

actual, en asociación a la presencia de una mutación en el gen NRXN1, hace pensar que el paciente presenta la misma enfermedad, dando soporte a la noción de que mutaciones en el gen NRXN1 son causales de un fenotipo consistente en autismo y déficit cognitivo similar al síndrome de Pitt-Hopkins.

Bibliografía

1. Ushkaryov YA, Petrenko AG, Geppert M, Südhof TC. Neurexins: Synaptic cell surface proteins related to the alpha-latrotoxin receptor and laminin. *Science*. 1992;257:50–6.
2. Südhof TC. Neuroligins and neurexins link synaptic function to cognitive disease. *Nature*. 2008;455:903–11.
3. Baudouin S, Scheiffele P. Snapshot: Neuroligin-neurexin complexes. *Cell*. 2010;141:908.
4. Rowen L, Young J, Birditt B, Kaur A, Madan A, Philipps DL, et al. Analysis of the human neurexin genes: Alternative splicing and the generation of protein diversity. *Genomics*. 2002;79:587–97.
5. Harrison V, Connell L, Hayesmoore J, McParland J, Pike MG, Blair E. Compound heterozygous deletion of NRXN1 causing severe developmental delay with early onset epilepsy in two sisters. *Am J Med Genet A*. 2011;155A:2826–31.
6. Zweier C, de Jong EK, Zweier M, Orrico A, Ousager LB, Collins AL, et al. CNTNAP2 and NRXN1 are mutated in autosomal-recessive Pitt-Hopkins-like mental retardation and determine the level of a common synaptic protein in *Drosophila*. *Am J Hum Genet*. 2009;85:655–66.
7. Autism Genome Project Consortium. Mapping autism risk loci using genetic linkage and chromosomal rearrangements. *Nat Genet*. 2007;39:319–28.

F. Ruiz-Botero^{a,*}, E. Gómez-Pineda^a y H. Pachajoa^{a,b}

^a Centro de Investigación en Anomalías Congénitas y Enfermedades Raras, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Icesi, Cali, Colombia

^b Fundación Clínica Valle del Lili, Cali, Colombia

* Autor para correspondencia.

Correos electrónicos: feliperuib@hotmail.com, fruiz@icesi.edu.co (F. Ruiz-Botero).

<https://doi.org/10.1016/j.nrl.2017.01.018>
0213-4853/

© 2017 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/>).

Ictus isquémico como evento predecesor de brote de púrpura trombótica trombocitopénica[☆]



Ischaemic stroke as the predecessor event of an episode of thrombotic thrombocytopenic purpura

Sr. Editor:

La púrpura trombótica trombocitopénica (PTT) es una enfermedad hematológica poco frecuente que se caracteriza por trombocitopenia y anemia hemolítica. Las complicaciones neurológicas son relativamente frecuentes durante el desarrollo de la enfermedad y se presentan cuando las manifestaciones hematológicas clínicas y analíticas ya están presentes¹. Presentamos el caso clínico de una paciente afecta de PTT en la que las complicaciones neurológicas (ictus isquémicos de repetición) precedieron a la presentación de un nuevo brote de actividad de la PTT.

Se trata de una mujer de 36 años con antecedente de PTT diagnosticada en 1998 por cuadro de hematomas múltiples en el contexto de anemia hemolítica microangiopática y trombocitopenia. A raíz de un cuadro de disartria y debilidad de extremidades derechas de inicio agudo ingresó en neurología con la sospecha de ictus isquémico agudo. La neuroimagen evidenció una zona de hipoperfusión focal

parietal izquierda con falta de repleción en segmento M2 distal de la arteria cerebral media izquierda (ACMI). La RM de control mostró múltiples lesiones isquémicas agudas puntiformes a nivel tèmoro-parietal izquierdo (fig. 1). En el estudio etiológico la analítica sanguínea no mostró alteraciones (tabla 1), no se objetivaron trastornos paroxísticos del ritmo cardíaco (Holter y telemetría normales) y un ecocardiograma transesofágico descartó la presencia de fuentes cardioembólicas. Se orientó como ictus isquémico de causa indeterminada y se recomendó al alta tratamiento antiagregante (AAS). Quince días tras el primer ingreso presentó cuadro de disestesias en cara y mano derecha. En este caso la neuroimagen (TC y RM) no mostró alteraciones agudas. El estudio analítico únicamente evidenció la presencia de esquistocitos aislados (que en bajo número pueden ser normales en individuos sanos sin indicar enfermedad), sin otros hallazgos patológicos (tabla 1). Siete días tras el segundo evento inició un cuadro de astenia con aparición de hematomas en extremidades inferiores. Un nuevo estudio analítico objetivó la aparición de trombocitopenia y anemia hemolítica. En este momento la actividad de la metaloproteasa de la matriz (MMP) ADAMTS-13 era del 0% (actividad normal entre el 6-100%) y el título de anticuerpos IgG anti-ADAMTS-13 de 80 UI/ml (tabla 1). Con el diagnóstico de brote de PTT se inició tratamiento con recambio plasmático, corticoterapia y rituximab, con mejoría progresiva tanto clínica como analítica.

La PTT es una enfermedad hematológica poco frecuente en la que las manifestaciones neurológicas ocurren durante el desarrollo de la enfermedad (incluyendo ictus y accidentes isquémicos transitorios)¹. Presentamos un caso en el que los eventos isquémicos cerebrales precedieron a los cambios hematológicos típicos de la PTT activa, situación altamente infrecuente^{2–6}. Las complicaciones trombóticas

[☆] El trabajo ha sido enviado como póster a la LXVIII Reunión Anual de la Sociedad Española de Neurología y al V Concurso del Ictus de la Sociedad Española de Neurología.

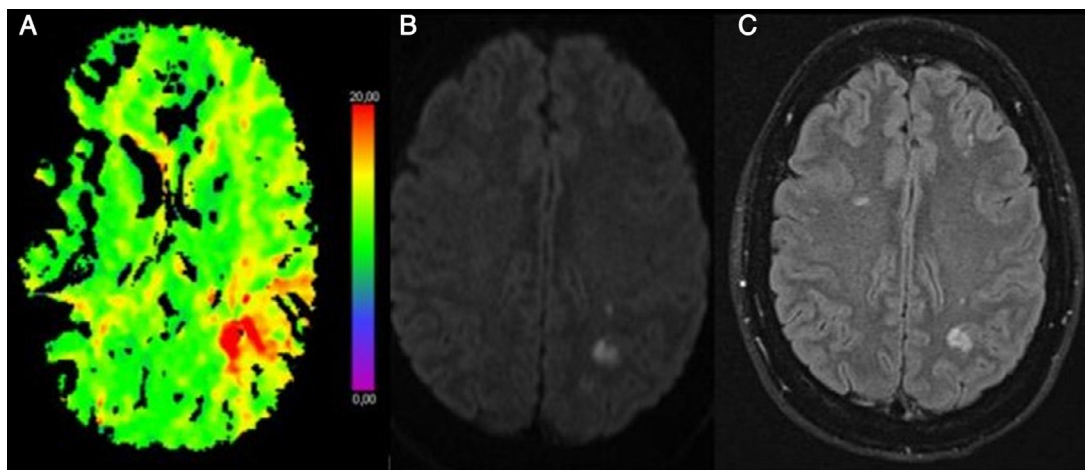


Figura A) TC, secuencia de perfusión. Tiempo al pico: retraso en territorio posterior de la arteria cerebral media izquierda. B) RM, secuencia de difusión. Restricción a nivel córtico-subcortical parietal izquierdo. C) RM, secuencia FLAIR. Lesión córtico-subcortical parietal izquierda (evidenciada en secuencias de difusión), junto con lesiones frontales bilaterales de mayor evolución temporal.

Tabla 1 Resultados analíticos en los diferentes ingresos hospitalarios y tras el tratamiento inmunosupresor

	Rango de normalidad	Primer ingreso	Segundo ingreso	Tercer ingreso	Tras tratamiento inmunosupresor
Hematocrito (%)	36-51	37	36	18	31
VCM (fl)	80-100	90,1	88,9	83,3	95,7
Plaquetas (/10 ⁹ l)	130-400	213	164	17	618
Bilirrubina indirecta (mg/dl)	< 0,6	0,4	0,4	1,2	0,2
LDH (U/l)	250-450	412	374	888	441
Frotis de sangre periférica	Sin alteraciones	Sin alteraciones	Muy aislados esquistocitos	12 a 15 esquistocitos por campo	5 a 6 esquistocitos por campo
Actividad ADAMTS-13 (%)	6-100	No determinado	No determinado	0	0
IgG anti-ADAMTS-13 (UI/ml)	Negativos	No determinado	No determinado	Positivos (80)	Negativos

de la PTT se producen por un fenómeno inmunomediado que conlleva la inactivación de la metaloproteasa ADAMTS-13, enzima encargada de la degradación de los multímeros del factor Von Willebrand (FvW) de gran peso molecular. La acumulación de tales multímeros predispone a la agregación plaquetaria produciendo trombosis a nivel microvascular^{7,8}. Igualmente, no es descartable que el evento isquémico cerebral inicial fuera el desencadenante del brote de PTT ya que se han descrito alteraciones de la coagulación inducidas por ictus isquémicos similares a los cambios descritos en pacientes sin antecedente de PTT (reducción de la actividad del ADMATS-13 en la fase aguda)⁹. Con relación al manejo anti-trombótico de estas complicaciones es importante destacar que el clopidogrel puede actuar como un hapteno para la IgG anti-ADAMTS-13 en pacientes con mecanismo autoinmunitario de base, por lo que su uso para la prevención de nuevos eventos isquémicos en pacientes con antecedentes de PTT debería estar estrictamente justificado¹⁰.

En conclusión, se debe contemplar la PTT como causa inhabitual de ictus en mujeres jóvenes o de mediana edad, incluso en ausencia de los cambios hematológicos y analíti-

cos típicos de la enfermedad. Igualmente, en el seguimiento de pacientes ya diagnosticados de PTT, la aparición de focalidad neurológica sin evidencia de alteraciones analíticas en el momento del diagnóstico debe motivar la monitorización periódica de los niveles plaquetarios y eritrocitarios. Finalmente, la determinación de la actividad de ADAMTS-13 y de los anticuerpos anti-ADAMTS-13 podría ser de utilidad en el diagnóstico precoz.

Bibliografía

- Downes KA, Yomtovian R, Tsai HM, Silver B, Rutherford C, Sarode R. Relapsed thrombotic thrombocytopenic purpura presenting as an acute cerebrovascular accident. *J Clin Apher.* 2004;19:86–9.
- Idowu M, Reddy P. Atypical thrombotic thrombocytopenic purpura in a middle-aged woman who presented with a recurrent stroke. *Am J Hematol.* 2013;88:237–9.
- O'Brien TE, Crum ED. Atypical presentations of thrombotic thrombocytopenic purpura. *Int J Hematol.* 2002;76:471–3.

4. Sevy A, Doche E, Squarcioni C, Poullin P, Serratrice J, Nicoli F, et al. Stroke in a young patient treated by alteplase heralding an acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. *J Clin Apher*. 2011;26:152–5.
5. Tsai HM, Shulman K. Rituximab induces remission of cerebral ischemia caused by thrombotic thrombocytopenic purpura. *Eur J Haematol*. 2003;70:183–5.
6. Rojas JC, Banerjee C, Siddiqui F, Nourbakhsh B, Powell CM. Pearls and oysters: Acute ischemic stroke caused by atypical thrombotic thrombocytopenic purpura. *Neurology*. 2013;80:235–8.
7. Peyvandi F, Ferrari S, Lavoretano S, Canciani MT, Mannucci PM. Von Willebrand factor cleaving protease (ADAMTS-13) and ADAMTS-13 neutralizing autoantibodies in 100 patients with thrombotic thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol*. 2004;127:433–9.
8. Amann K. ADAMTS13-more than just TMA and TTP. *Nephrol Dial Transplant*. 2011;26:1761–4.
9. McCabe DJ, Murphy SJ, Starke R, Harrison P, Brown MM, Sidhu PS, et al. Relationship between ADAMTS13 activity, von Willebrand factor antigen levels and platelet function in the early and late phases after TIA or ischaemic stroke. *J Neurol Sci*. 2015;348:35–40.
10. Khodor S, Castro M, McNamara C, Chaulagain CP. Clopidogrel-induced refractory thrombotic thrombocytopenic purpura successfully treated with rituximab. *Hematol Oncol Stem Cell Ther*. 2016;9:76–9.

M. Vicente-Pascual^a, C. Zamora-Martinez^b y S. Amaro-Delgado^{a,*}

^a Servicio de Neurología, Hospital Clínic de Barcelona, Barcelona, España

^b Servicio de Medicina Interna, Hospital Clínic de Barcelona, Barcelona, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: samaro@clinic.cat (S. Amaro-Delgado).

<https://doi.org/10.1016/j.nrl.2017.01.017>
0213-4853/

© 2017 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/>).

Adaptación cultural al español del cuestionario sobre las dificultades para trabajar con esclerosis múltiple. Versión corta de 23 ítems (MSWDQ-23)



Spanish cultural adaptation of the short version of the Multiple Sclerosis Work Difficulties Questionnaire (MSWDQ-23)

Sr. Editor:

Los estudios que analizan el impacto de la esclerosis múltiple (EM) en la vida laboral de los pacientes son numerosos¹. Sin embargo, la mayoría lo hacen desde un punto de vista meramente económico, calculando el número de días de baja o ausencias al año debidos a la enfermedad, calculando los costes indirectos derivados de los problemas laborales o bien analizando la relación entre el nivel de discapacidad mediante la escala EDSS y el coste total de la EM^{1,2}. En cambio son pocos los estudios que examinan las dificultades concretas en el lugar de trabajo provocadas por la enfermedad, con las que tienen que convivir los pacientes y cómo estas son percibidas³. Además se suelen utilizar medidas no específicas para los problemas del lugar de trabajo o herramientas no validadas o que evalúan un grupo limitado de dificultades^{1,3}.

El cuestionario *Multiple Sclerosis Work Difficulties Questionnaire* (MSWDQ) es un instrumento auto-administrado para la evaluación del impacto de la EM en la vida laboral de los pacientes con buenas propiedades de medición en su versión inicial de 50 ítems y en una versión reducida desarrollada recientemente (MSWDQ-23)^{4,5}. Ambos fueron desarrollados en inglés por el equipo de neuropsicología de la Universidad de New South Wales, Australia. El cuestionario MSWDQ-23 consta de 23 ítems con 5 opciones de respuesta (de 0 = nunca a 10 = casi siempre), referidos a la frecuencia con la que se ha experimentado una dificultad en el trabajo actual o más reciente, durante las últimas 4 semanas. Los ítems se agrupan en 3 dimensiones: barreras físicas, psicológicas/cognitivas y externas. La puntuación total y para cada dimensión va de 0 a 100, a mayor puntuación, mayores dificultades. La percepción por parte de los pacientes de problemas cognitivos en su actividad laboral usando el MSWDQ fue predictiva de desempleo y de una reducción de horas de trabajo a partir del diagnóstico de EM⁶.

Aquí describimos el proceso seguido para la adaptación cultural del cuestionario MSWDQ-23 en la población española. La adaptación siguió las recomendaciones de la guía de la Sociedad Internacional de Farmacoeconomía e Investigación de Resultados (ISPOR)⁷: 1) preparación, 2) traducción, 3) reconciliación, 4) y 5) retro-traducción y su revisión, 6) armonización, 7) y 8) test de comprensión y su revisión y 9) corrección de pruebas (fig. 1).

Se llevaron a cabo 2 traducciones literales e independientes por 2 traductores nativos españoles con las que el responsable del proyecto (RP) realizó la reconciliación con la ayuda de los traductores. En las instrucciones y opciones de respuesta se realizaron cambios respecto a la versión en inglés: el término clave del cuestionario «*workplace*» (literalmente «*lugar de trabajo*») se tradujo como «*su trabajo*» para que la oración resultara más fluida para el lector. Por otra parte, pese a que en español no es usual incluir la expresión «*por favor*» en las instrucciones se mantuvo pero sin repetirlo en la siguiente oración. Finalmente se añadió la expresión «*en su caso*» para que la última parte del párrafo fuera más natural que la traducción literal de la expresión «*to describing you*» («*que le describa a usted*»). La segunda opción de respuesta «*rarely*» (literalmente «*raramente*») se tradujo como «*pocas veces*», más utilizada en los cuestionarios. En los ítems se realizaron pequeños cambios para adaptar los enunciados a la forma de expresión propia

El cuestionario MSWDQ-23 consta de 23 ítems con 5 opciones de respuesta (de 0 = nunca a 10 = casi siempre), referidos a la frecuencia con la que se ha experimentado una dificultad en el trabajo actual o más reciente, durante las últimas 4 semanas. Los ítems se agrupan en 3 dimensiones: barreras físicas, psicológicas/cognitivas y externas. La puntuación total y para cada dimensión va de 0 a 100, a mayor puntuación, mayores dificultades. La percepción por parte de los pacientes de problemas cognitivos en su actividad laboral usando el MSWDQ fue predictiva de desempleo y de una reducción de horas de trabajo a partir del diagnóstico de EM⁶.