

Además, en algunos estudios recientes, se aboga por una terapia concomitante con inmunosupresores desde el inicio, puesto que los datos indican una disminución del número de complicaciones tardías con esta terapia combinada⁸. Sin embargo no está implementado en la práctica clínica habitual.

En el caso de nuestra paciente, utilizamos monoterapia inicial a dosis de 1000 mg por vía intravenosa durante 5 días, aumentando así el tiempo de exposición clásico a altas dosis de inmunosupresión, obteniendo un muy buen resultado clínico con resolución de la afectación neurológica, además de la inflamación coroidea corroborado por OCT.

Es importante mencionar la reciente infección por *Chlamydomydia pneumoniae* como posible precipitante de la enfermedad. Es conocido que el VKH puede ser desencadenado por distintas infecciones principalmente víricas, sin embargo, no hemos encontrado en la bibliografía ningún caso en el que dicho microorganismo fuese *Chlamydomydia pneumoniae*, infección que sí se ha relacionado con otras enfermedades autoinmunes como la enfermedad de Kawasaki o la esclerosis múltiple⁹.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Baltmr A, Ln S, Tomkins-Netzer O. Vogt-Koyanagi-Harada syndrome - current perspectives. Clin Ophthalmol. 2016;10:2345–61, <http://dx.doi.org/10.2147/OPHTH.S94866>.
2. Lueck CJ. Vogt-Koyanagi-Harada syndrome: What neurologists need to know. Pract Neurol. 2019;19:278–81, <http://dx.doi.org/10.1136/practneurol-2018-002165>.

3. Read RW, Holland GN, Rao NA, Tabbara KF, Ohno S, Arellanes-Garcia L, et al. Revised diagnostic criteria for Vogt-Koyanagi-Harada disease: Report of an international committee on nomenclature. Am J Ophthalmol. 2001;131:647–52, [http://dx.doi.org/10.1016/S0002-9394\(01\)00925-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0002-9394(01)00925-4).
4. Arnold Dees C, Forrester J, Dick A. Immunosuppressive treatment of choroidal neovascularization associated with endogenous posterior uveitis. Arch Ophthalmol. 1998;116:1456–61.
5. Kim SJ, Yu HG. The use of low-dose azathioprine in patients with Vogt-Koyanagi-Harada disease. Ocul Immunol Inflamm. 2007;15:381–7.
6. Agarwal M, Ganesh SK, Biswas J. Triple agent immunosuppressive therapy in Vogt-Koyanagi-Harada syndrome. Ocul Immunol Inflamm. 2006;14:333–9.
7. Nakayama M, Keino H, Watanabe T, Okada AA. Clinical features and visual outcomes of 111 patients with new-onset acute Vogt-Koyanagi-Harada disease treated with pulse intravenous corticosteroids. Br J Ophthalmol. 2019;103:274–8, <http://dx.doi.org/10.1136/bjophthalmol-2017-311691>.
8. Abu El-Asrar AM, Al Tamimi M, Hemachandran S, Al-Mezaine HS, Al-Muammar A, Kangave D. Prognostic factors for clinical outcomes in patients with Vogt-Koyanagi-Harada disease treated with high-dose corticosteroids. Acta Ophthalmol. 2013;91:e486–93, <http://dx.doi.org/10.1111/aos.12127>.
9. Fujita M, Hatachi S, Yagita M. Acute Chlamydia pneumoniae infection in the pathogenesis of autoimmune diseases. Lupus. 2009;18:164–8, <http://dx.doi.org/10.1177/0961203308096069>.

E. Bargay Pizarro*, M.M. Rosselló Vadell,
V. Núñez Gutierrez y M.^aC. Calles Hernández

Servicio de Neurología, Hospital Universitario Son Espases,
Palma, Illes Balears, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: eduard.bargay@ssib.es
(E. Bargay Pizarro).

<https://doi.org/10.1016/j.nrl.2022.03.008>

¿Existe relación entre el síndrome de *morning glory* y la enfermedad por mutación en el gen TANGO2, o es una asociación inusual?

Case report: Is there a link between morning glory syndrome and TANGO2 mutation disease, or is this an unusual association?

Introducción

Las alteraciones congénitas del nervio óptico son una causa rara pero importante de déficit visual¹. Peter Kindler, en el año 1970, describió por primera vez una alteración congénita esporádica del nervio óptico, de causa no bien conocida, predominio unilateral, caracterizada por un disco óptico de tamaño incrementado, excavación profunda, presencia de restos de tejido glial y una disposición radial de la vasculari-

zación retiniana, y lo denominó síndrome de *morning glory* o síndrome de la flor de enredadera. La mayoría de los casos se manifiestan en la infancia o adolescencia, con predominio del sexo femenino y con déficit visual y estrabismo².

Caso clínico

Mujer de 32 años, con antecedentes de consanguineidad de primer grado, retraso psicomotor, discapacidad intelectual moderada, hipotiroidismo no autoinmune e hipoacusia neurosensorial bilateral. Se encuentra en seguimiento por neurología por episodios de desconexión del medio.

En la exploración presenta hiperreflexia generalizada con aumento del área reflexógena, sin *clonus* y Hoffman positivo bilateral. En la exploración oftalmológica, presenta exotropía del ojo derecho (OD). Mediante oftalmoscopia directa vemos palidez óptica del OD, y mediante oftalmoscopia indirecta, disco óptico del OD de tamaño y excavación aumentados. La papila está rodeada por un anillo coriorretiniano anormalmente pigmentado con gran atrofia

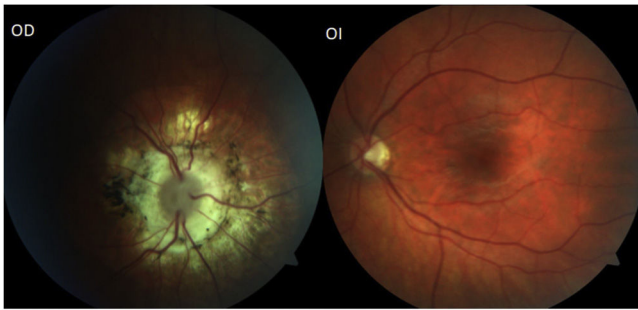


Figura 1 Retinografía. A la izquierda fondo de ojo del ojo derecho con disco óptico de tamaño y excavación aumentada. Papila rodeada por anillo coriorretiniano anormalmente pigmentado. Atrofia peripapilar. A la derecha fondo de ojo del ojo izquierdo, con patrón normal.



Figura 2 Resonancia magnética donde observamos una pequeña discontinuidad de la capa úveo-escleral a nivel del margen más posterior del globo ocular derecho, en el punto de entrada del nervio óptico.

peripapilar y vasos sanguíneos que emergen siguiendo un patrón radial. El centro del disco óptico está cubierto por un remanente de tejido glial blanquecino. La retina periférica y fovea del OD son normales. Se realiza ecografía en modo A y B, descartándose desprendimientos serosos de retina, complicación descrita hasta en un 30% de los casos de síndrome de *morning glory*^{3,4} (fig. 1).

En la resonancia magnética se ve una discontinuidad de la capa úveo-escleral a nivel del margen más posterior del globo ocular derecho, en el punto de entrada del nervio óptico (fig. 2).

Se realiza estudio molecular mediante hibridación genómica comparada (Array-CGH) del ADN de la paciente y de ambos progenitores. Estos presentan una CNV patogénica en heterocigosis en el gen TANGO2 (delección en heterocigosis

de los exones 3 al 9 de dicho gen), que la paciente hereda en homocigosis, y que se encuentra en la región cromosómica 22q11.21.

Discusión

El síndrome de *morning glory* o síndrome de la flor enredadera es una anomalía congénita del nervio óptico, con una incidencia muy baja. Es más frecuente en el sexo femenino y en raza caucásica, y suele tener una presentación unilateral^{5,6}. Fisiopatológicamente se cree que puede deberse a un fallo en el cierre del tramo terminal del nervio óptico¹. Podemos sospecharlo al encontrar en la exploración física estrabismo, nistagmo, ambliopía o leucocoria. Las alteraciones oftalmológicas son congruentes con las descritas por otros autores; disco óptico aumentado de tamaño, con excavación cónica profunda, pigmentación peripapilar y disposición radial de la vasculatura retiniana. El diagnóstico se basa en la funduscopia, destacando como signos patognomónicos el patrón en forma de embudo del nervio óptico y la discontinuidad del recubrimiento úveo-escleral normal en la inserción del nervio óptico¹.

Hasta un 45% de los pacientes presentan anomalías cerebrovasculares asociadas. Podemos encontrar alteraciones endocrinas, respiratorias o renales. Se asocia a la mutación del gen PAX6, y a otros síndromes como síndrome 47XYY, neurofibromatosis tipo 2 y síndrome de CHARGE.

Llama la atención el retraso psicomotor moderado de nuestra paciente, en la que el estudio genético inicial (cariotipo, estudio de enfermedades metabólicas y mitocondriales) era normal.

Por otro lado, al ampliar el estudio y realizar el análisis molecular, se obtiene una mutación en homocigosis del gen TANGO2 (ambos progenitores presentan dicha mutación en heterocigosis). Revisando la bibliografía, vemos que se han descrito diferentes hallazgos clínicos relacionados con dicha mutación, tales como crisis metabólicas agudas recurrentes, ataxia, desorientación, coma, disfagia, arritmia cardíaca, retraso en el desarrollo, discapacidad intelectual, disartria y convulsiones, y hallazgos analíticos como hipoglucemia, hiperlactacidemia, hiperamonemia, hipertransaminasemia e hipotiroidismo.

Desde el punto de vista oftalmológico, se ha observado exotropía, y algunos individuos han sido diagnosticados con atrofia óptica; desde el punto de vista otorrinolaringológico, se ha descrito en esta mutación la hipoacusia neurosensorial⁷. Estos hallazgos son compatibles con el fenotipo y la clínica que presenta la paciente.

En la literatura, no hay descrita ninguna asociación entre el síndrome de *morning glory* y la enfermedad por mutación del gen TANGO2, por lo que no sabemos si se trata de un hallazgo casual o existe una relación no descrita hasta el momento.

Bibliografía

1. Jeng-Miller KW, Cestari DM, Gaier ED. Congenital anomalies of the optic disc: Insights from optical coherence tomography imaging. *Curr Opin Ophthalmol*. 2017;28:579–86.

2. Pollock S. The morning glory disc anomaly: Contractile movement, classification, and embryogenesis. *Doc Ophthalmol*. 1987;65:439–60.
3. Cañete Campos C, Gili Manzanaro P, Yangüela Rodilla J, Martín Rodrigo JC. Desprendimiento de retina asociado a síndrome de morning glory. *Arch socesoftalmol*. 2011;86:295–9.
4. Cennamo G, Crecchio G, Iaccarino G, Forte R, Cennamo G. of Morning Glory Syndrome with Spectral Optical Coherence Tomography and Echography. *Ophthalmology*. 2010;117:1269–73.
5. López-Lizárraga E, Bolaños-Jiménez R, Treviño-Alanís M, Rivero-Silva G. Síndrome de Morning Glory. *Gaceta Médica de México*. 2011;147:70–1.
6. Denis D, Hugo J, Beylerian M, Ramtohl P, Aziz A, Matonti F, et al. Anomalies congénitales de la papille. *J Fr Ophthalmol*. 2019;42:778–89.
7. Lalani SR, Graham B, Burrage L, Lai YC, Scaglia F, Soler-Alfonso C, et al. TANGO2-Related Metabolic Encephalopathy and Arrhythmias [Updated 2018 Dec 20]. En: Adam MP, Ardinger HH, Pagon

RA, et al., editores. *GeneReviews*®. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 2018. p. 1993–2022.

J. Lobato Santos^{a,*}, F.J. Prieto López^b,
M.R. Querol Pascual^c y B. Rebollo Lavado^c

^a *Medicina Familiar y Comunitaria, Centro de Salud de Valdepasillas, Badajoz, España*

^b *Servicio de Oftalmología, Hospital Perpetuo Socorro, Badajoz, España*

^c *Servicio de Neurología, Hospital Universitario de Badajoz, Badajoz, España*

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: javierlobatosantos@gmail.com
(J. Lobato Santos).

<https://doi.org/10.1016/j.jnrl.2022.03.006>

Typhoid fever presenting with central and peripheral nervous system involvement

Fiebre tifoidea cursando con afectación del sistema nervioso central y periférico

Dear Editor,

Typhoid fever, commonly known as enteric fever, is a significant, resilient community-acquired systemic bacterial infection caused by *Salmonella typhi*.¹ It is most prevalent in tropical countries like India, due to limited resources, overcrowding, poor sanitation, and major hygienic unawareness, resulting in remarkable morbidity and continues to be a public health challenge even in this era of antimicrobials.¹ Neurological manifestation of typhoid fever is relatively rare,² especially nowadays, when almost no case gets complicated thanks to the early institution of effective antibiotics therapy. Landry-Guillain-Barre syndrome and its variant, Miller Fisher syndrome, have been rarely reported.^{2–4}

The authors herein report a case of typhoid fever with concurrent central and peripheral nervous system involvement manifesting as splenic lesions on neuroimaging (i.e., the boomerang sign) and Miller Fisher syndrome, respectively.

A 34-year-old previously healthy female from lower socio-economic strata of rural West Bengal (India) was brought to the emergency department with high-grade fever for the last seven days, unsteady gait, and recurrent falls in the last three days. It was associated with a history of recent onset progressive paresthesia involving bilateral lower extremities, ascending gradually from toes in a stocking pattern for the last five days. Initially, along with low-grade fever, she also had developed a diarrheal episode for two days, followed by generalized abdominal discomfort and headache, for which she has been prescribed some medicines from local quacks without any relief of symp-

toms. Clinical examination revealed that she was anxious, febrile, and had mild dysarthria, axial and appendicular ataxia, external ophthalmoplegia, gaze-evoked horizontal nystagmus, generalized hypo-to-areflexia, and reduced sensitivity sensation of all modalities below knee level. She also had relative bradycardia and mild soft splenomegaly. Signs of meningeal irritation were absent. Visual acuity, color vision/perception, pupillary reflexes, intraocular pressures, and fundoscopic examinations were non-contributory. Cognitive, motor strength, and autonomic functions revealed no abnormality. She tested negative for SARS-CoV-2 and was admitted with a provisional diagnosis of infection-associated Miller Fisher syndrome.

Complete blood cell count revealed mild anemia (hemoglobin 9.0 g/dL), elevated erythrocyte sedimentation rate (80 mm/h), relative lymphopenia, and thrombocytopenia (platelets count = 60,000/ μ L (reference range 150,000–450,000). Liver function tests showed an approximately two-fold rise of the transaminases. Renal and thyroid function tests and blood glucose levels were within normal limits. Diagnostic tests were negative for endemic infections like malaria, dengue, *Leptospira*, Japanese encephalitis, and scrub typhus. However, Typhi Dot IgM (ELISA) was found to be positive. Magnetic resonance imaging (MRI) of the brain demonstrated a non-enhancing hypertense lesion on T2-weighted image and T2-FLAIR, with substantial diffusion restriction on diffusion-weighted imaging sequences, involving the splenium of the corpus callosum, suggestive of boomerang sign (Fig. 1). MR angiography of the brain was normal. Cerebrospinal fluid (CSF) studies revealed lymphocytic pleocytosis (10 cells/ μ L, all lymphocytes), slightly low glucose levels (48 mg/dL, normal range 50–80 mg/dL), and normal protein levels (46 mg/dL, normal range 15–50 mg/dL) without any albuminocytologic dissociation. Oligoclonal bands, anti-aquaporin 4, and anti-myelin oligodendrocyte glycoprotein antibodies were not detected in the CSF and serum. However, serum GQ-1b-IgG antibodies were positive. CSF polymerase chain reaction for relevant neuroviruses and tuberculosis and tests for neurosarcoidosis and neuroborreliosis were negative. Tests for *Mycoplasma*, *Campylobacter jejuni*, influenza, HIV, and