

Financiación

Beca para facultativos investigadores de la Fundación Española de Reumatología.

Bibliografía

1. Iliopoulos AG, Tsokos GC. Immunopathogenesis and spectrum of infections in systemic lupus erythematosus. *Semin Arthritis Rheum.* 1996;25:318–36.
 2. Cuchacovich R, Gedalia A. Pathophysiology and clinical spectrum of infections in systemic lupus erythematosus. *Rheum Dis Clin North Am.* 2009;35:75–93.
 3. Ramos-Casals M, Cuadrado MJ, Alba P, Sanna G, Brito-Zeron P, Bertolaccini L, et al. Acute viral infections in patients with systemic lupus erythematosus: Description of 23 cases and review of the literature. *Medicine (Baltimore).* 2008;87:311–8.
 4. Wang LR, Barber CE, Johnson AS, Barnabe C. Invasive fungal disease in systemic lupus erythematosus: A systematic review of disease characteristics, risk factors, and prognosis. *Semin Arthritis Rheum.* 2014;44:325–30.
 5. Cox GM, Perfect JR. Epidemiology, clinical manifestations, and diagnosis of Cryptococcus neoformans meningitis/encephalitis in HIV-infected patients - UpToDate. 2019. Disponible em: <https://www.uptodate.com/contents/epidemiology-clinical-manifestations-and-diagnosis-of-cryptococcus-neoformans-meningitis-encephalitis-in-hiv-infected-patients>.
 6. Pappas PG, Perfect JR, Cloud GA, Larsen RA, Pankey GA, Lancaster DJ, et al. Cryptococcosis in human immunodeficiency virus-negative patients in the era of effective azole therapy. *Clin Infect Dis.* 2001;33:690–9.
 7. Kiertiburanakul S, Wirojtananugoon S, Prachartam R, Sungkanparph S. Cryptococcosis in human immunodeficiency virus-negative patients. *Int J Infect Dis.* 2006;10:72–8.
 8. O'Donnell PP, Pula TP, Sellman M, Camenga DL. Recurrent herpes zoster encephalitis. A complication of systemic lupus erythematosus. *Arch Neurol.* 1981;38:49–51.
 9. Fonseca EM, Nuno FJ, Garcia-Alcalde ML, Menendez MJ. [Infection due to herpes zoster and cryptococcus after initiating high-activity antiretroviral treatment]. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2003;21:217–8.
 10. Mishra AK, Kuriakose CK, George AA, CV K, John AO. Herpes zoster and cryptococcal meningitis co-infection in HIV positive patients: A case series. *Int J Cotemp Microbiology.* 2016;2:78–81.
- P. Cabezudo-García^{a,*}, M.V. Castro-Sánchez^a, N. Mena-Vázquez^b
y A. Fernández-Nebro^b
- ^a Instituto de Investigación Biomédica de Málaga (IBIMA), Servicio de Neurología, UGC de Neurociencias, Hospital Regional Universitario de Málaga, Málaga, España
^b Unidad de Gestión Clínica de Reumatología, Instituto de Investigación Biomédica de Málaga (IBIMA), Hospital Regional Universitario de Málaga, Universidad de Málaga, Málaga, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: pablocabezudo@gmail.com
(P. Cabezudo-García).

<https://doi.org/10.1016/j.nrl.2020.11.010>
0213-4853/

© 2020 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/>).



Una nueva variante en el gen de la titina en un paciente con miopatía distal de miembros inferiores y miocardiopatía dilatada

A novel TTN variant in a patient with distal myopathy of lower limbs and dilated cardiomyopathy

Sr. Editor:

La titina (TTN) es una proteína sarcomérica que se puede encontrar en los músculos cardíaco y esquelético. Está codificada por un único gen, ubicado en el brazo largo del cromosoma 2¹. Las mutaciones del gen TTN se han asociado con diversas miocardiopatías y trastornos del músculo esquelético². Un amplio espectro de enfermedades del músculo esquelético se han relacionado con mutaciones de este gen (distrofia muscular tibial de inicio tardío, titinopatía distal recesiva de inicio temprano, distrofia muscular de cinturas autosómica recesiva tipo 2J, entre otros)². Entre ellas destaca la distrofia del músculo tibial

(DMT), también conocida como miopatía distal de Udd (inicio tardío, tipo IIa). Se caracteriza por un inicio tardío (entre 35-55 años), evolución lenta y generalmente limitada a los músculos del compartimento anterior distal de las extremidades inferiores³. Los valores de creatinina quinasa sérica son normales o ligeramente elevados y los datos del electromiograma (EMG) son de miopatía^{3,4}. En la biopsia muscular los hallazgos incluyen variabilidad del tamaño de las fibras, núcleos centrales, necrosis, presencia de tejido fibroadiposo y vacuolas con borde⁵. La resonancia magnética (RM) muscular pone de manifiesto el reemplazo graso de manera selectiva en los músculos de los compartimentos anteriores de los miembros inferiores.

Presentamos el caso de un varón de 37 años con clínica de debilidad de miembros inferiores (MMII) y atrofia muscular dependiente de la musculatura peroneal, tibial y extensora de los dedos del pie. Entre sus antecedentes personales no había historial de diabetes mellitus, enfermedades oncológicas o trastornos del tejido conectivo. Simultáneamente se detecta comorbilidad cardíaca y es diagnosticado de miocardiopatía dilatada (MCD) de causa no isquémica. En la historia familiar disponible, no hay datos de consanguinidad y destaca la presencia de enfermedad muscular no filiada en un tío materno con debilidad y atrofia muscular en MMII.

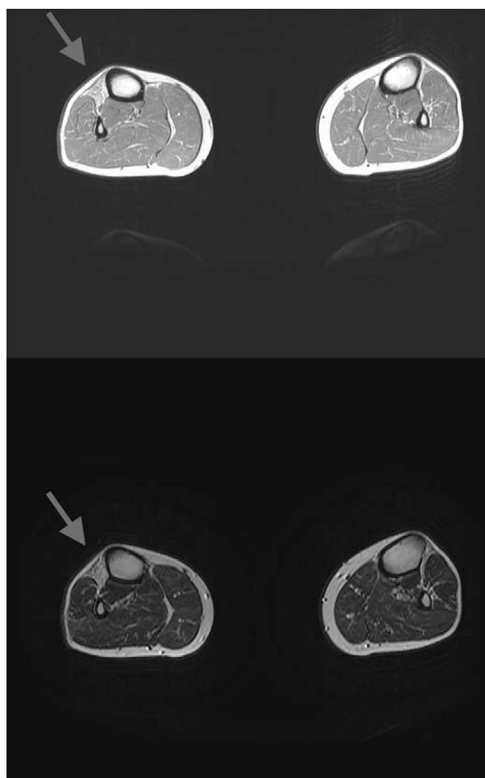


Figura 1 RM muscular, corte axial, secuencia T2: atrofia con reemplazo graso de la musculatura extensora de MMII.

Hasta la actualidad, los progenitores no han consultado por sintomatología neurológica o cardíaca.

El examen neurológico mostró atrofia y debilidad del compartimento anterior de ambos MMII, con disminución de fuerza para la dorsiflexión de forma asimétrica, derecho (1/5 en la escala Medical Research Council) e izquierdo (3/5). En la evaluación de la marcha, imposibilidad para deambular de talones por debilidad en la dorsiflexión de ambos pies.

La analítica de sangre incluyendo enzimas musculares y estudio de cadena respiratoria mitocondrial fueron normales. El estudio electroneurográfico fue normal y en el electromiograma se registraron potenciales de unidad motora polifásicos de pequeña amplitud con reclutamiento precoz de los músculos tibiales anteriores, compatible con un proceso miopático crónico. La biopsia del músculo cuádriceps reveló alteraciones miopáticas con centralización nuclear y degeneración vacuolar con mínimo infiltrado inflamatorio endomisial, sin presencia de fibras rojas rasgadas y con tinción COX normal.

La RM muscular de los MMII mostraba atrofia con sustitución grasa de la musculatura extensora (*tibialis anterior*, *extensor digitorum longus* y *extensor hallucis longus* de predominio derecho) (fig. 1). Asimismo, se completó el estudio con una RM cardíaca donde se apreciaba dilatación bi-ventricular con disfunción sistólica moderada de ambos ventrículos y dilatación de ambas aurículas compatible con MCD de etiología no isquémica.

Mediante secuenciación masiva se realizó un estudio de 8 genes asociados a distrofias musculares (ANO5, DMD, DYSF, EMD, FHL1, LMNA, SYNE1 y SYNE2) sin encontrar ninguna

mutación patogénica. Posteriormente, se completó el estudio mediante secuenciación completa de 22 genes, incluido el gen TTN, lo que reveló una pérdida de heterocigosidad que podría afectar al menos a los exones 32 a 364 del gen. Se identificó una variante homocigota c.86581T>A (p.Trp28861Arg) en el gen TTN. En el estudio de cosegregación, esta variante fue detectada en heterocigosidad en ambos progenitores.

Las mutaciones en el gen TTN se han asociado con diferentes enfermedades musculares, cardiomiopatías o combinaciones de estas. La primera mutación (inserción-eliminación de 11 pb) se informó en 2002 y se denominó FINmaj⁶. Posteriormente, se identificó una variante dominante de sentido erróneo en el exón 364 (c.107840T>A p.Ile35947Asn) en una familia belga⁵. En 2008 Hackman et al., descubrieron 3 nuevas mutaciones en 2 familias españolas y 2 familias francesas (2 delecciones, g.292998delT y g.293376delA) y una mutación sin sentido g.293379C>T (p.Q33396X)⁴. Posteriormente, se describió el fenotipo de una familia italiana con DMT y una nueva mutación heterocigota 293326A>C que predice un cambio His33378Pro⁷. Algahtani et al. describieron una mutación sin sentido heterocigótica c.85652C>G, p. (Pro28551Arg) en un paciente saudí con debilidad facial bilateral⁸.

Presentamos el caso clínico de una nueva variante en homocigosis en el gen TTN en un paciente español con DMT y MCD. La muestra del paciente presenta la variante nucleotídica c.86581T>A (p.Trp28861Arg) en aparente homocigosis en el exón 341 del gen TTN. Esta variante implica un cambio de triptófano a arginina en la posición 28861 de la cadena polipeptídica, aminoácidos con diferencias fisicoquímicas moderadas. El cambio se encuentra en un residuo que forma parte del dominio fibronectina tipo III, ampliamente conservado en proteínas animales. Esta variante no ha sido descrita previamente en ninguna publicación ni aparece en las bases de datos ClinVar, dbSNP, ExAC o ESP.

Esta nueva variante en homocigosis en el gen TTN, no descrita en la literatura revisada, aunado a un fenotipo clínico de debilidad de compartimento anterior en miembros inferiores sugiere el origen patogénico de la mutación, que puede estar relacionada con genes causantes de DMT y MCD.

Bibliografía

1. LeWinter MM, Wu Y, Labeit S, Granzier H. Cardiac titin: Structure, functions and role in disease. *Clin Chim Acta*. 2007;375:1–9.
2. Savarese M, Sarparanta J, Vihola A, Udd B, Hackman P. Increasing role of titin mutations in neuromuscular disorders. *J Neuromuscul Dis*. 2016;3:293–308.
3. Udd B, Partanen J, Halonen P, Falck B, Hakamies L, Heikkilä H. Tibial muscular dystrophy, Late adult-onset distal myopathy in 66 Finnish patients. *Arch Neurol*. 1993;50:604–8.
4. Hackman P, Marchand S, Sarparanta J, Vihola A, Penisson-Besnier I, Eymard B, et al. Truncating mutations in C-terminal titin may cause more severe tibial muscular dystrophy (TMD). *Neuromuscul Disord*. 2008;18:922–8.
5. Van den Bergh PYK, Bouquiaux O, Verellen C, Marchand S, Richard I, Hackman P, et al. Tibial muscular dystrophy in a Belgian family. *Ann Neurol*. 2003;54:248–51.
6. Hackman P, Vihola A, Haravuori H, Marchand S, Sarparanta J, de Seze J, et al. Tibial muscular dystrophy is a titinopathy caused by

- mutations in TTN, the gene encoding the giant skeletal-muscle protein titin. *Am J Hum Genet.* 2002;71:492–500.
7. Pollazzon M, Suominen T, Penttilä S, Malandrini A, Car-lucio MA, Mondelli M, et al. The first Italian family with tibial muscular dystrophy caused by a novel titin mutation. *J Neurol.* 2010;257:575–9.
 8. Algahtani H, Shirah B, Algahtani R, Al-Qahtani MH, Abdulkareem AA, Naseer MI. A novel mutation in TTN gene in a Saudi patient with bilateral facial weakness and scapular winging. *Intractable Rare Dis Res.* 2019;8:142–5.

A. Lopez-Bravo^{a,b,*}, J.C. Roche-Bueno^c, A. Romera-López^d y P. Larrode-Pellicer^c

^a Sección de Neurología, Hospital Reina Sofía, Tudela, Navarra, España

^b Instituto de Investigación Sanitaria Aragón (IIS-A), España

^c Servicio de Neurología, Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa, Zaragoza, España

^d Unidad de Genética Médica, Sistemas Genómicos, Valencia, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: alba.lopez.bravo@gmail.com (A. Lopez-Bravo).

<https://doi.org/10.1016/j.nrl.2021.01.001>
0213-4853/

© 2021 Publicado por Elsevier España, S.L.U. en nombre de Sociedad Española de Neurología. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Hematoma epidural espinal espontáneo y hemorragia subaracnoidea no aneurismática en paciente con granulomatosis eosinofílica con poliangeitis

Spontaneous spinal epidural hematoma and nonaneurysmal subarachnoid hemorrhage in patient with eosinophilic granulomatosis with polyangiitis

Sr. Editor:

La granulomatosis eosinofílica con poliangeitis (GEPA) es una vasculitis necrosante sistémica de pequeños y medianos vasos perteneciente al espectro de las vasculitis asociadas a anticuerpos anticitoplasma del neutrófilo (ANCA). En su evolución se distinguen tres fases, las cuales pueden o no ser secuenciales: una fase alérgica (asma, rinitis y poliposis), una fase eosinofílica (eosinofilia en sangre periférica, tejido pulmonar o gastrointestinal) y una fase vasculítica, pudiendo implicar múltiples órganos, incluidos el sistema nervioso periférico y, en raras ocasiones, el sistema nervioso central (SNC). En 1990 el *American College of Rheumatology* creó unos criterios diagnósticos (asma, eosinofilia en sangre periférica superior al 10%, mononeuropatía o polineuropatía, infiltrados pulmonares transitorios, anomalías de los senos paranasales y eosinofilia extravascular), siendo necesario cumplir 4 de 6, y que cuentan con una sensibilidad del 85% y una especificidad del 99,7%¹. El tratamiento consiste en corticoterapia o inmunosupresores como ciclofosfamida en casos refractarios. Las series actuales sugieren una clara mejoría en la tasa de supervivencia, del 70 al 90% a los 5 años². La afectación cardíaca es la principal causa de muerte relacionada con la GEPA, seguida de la hemorragia cerebral.

Describimos el caso de un varón de 54 años diagnosticado de GEPA por antecedentes de asma grave corticodependiente, poliposis paranasal, dermatitis eosinofílica, eosinofilia periférica y polineuropatía sensitiva axonal de

reciente diagnóstico. En tratamiento exclusivamente con prednisona 5 mg diarios.

Es valorado de urgencia por un cuadro de 48 h de evolución de dolor lumbar espontáneo y súbito, a partir del cual desarrolló una debilidad progresiva en la extremidad inferior izquierda, parestesias en el muslo izquierdo, polaquiuria y estreñimiento. En la exploración se mostraba afebril y con presión arterial de 157/111 mmHg. En la exploración neurológica se apreciaba una debilidad proximal con balance muscular 3/5 en la extremidad inferior izquierda, hipotesia tacto-algésica con nivel L1, hiperreflexia rotuliana y aquilea izquierdas y Babinski izquierdo. La analítica básica (glucemia, iones, función renal y hepática), así como la coagulación, fueron normales. El hemograma revelaba una leucocitosis (20.000/ μ l; normal < 10.200/ μ l) con eosinofilia (1.300/ μ l, supone el 14,8%; normal < 500/ μ l, < 5% del total). La radiografía de tórax fue normal. La RM dorsolumbar urgente mostró una hemorragia epidural entre D8-L1 y S1-S2 (fig. 1A), por lo que se procedió a una laminectomía D12-L1 y evacuación del sangrado con carácter urgente. A las 24 h de la intervención se le realizó una arteriografía medular, que fue normal.

Al tercer día de ingreso presentó una disminución súbita del nivel de conciencia, evidenciándose en la TC cerebral una hemorragia subaracnoidea espontánea (HSAE) Fisher IV (fig. 1B) y siguiéndose de angioTC sin alteraciones relevantes. A las 36 h se le realizó una arteriografía cerebral, que fue normal. Falleció al sexto día.

Nuestro paciente cumplía los criterios de GEPA con 3 años de evolución, y dado su reciente diagnóstico de polineuropatía, podría considerarse en fase vasculítica³.

La afectación del SNC se da en el 6-10% de los pacientes con GEPA⁴, sobre todo en forma de ictus isquémico y hemorragias cerebrales, cuya presentación en ocasiones es múltiple y pueden suponer el debut de la enfermedad⁴⁻¹². La aparición de hemorragias espinales es mucho más infrecuente^{13,14}.

Sabio et al.³ describieron la que creemos serie más amplia publicada en la literatura de complicaciones hemorrágicas del SNC en GEPA. De 28 pacientes con diagnóstico de GEPA, el 50% (14/28) presentaron hemorragia subaracnoidea espontánea (HSAE); el 46% (13/28) hemorra-

