

14. Mashiko R, Noguchi S, Uemura K, Takada T, Matsumura A. Lumbar subdural hematoma. Case report. *Neurol Med Chir (Tokyo)*. 2006;46:258–61.

M.L. Peñas<sup>a</sup>, A.L. Guerrero<sup>a,\*</sup>, M. Rodríguez Velasco<sup>b</sup>, S. Herrero<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Servicio de Neurología, Hospital Clínico Universitario, Valladolid, España

<sup>b</sup> Servicio de Radiodiagnóstico, Hospital Clínico Universitario, Valladolid, España

\* Autor para correspondencia.  
Correo electrónico: [gueneuro@gmail.com](mailto:gueneuro@gmail.com)  
(A.L. Guerrero).

doi:10.1016/j.nrl.2010.07.032

## Cavernomatosis múltiple familiar: descripción de una nueva mutación<sup>☆</sup>

### Familial multiple cavernomatosis: description of a new mutation

#### Sr. Editor:

Los angiomas cavernosos suman hasta el 13% de las lesiones cerebrales vasculares y consisten en cavidades capilares anormalmente agrandadas rodeadas por una fina capa de endotelio y sin intervención de parénquima cerebral<sup>1–4</sup>. Con una prevalencia del 0,1 - 0,5%, pueden ser únicos o múltiples y esporádicos o familiares. Los casos familiares (CMF) suponen hasta un 50% y suelen presentarse con múltiples lesiones en un 84% frente al 15-25% de los esporádicos<sup>5,6</sup>.

La CMF es un trastorno genético autosómico-dominante de expresión variable y penetrancia clínica y radiológica incompletas<sup>7</sup>. El estudio genético es positivo en el 70% de casos, hallándose mutaciones (heredadas o *de novo*) que ocasionan pérdidas de función de la proteína codificada en 3 loci distintos: CCM1/KRIT1 (7q11-q22) en el 40% de los casos, CCM2/MGC 4607 o malcavernina (7p13-15) en el 20% y CCM3/PDCD10 (3q25.2-q27) en el 10-20%. Se han identificado más de 90 mutaciones distintas en CCM1, 8 en CCM2 y 7 en CCM3. La sensibilidad del *screening* genético aumenta en los pacientes con más familiares afectados (96%) respecto a los casos esporádicos con lesiones múltiples (57%)<sup>7,8</sup>.

La hipótesis del mecanismo *two-hit* o "en dos pasos" ha cobrado importancia en recientes estudios sobre la patogenia de esta entidad: sería necesaria la pérdida o mutación de los dos alelos del gen para padecer la enfermedad<sup>9–11</sup>.

Las manifestaciones clínicas, de inicio entre 20 y 40 años, comprenden crisis epilépticas, cefalea y déficit neurológico por hemorragia cerebral o compresión. La mayoría de cavernomas se localizan supratentorialmente, aunque pueden encontrarse también en el troncoencéfalo y la médula espinal<sup>12</sup>. La resonancia magnética (RM), y en especial la secuencia ecogradiante, es la prueba más sensible para su detección. La imagen característica es en "palomita de maíz", con núcleo reticulado bien delimitado, señal heterogénea por sangre en distintos estadios y reborde hipointenso de hemosiderina<sup>7</sup>.

Presentamos a 8 pacientes (5 varones y 3 mujeres) pertenecientes a una misma familia con cavernomas cerebrales múltiples en la RM, en los que se realizó estudio genético, siendo positivo en todos ellos para una mutación en el gen CCM1 no descrita previamente en la literatura. Se trata de 4 hermanos afectados de un total de 6, y de 4 hijos de estos. El resto de familiares de primer y segundo grado (fig. 1) permanecían sanos hasta el momento del presente estudio, realizándose en 2 de los casos asintomáticos un estudio genético que resultó ser negativo para la mutación hallada en esta familia, así como una RM cerebral que fue normal.

Su clínica de inicio consistió en crisis comiciales en 5 (3 varones y 2 mujeres), déficit focal neurológico en 2 (varones) consistente en parestesias y monoparesia MII en un caso y ataxia con nistagmus y paresia del VI par izquierdo en otro y cefalea en una (mujer). La RM mostraba cavernomas cerebrales múltiples típicos en hemisferios cerebrales, troncoencéfalo y, en un caso, medular (fig. 2). En RM seriadas se observó aparición de nuevas lesiones y evolución de las anteriores. Cinco pacientes presentaron sangrado agudo en la RM (3 mujeres y 2 varones) en protuberancia derecha, 3 frontales izquierdas y uno en raíz de cola de caballo.

El análisis genómico del ADN leucocitario realizado mediante la técnica de SSCP (*single-strand conformational polymorphism*) /heterodúplex, secuenciación de los fragmentos con movilidad anómala, rastreo mutacional de los exones y fragmentos intrónicos colindantes del 1 al 12 del gen CCM1, que corresponden a los exones 8 al 19<sup>13</sup>, se demostró una misma mutación (c.1585. del C) en el exón 8 de dicho gen, consistente en una delección de la base citosina en la posición 1585 (siendo la referencia de la secuencia del ADN codificante o cADN para esta numeración nucleotídica la NM.194456.1 según la *Human Gene Mutation Database*). Dicha mutación (de tipo *frameshift*) altera la pauta de lectura llevando a un codón de STOP prematuro y, por tanto, a una proteína truncada. Este tipo de mutaciones son las que mayoritariamente se han descrito en este gen.

El gen CCM1, responsable de la mayoría de casos de CMF en familias hispanas, contiene 19 exones que codifican para la proteína Krit 1 (*Krev Intrereaction Trapped 1*), de 736 aminoácidos. Entre los exones 8 y 19 del gen se han descrito la práctica totalidad de mutaciones detectadas en pacientes con CMF<sup>8,13</sup>.

Mostramos una mutación en el gen CCM1 no descrita previamente en otras familias con CMF y que aparece relacionada con la enfermedad, apoyando su carácter etiológico.

La realización del estudio genético y seguimiento radiológico a posibles portadores asintomáticos con familiares

<sup>☆</sup> El presente trabajo fue presentado como póster en la XXVI Reunión de la Sociedad Valenciana de Neurología (El Albir, 2009).

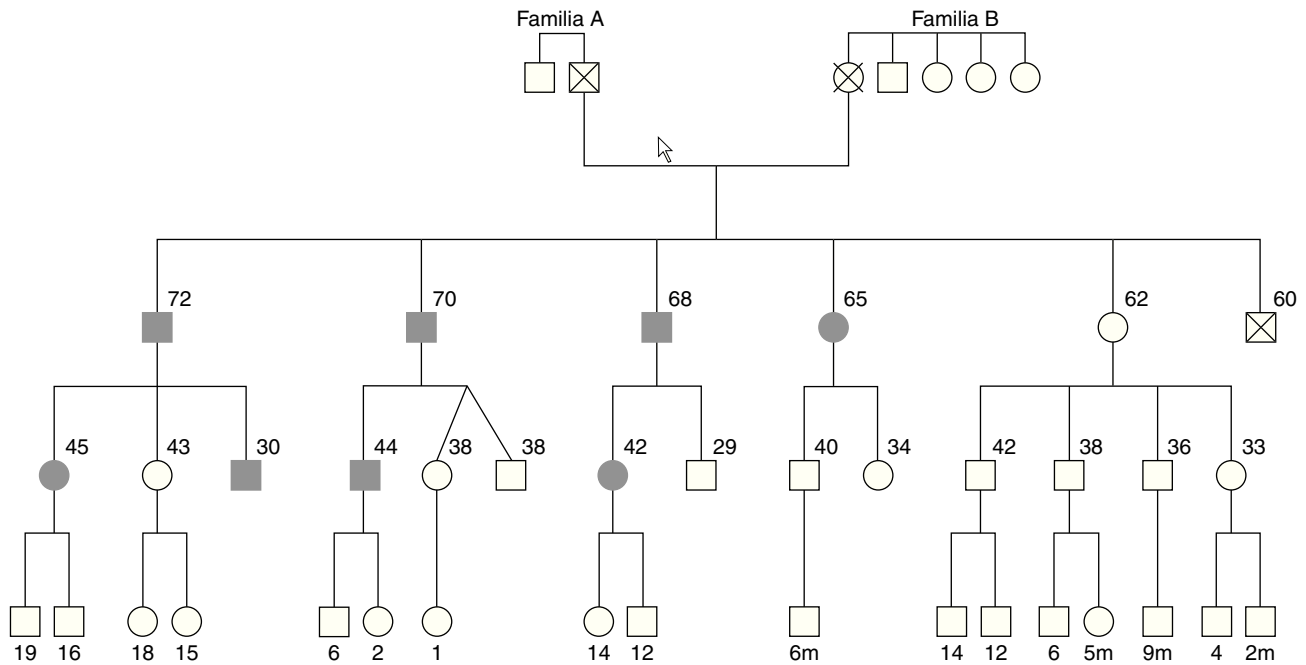


Figura 1 Árbol genealógico de la familia mostrando casos afectados (en negro) y edades.

afectos de CMF o de cavernomatosis múltiple esporádica es esencial para el estudio de nuevas alteraciones genéticas, seguimiento clínico y tratamiento precoz, si procede, de las lesiones.

El reciente descubrimiento de las vías de actuación comunes de los genes CCM y los futuros estudios prospectivos llevados a cabo con estudios genéticos en largas series de pacientes, así como para inactivar dichos genes específicamente en el SNC de embriones de ratones, tienen por objeto dilucidar por completo los mecanismos patogénicos de estas malformaciones y descubrir otras posibles mutaciones en estos tres o en un posible cuarto gen relacionado<sup>14</sup>.

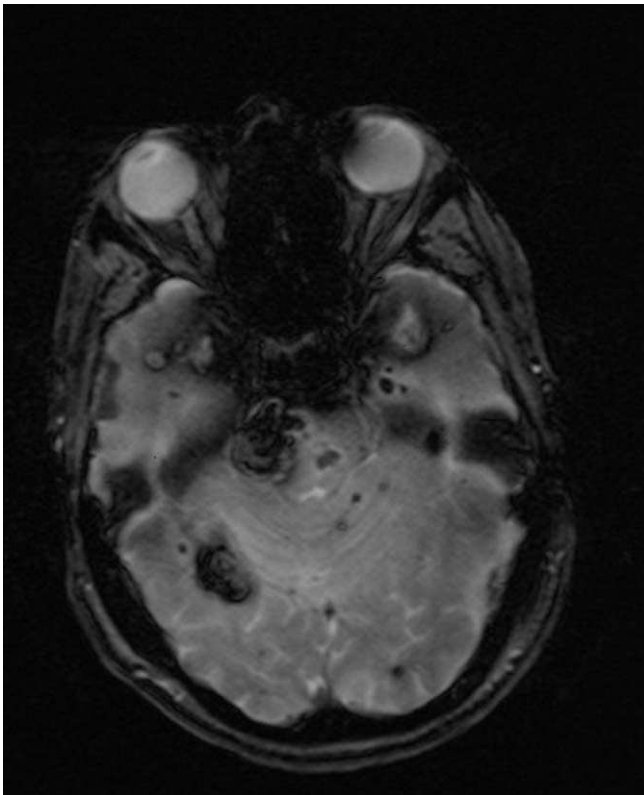


Figura 2 RM cerebral (secuencia ecogradiante) de uno de los familiares afectados mostrando múltiples cavernomas típicos.

### Bibliografía

1. Revencu N, Vikkula M. Cerebral cavernous malformation: new molecular and clinical insights. *J Med Genet.* 2006;43:716–26.
2. Sempere-Pérez A, Campistol J, García-Cazorla A, Guillén-Quesada A, Pérez-Muñoz N. Cavernomatosis múltiple cerebral familiar. *Rev Neurol.* 2007;44:657–60.
3. Wong JH, Awad IA, Jim JH. Ultrastructural pathological features of cerebrovascular malformations: a preliminary report. *Neurosurgery.* 2000;46:1454–9.
4. Clatterbuck RE, Eberhart CG, Crain BJ, Rigamonti B. Ultrastructural and immunocytochemical evidence that an incompetent blood-brain barrier is related to the pathophysiology of cavernous malformations. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2001;71:188–92.
5. Rigamonti D, Hadley MN, Drayer BP, Jonson PC, Hoenig-Rigamonti K, Knight JT. Cerebral cavernous malformations. Incidence and familial occurrence. *N Engl J Med.* 1988;319:343–7.
6. Iza B, Mateo O, Mosqueira B, Ruiz F, Corriño F. Cavernomas cerebrales. Revisión y actualización etiológica, clínica y terapéutica. *Rev Neurol.* 2005;41:725–32.
7. Labauge P, Denier C, Bergametti F, Tournier-Lasserre E. Genetics of cavernous angiomas. *Lancet Neurol.* 2007;6:237–44.
8. Verlaan DJ, Davenport WJ, Stefan H, Sure U, Siegel AM, Rouleau GA. Cerebral cavernous malformations: mutations in Kri1. *Neurology.* 2002;58:853–7.

9. Knudson Jr AG. Mutation and cancer: statistical study of retinoblastoma. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1971;68:820–3.
10. Reich P, Winkler J, Straube A, Steiger HJ, Peraud A. Molecular genetic investigations in the CCM1 gene in sporadic cerebral cavernomas. *Neurology*. 2003;60:1135–8.
11. Marini V, Ferrera L, Pigatto F, Origone P, Garre C, Dorcaratto A. Search for loss of heterozygosity and mutation analysis of KRIT1 gene in CCM patients. *Am J Med Genet A*. 2004;130A:98–101.
12. Waters MF, Shields DC, Martin NA. Novel CCM1 mutation in a patient with paraparesis and thoracic cord cavernous malformation. *Neurology*. 2005;65:966–7.
13. Eerola I, Plate KH, Spiegel R, Boon LM, Mulliken JB, Viskula M. KRIT1 is mutated in hyperkeratotic cutaneous capillary–venous malformation associated with cerebral capillary malformation. *Hum Mol Genet*. 2000;9:1351–5.
14. Pagenstecher A, Stahl S, Sure U, Felbor U. A two-hit mechanism causes cerebral cavernous malformations: complete inactivation of CCM1, CCM2 or CCM3 in affected endothelial cells. *Hum Mol Genet*. 2009;18:911–8.

A. Simón Gozalbo<sup>a,\*</sup>, M. Beneyto<sup>b</sup>, D. Rodríguez-Luna<sup>a</sup>, R.M. Vilar Ventura<sup>a</sup>, A. Belenguer Benavides<sup>a</sup>, D. Geffner Sclarsky<sup>a</sup>

<sup>a</sup> *Servicio Neurología, Hospital General de Castellón, Castellón, España*

<sup>b</sup> *Unidad de Genética, Hospital Universitario La Fe, Valencia, España*

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [asimon@comcas.es](mailto:asimon@comcas.es) (A. Simón Gozalbo).

doi:10.1016/j.nrl.2010.06.006

## Variante facial del síndrome de Guillain-Barré en un paciente, días después de vacunarse de la gripe A

### Facial variant of Guillain-Barré Syndrome in a patient, days after being vaccinated for influenza A

*Sr. Editor:*

La parálisis facial bilateral simultánea es una manifestación neurológica poco frecuente; una de sus causas puede ser el síndrome de Guillain-Barré (SGB)<sup>1</sup>. Aunque el nervio facial se puede afectar con frecuencia en este síndrome, es raro que su única manifestación sea la parálisis facial bilateral. En el SGB existen variantes regionales, como el síndrome de Miller-Fisher, la plexopatía lumbar, la debilidad faringo-cervico-braquial y la diplejía facial<sup>2</sup>.

En 1976 el programa nacional de vacunación de gripe en EE.UU. fue suspendido después de que se describiera un aumento de los casos de SGB. Un estudio epidemiológico posterior mostró un riesgo relativo de 4,0 y 7,6 para los periodos de 6 y 8 semanas posvacunación respectivamente, con un riesgo de menos de un caso por 100.000 vacunaciones<sup>3</sup>. Algunos trabajos posteriores no evidenciaron este aumento de riesgo<sup>4</sup>. Respecto a los datos que se tiene de la vacuna de la gripe H1N1, los efectos adversos reportados en EE.UU. a 30 de diciembre de 2009 eran: 37 SGB (con 99 millones de dosis repartidas, aunque se desconocía el número de las que se administraron)<sup>5</sup>.

Describimos un caso de un paciente que sufrió un SGB en su variante facial días después de haberse vacunado frente a la gripe A.

Varón de 60 años de edad, con antecedentes de hipertensión arterial, cólico renal, infarto agudo de miocardio en el 2005 y colocación de stent cardiaco en 2007. Consultó en diciembre de 2009 por dolor lumbar moderado. El dolor fue aumentando en intensidad y se irradiaba en cinturón. Cinco días después apreció dificultad para hablar, comer y mover los labios. Estos síntomas fueron empeorando a lo

largo de 3 días. En la exploración neurológica se objetivó parálisis facial bilateral periférica moderada. La exploración del resto de pares craneales fue normal. En las extremidades superiores e inferiores el balance muscular y la sensibilidad fueron normales; los reflejos osteotendinosos estaban abolidos. La marcha era normal.

Se le realizaron: TAC y RMN craneal, Rx de tórax, RMN de columna lumbar y ECG y todas ellas fueron normales. En la analítica general destacaban: GGT 105 U/l, 14.400 leucocitos; con VSG y PCR normales. Las serologías para micoplasma, VIH, lúes, Epstein Barr, CMV, *Borrelia* y *Brucella* fueron negativas. Se le realizó una punción lumbar; en el análisis cito-bioquímico se objetivó un aumento de proteínas (137 mg/dl), con 4 células; el cultivo bacteriano y la PCR (herpes simple, herpes zoster, enterovirus, CMV) en el LCR fueron negativos. También se llevó a cabo un estudio neurofisiológico en el que las alteraciones fueron muy escasas (respuestas en el reflejo de parpadeo, con estimulación de ambos nervios supraorbitarios, desincronizadas y de baja amplitud, siendo las respuestas directas normales de ambos nervios faciales).

Reinterrogando al paciente comentó que se había vacunado frente al virus de la gripe A dos semanas antes del inicio de los síntomas; tras la vacuna presentó un síndrome gripal intenso durante 3 días (la lumbalgia y la debilidad facial comenzaron 14 y 18 días después respectivamente). Comenzó a mejorar una semana después de alcanzar el déficit máximo, sin tratamiento. En un mes se encontraba asintomático y la exploración neurológica era rigurosamente normal.

La diplejía facial representa el 0,3-2% de las parálisis faciales y se define como aquella que afecta a los dos lados de la cara en un plazo de tiempo no superior a las 4 semanas. Las etiologías más frecuentes de esta afectación bilateral son: parálisis bilateral idiopática de Bell (23%), SGB (10%), neuropatías craneales múltiples, esclerosis múltiple, enfermedad de Parkinson, tumores menígeos y de tronco (21%), infecciones (*Borrelia*, sífilis, HIV, virus herpes, mononucleosis, etc.), congénitas (síndrome de Moebius, miopatías), porfiria, sarcoidosis, amiloidosis, leucemias, linfomas, diabetes, ingesta de etilenglicol y alcoholismo<sup>1,6</sup>.