

12. Graus F, Delattre JY, Antoine JC, et al. Recommended diagnostic criteria for paraneoplastic neurological syndromes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2004;75:1135–40, <http://dx.doi.org/10.1136/jnnp.2003.034447>.

M.M. Rosselló Vadell*, F. Miralles

Neurology Department, Hospital Universitari Son Espases, Carretera de Valldemossa 79, 07120 Palma de Mallorca, Illes Balears, Spain

* Corresponding author.

E-mail address: mm.rossello.vadell@gmail.com (M.M. Rosselló Vadell).

<https://doi.org/10.1016/j.nrl.2022.11.002>

0213-4853/ © 2023 Sociedad Española de Neurología. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Miopatía nemalínica esporádica de inicio tardío manifestándose como una insuficiencia respiratoria hipercápnica



Late-onset sporadic nemaline myopathy presenting as hypercapnic respiratory failure

Sr. Editor,

La miopatía nemalínica (MN) es una miopatía congénita que se clasifica en función de la edad de inicio y de la gravedad de la afectación respiratoria y muscular, y que reconoce una herencia autosómica dominante o recesiva. A nivel anatomopatológico, las MN se caracterizan por depósitos de inclusiones citoplasmáticas con un aspecto de bastoncillos (*nemaline rods*) que se tiñen de rojo con el tricrómico de Gomori; la microscopia electrónica permite localizarlos a nivel de la banda Z del sarcómero y están formados principalmente por acúmulos de α -actina^{1,2}.

Las MN diagnosticadas en el adulto pueden ser formas hereditarias que muestran un curso clínico lentamente progresivo de forma que son sintomáticas en la vida adulta, o bien pueden ser una miopatía que se inicia y evoluciona de forma subaguda en la vida adulta sin reconocer un patrón hereditario. Esta MN esporádica de inicio en el adulto, conocida con el acrónimo inglés SLONM (*sporadic late-onset nemaline myopathy*), se caracteriza por un inicio después de los 40 años, y con frecuencia está asociada con la presencia de una gammopatía monoclonal de significado incierto (GMSI) o puede diagnosticarse en el contexto de una infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)^{3–7}. Considerada como una presentación fatal en el adulto, actualmente la SLONM es un reto para el neurólogo ya que puede ser un tipo de miopatía tratable, con evidencia de respuesta a la inmunoterapia.

Presentamos el caso clínico de una paciente con insuficiencia respiratoria que presenta nemalinas en la biopsia muscular.

Mujer de 57 años que ingresa en el servicio de Neumología con insuficiencia respiratoria hipercápnica necesitando tratamiento con ventilación mecánica no invasiva (VMNI). Como antecedente médico presenta sordera neurosensorial desde la infancia. Interrogada específicamente refiere la presencia de debilidad muscular a nivel proximal en los miembros inferiores desde unos 6 meses previos al ingreso hospitalario, y en la exploración se le aprecia ptosis palpebral bilateral, debilidad en la musculatura exten-

sora del cuello y debilidad muscular apendicular proximal con balance 4/5. El valor de la creatinoquinasa fue normal/bajo (22–44 U/L). El estudio neurofisiológico mostró a nivel electromiográfico un patrón miopático en la musculatura proximal, con potenciales de unidad motora de baja amplitud, con discreta polifasia y presencia de aisladas ondas agudas positivas, y no se detectaron alteraciones en la neurografía ni en la estimulación nerviosa repetitiva. La biopsia del músculo deltoides identificó, con la tinción del tricrómico de Gomori, acúmulos de bastones nemalínicos que afectaban a la mayoría de las fibras musculares (fig. 1).

El proteinograma y la inmunoelectroforesis no mostraron la presencia de una proteína monoclonal y la serología para la infección por el VIH fue negativa. Se realizó un panel genético de miopatías congénitas que descartó mutaciones en los genes conocidos causantes de MN, e incidentalmente se detectó la mutación c.1229G>A; p.(Arg410His) en heterocigosis en el gen MYH14 –*myosin heavy chain 14*– localizado en el cromosoma 19. La paciente recibió inicialmente tratamiento con inmunoglobulinas intravenosas y posteriormente prednisona como tratamiento de mantenimiento, manteniéndose estable clínicamente en el seguimiento a 18 meses, pero continúa dependiente de VMNI nocturna.

La SLONM es un trastorno muscular raro, cuya presentación clínica es heterogénea, y es poco frecuente el inicio clínico en el adulto como insuficiencia respiratoria global^{8,9}. La SLONM se ha encontrado asociada en casi la mitad de los casos a la presencia de una enfermedad hematológica, fundamentalmente la GMSI o el mieloma múltiple, y también con la infección por el VIH. La NM relacionada con el VIH tiene, como características distintivas, la ausencia de afectación facial y respiratoria, y muestra una respuesta clínica favorable al tratamiento inmunosupresor⁴. Históricamente se consideraba que los pacientes con SLONM asociado a la presencia de una proteína monoclonal tenían un peor pronóstico, y se caracterizaban por la severa debilidad y atrofia muscular, disfagia e insuficiencia respiratoria. Sin embargo, las evidencias bibliográficas más actuales evidencian que estos pacientes pueden responder a un tratamiento intensivo con inmunoglobulinas intravenosas seguido de quimioterapia o el trasplante autólogo de médula ósea^{6,7,10}.

Los casos de SLONM no deben tener una mutación conocida en los genes responsables de causar las MN. El gen MYH14 codifica la cadena pesada de una miosina no muscular, que se expresa en todos los tejidos, pero principalmente en el músculo esquelético –se denomina miosina no muscular para diferenciar esta miosina de distribución ubicua de la miosina específicamente del tejido muscular–. El gen MYH14 está asociado a la sordera neurosensorial

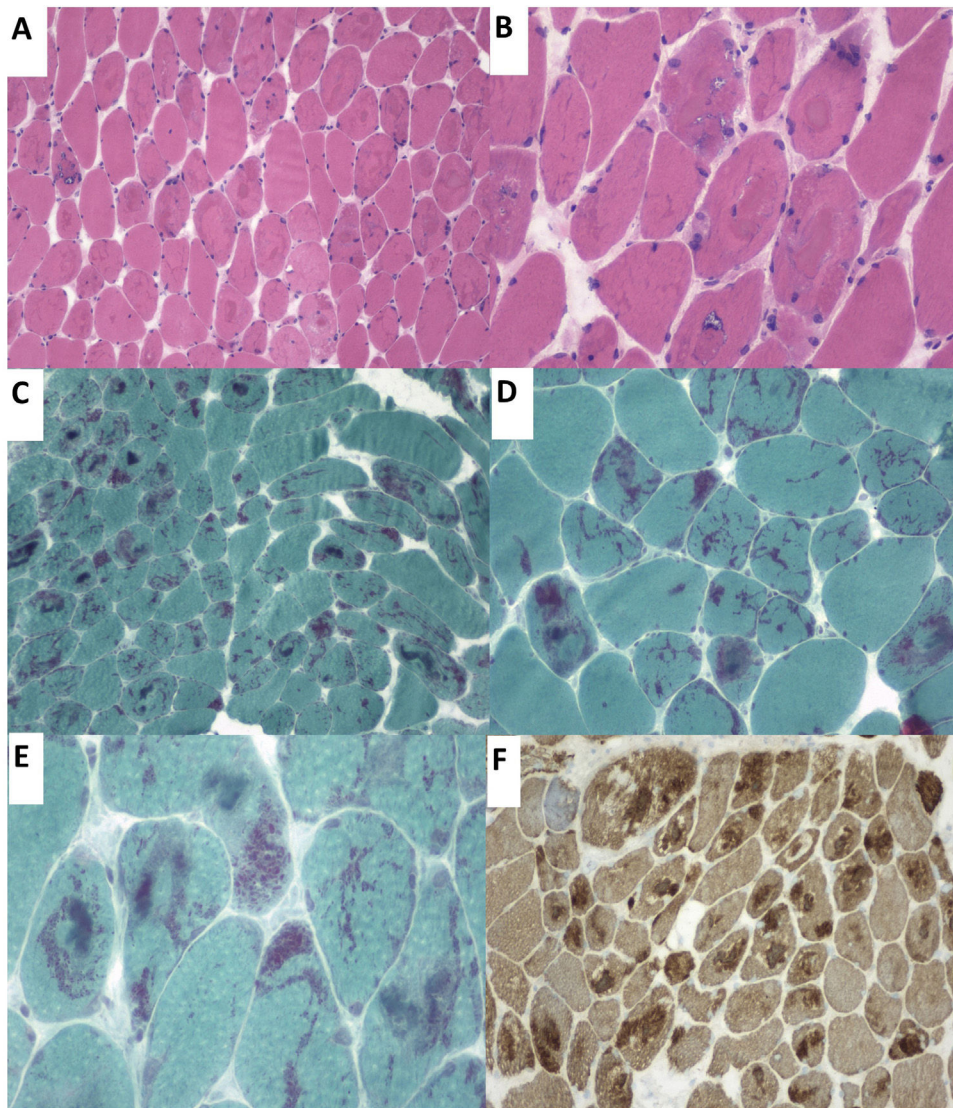


Figura 1 A) Tinción hematoxilina-eosina. Presencia de vacuolas ribeteadas (izquierda) y numerosas fibras con áreas eosinófilas sarcoplásmicas, irregulares, que ocupan gran parte del volumen de las fibras musculares. B) Ídem a imagen A pero a mayor tamaño. C y D) Tricrómico de Gomori. Se aprecian las nemalinas teñidas de rojo. E) Detalle a mayor aumento de la morfología de las estructuras nemalínicas, con aspecto de bastones. F) El estudio inmunohistoquímico demuestra que las nemalinas contienen filamentos de actina.

congénita no sindrómica y esta mutación sería la responsable de la sordera que presenta nuestra paciente, pero también se han descrito mutaciones en el gen MYH14 que se han vinculado a fenotipos complejos que combinan la pérdida auditiva con miopatía y neuropatía periférica, y con un patrón de herencia autosómica dominante¹¹. No se ha realizado un estudio de cosegregación familiar por negativa de la paciente, estando la madre afectada de sordera neurosensorial. Por el momento, esta variante genética se debe considerar de significado incierto para una MN, pero no podemos descartar que investigaciones posteriores puedan implicar esta mutación con el fenotipo y la anatomía patológica que presenta nuestra paciente, y no aceptar de entrada que se trate exclusivamente de la coincidencia de la presentación de dos entidades raras.

Actualmente se postula que la patogenia de la SLONM tiene una base inflamatoria/autoinmune en la afectación del

músculo¹², y del análisis de las pocas series de casos publicadas se infiere la recomendación de realizar el tratamiento con inmunosupresores en todos los pacientes^{6,10,12}.

Bibliografía

1. Sewry CA, Laitila JM, Wallgren-Pettersson C. Nemaline myopathies: a current view. *J Muscle Res Cell Motil.* 2019;40:111–26.
2. Erazo-Torricelli R. Miopatía estructurales congénitas. *Rev Neurol.* 2013;57:553–64.
3. Chahin N, Selcen D, Engel AG. Sporadic late onset nemaline myopathy. *Neurology.* 2005;65:1158–64.
4. Schnitzler LJ, Schreckenbach T, Nadaj-Pakleza A, Stenzel W, Rushing EJ, Van Damme P, et al. Sporadic late-onset nemaline myopathy: clínico-pathological characteristics and review of 76 cases. *Orphanet J Rare Dis.* 2017;12:86.

5. Monforte M, Primiano G, Silvestri G, Mirabella M, Luigetti M, Cuccagna C, et al. Sporadic late-onset nemaline myopathy: clinical, pathology and imaging findings in a single center cohort. *J Neurol*. 2018;265:542–51.
6. Naddaf E, Milone M, Kansagra A, Buadi F, Kourelis T. Sporadic late-onset nemaline myopathy. Clinical spectrum, survival, and treatment outcomes. *Neurology*. 2019;93:e298–305.
7. Zhao B, Dai T, Zhao D, Ma X, Zhao C, Ling L, et al. Clinicopathologic profiles of sporadic late-onset nemaline myopathy. Practical importance of anti-alfa-actinin immunostaining. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2022;9:e1184, <http://dx.doi.org/10.1212/NXL.0000000000001184>.
8. Kelly E, Farrell MA, McElvaney NG. Adult-onset nemaline myopathy presenting as respiratory failure. *Resp Care*. 2008;53:1490–4.
9. Kirupaharan P, Kramer D, Gandler A, Kenyon L, Summer R. 68-year old man with progressive weakness and ventilator dependent respiratory failure: a case report of sporadic late onset nemaline myopathy. *BMC Pulm Med*. 2022;22:97, <http://dx.doi.org/10.1186/s12890-022-01877-4>.
10. Uruha A, Benveniste O. Sporadic late-onset nemaline myopathy with monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Curr Opin Neurol*. 2017;30:457–63.
11. Choi B-O, Kang SH, Hyun YS, Kanwal S, Park SW, Koo H, et al. A complex phenotype of peripheral neuropathy, myopathy, hoarseness and hearing loss is linked to an autosomal dominant mutation in MYH14. *Hum Mutat*. 2011;32:669–77.
12. Tanboon J, Uruha A, Arahata Y, Dittmayer C, Schweizer L, Goebel HH, et al. Inflammatory features in sporadic late-onset nemaline myopathy are independent from monoclonal gammopathy. *Brain Pathol*. 2021;31:e12962, <http://dx.doi.org/10.1111/bpa.12962>.

D.A. García Estévez^{a,b,*}, A. Juanatey-García^{a,b},
B. San Millán Tejado^c y F. Barros Angueira^d

^a Servicio de Neurología, Complejo Hospitalario Universitario de Ourense, Ourense, España

^b Grupo de investigación Neurociencias Clínicas, Instituto de Investigaciones Sanitarias Galicia-Sur, SERGAS-UVIGO, Vigo, España

^c Servicio de Anatomía Patológica – Neuropatología, Hospital Álvaro Cunqueiro de Vigo, Vigo, España

^d Fundación Pública Galega de Medicina Xenómica, Santiago de Compostela, A Coruña, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico:

daniel.apolar.garcia.estevez@sergas.es

(D.A. García Estévez).

<https://doi.org/10.1016/j.nrl.2023.01.001>

0213-4853/ © 2023 Sociedad Española de Neurología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Encefalopatía epiléptica y del desarrollo asociada a mutación del SYNGAP1: descripción de un caso y respuesta al tratamiento con cannabidiol



Epileptic and neurodevelopmental encephalopathy associated to SYNGAP1 mutation: Description of a case and treatment response to cannabidiol

Sr. Editor,

La mutación del gen SYNGAP1 fue descrita por primera vez en 2009 en pacientes con retraso psicomotor no sindrómico y trastornos del espectro autista. Posteriormente, en 2013 se describió como causa de encefalopatía epiléptica y del desarrollo (EED)¹. Este gen está localizado en el cromosoma 6p21.32 y codifica la proteína SYNGAP1 (proteína activadora de la GTPasa sináptica 1), regulando el balance excitador/inhibidor de las neuronas hipocámpales, en relación con receptores NMDA (N-metil-D-aspartato) y AMPA (ácido α -amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolpropiónico). La mayoría de mutaciones son de novo causando una proteína truncada hipofuncionante^{1,2}. Hasta un 98% de los pacientes padecen epilepsia^{1,3}, con un porcentaje de hasta el 50% de farmacoresistencia en algunas series⁴, siendo las crisis más frecuentemente descritas las ausencias atípicas, las mioclonías palpebrales, las crisis mioclónicas-atónicas

con caída, además de las crisis reflejas, en especial con la comida¹.

El cannabidiol es un fármaco aprobado para los síndromes de Lennox-Gastaut (SLG) y de Dravet (SD) en adyuvancia con clobazam, en pacientes mayores de 2 años, en Europa, y para el complejo de esclerosis tuberosa (CET), en EE.UU.⁵. Actúa reduciendo la hiperexcitabilidad neuronal, además de poseer un efecto ansiolítico y regulador del sueño⁶. Algunos estudios han demostrado la mejoría a nivel cognitivo y conductual en modelos animales y estudio en humanos⁷, además de eficacia en otras patologías que asocian crisis epilépticas⁸.

Presentamos el caso de una paciente diagnosticada de encefalopatía por mutación de SYNGAP1 en nuestro centro, siendo tratada con cannabidiol por farmacoresistencia con mejoría clínica importante.

Caso clínico

Paciente mujer de 21 años, sin antecedentes perinatales de interés. Desde los primeros días de vida, comenzó con episodios diarios de desconexión medioambiental, con automatismos orodeglutatorios, episodios compatibles con mioclonías palpebrales, axiales y crisis atónicas acompañándose de retraso psicomotor. Más tarde, aparecieron crisis tónico-clónicas generalizadas (CGTC) y crisis gelásticas. Nunca adquirió lenguaje siendo diagnosticada de trastorno del comportamiento del espectro autista, con episodios de alteración de conducta. Se realizó un cariotipo, una resonancia magnética cerebral, estudios genéticos y metabólicos