Raina GB, Cersosimo MG, Folgar SS, Giugni JC, Calandra C, Paviolo JP, et al. Holmes tremor: Clinical description, lesion localization, and treatment in a series of 29 cases. *Neurology.* 2016;86:931–8, <http://dx.doi.org/10.1212/WNL.0000000000002440>.
- Loher TJ, Krauss JK. Dystonia associated with pontomesencephalic lesions. *Mov Disord.* 2009;24:157–67, <http://dx.doi.org/10.1002/mds.22196>.
- Rudie JD, Rauschecker AM, Nabavizadeh SA, Mohan S. Neuroimaging of dilated perivascular spaces: from benign and pathologic causes to mimics: perivascular spaces. *J Neuroimaging.* 2018;28:139–49, <http://dx.doi.org/10.1111/jon.12493>.

M.O. Iridoy^{a,*}, P. Clavero^b, T. Cabada^c y M.E. Erro^b

^a Servicio de Neurología, Hospital de Zumárraga, Guipúzcoa, España

^b Servicio de Neurología, Complejo Hospitalario de Navarra, Instituto de Investigación de Navarra (IdiSNA), Pamplona, España

^c Servicio de Radiología, Complejo Hospitalario de Navarra, Instituto de Investigación de Navarra (IdiSNA), Pamplona, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: marinairidoy@gmail.com (M.O. Iridoy).

<https://doi.org/10.1016/j.nrl.2020.02.009>