

5. Scacheri PC, Gillanders EM, Subramony SH, Vedanarayanan V, Crowe CA, Thakore N, et al. Novel mutations in collagen VI genes: Expansion of the Bethlem myopathy phenotype. *Neurology*. 2002;58:593–602.
6. Panadés-de Oliveira L, Rodríguez-López C, Cantero Montenegro D, Marcos Toledano MDM, Fernández-Marmiesse A, Esteban Pérez J, et al. Bethlem myopathy: A series of 16 patients and description of seven new associated mutations. *J Neurol*. 2019;266:934–41.
7. Kim SY, Kim WJ, Kim H, Choi SA, Lee JS, Cho A, et al. Collagen VI-related myopathy: Expanding the clinical and genetic spectrum. *Muscle Nerve*. 2018;58:381–8.
8. Foley AR, Quijano-Roy S, Collins J, Straub V, McCallum M, Decoinck N, et al. Natural history of pulmonary function in collagen VI-related myopathies. *Brain*. 2013;136:3625–33.
9. Morrow JM, Pitceathly RD, Quinlivan RM, Yousry TA. Muscle MRI in Bethlem myopathy. *BMJ Case Rep*. 2013;2013, bcr2013008596.
10. Gualandi F, Urciuolo A, Martoni E, Sabatelli P, Squarzone S, Bovolenta M, et al. Autosomal recessive Bethlem myopathy. *Neurology*. 2009;73:1883–91.
11. Suárez B, Lozano-Arango A, Araneda D, Cortés F, Hervias C, Calcagno G, et al. Collagen VI related myopathies. When to suspect, how to identify. The contribution of muscle magnetic resonance. *Rev Chil Pediatr*. 2018;89:399–408.
12. Merlini L, Martoni E, Grumati P, Sabatelli P, Squarzone S, Urciuolo A, et al. Autosomal recessive myosclerosis myopathy is a collagen VI disorder. *Neurology*. 2008;71:1245–53.
13. Foley AR, Hu Y, Zou Y, Columbus A, Shoffner J, Dunn DM, et al. Autosomal recessive inheritance of classic Bethlem myopathy. *Neuromuscul Disord*. 2009;19:813–7.
14. Briñas L, Richard P, Quijano-Roy S, Gartioux C, Ledeuil C, Lacène E, et al. Early onset collagen VI myopathies: Genetic and clinical correlations. *Ann Neurol*. 2010;68:511–20.

Á. Martínez-Martín^{a,*}, I. Díaz-Maroto Cicuéndez^a,
J. Simón Sánchez^b
y J. García-García^a

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

^b Departamento Clínico - Área de Neurología, Health in Code S.L., A Coruña, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: alvaro.martnzm@gmail.com
(Á. Martínez-Martín).

<https://doi.org/10.1016/j.nrl.2020.05.001>

Déficit de 25-OH-D₃ y esclerosis múltiple: una simple asociación epidemiológica o una verdadera relación de causalidad



25(OH)D₃ deficit and multiple sclerosis: A simple epidemiological association or a true causal relationship

Sr. Editor:

El déficit de vitamina D es una verdadera pandemia. Los estudios epidemiológicos señalan como esta hipovitaminosis es más frecuente por encima del paralelo 40° de latitud¹. La vitamina D en el ser humano se sintetiza fundamentalmente en la dermis por medio de la acción de la radiación ultravioleta B, que cataliza la fotoconversión del 7-dehidrocolesterol en coleciferol, y tras una hidroxilación hepática se transforma en 25-hidroxi-vitamina D₃ (25-OH-D₃) o calcidiol, que representa la forma más cuantiosa de vitamina D₃ en el organismo, pero sin actividad biológica. Posteriormente a nivel renal tiene lugar una segunda hidroxilación por la 1- α -hidroxilasa, formando el metabolito activo que es la 1,25-dihidroxi-vitamina D₃ (1,25(OH)₂D₃) o calcitriol. Este metabolito realiza sus funciones biológicas a través de la unión a receptores de la vitamina D (VDR). Los VDR localizados a nivel nuclear dan lugar a las denominadas acciones genómicas que conducen a la síntesis de proteínas y en otras localizaciones a las acciones no genómicas (rápidas) como son la inducción de segundos mensajeros o la apertura de canales iónicos^{2,3}.

Son varios los estudios epidemiológicos que han identificado una asociación entre los niveles bajos de 25-OH-D₃ y la

esclerosis múltiple (EM)^{3,4}. También se ha comunicado que el déficit de 25-OH-D₃ se relaciona con la actividad radiológica en resonancia magnética (RM) medida por la presencia de nuevas lesiones en secuencias T2 o de lesiones que realzan con contraste⁵. Finalmente, otros estudios señalan un efecto beneficioso de la suplementación con vitamina D sobre estos parámetros de actividad en RM⁶. La plausibilidad biológica de esta asociación podría recaer en los efectos antiinflamatorios e inmunomoduladores de la vitamina D promoviendo un ambiente telogénico^{3,7}.

Un estudio epidemiológico reciente sobre la prevalencia de la EM en la ciudad de Ourense (latitud 42° 34' N) ha registrado la cifra más alta de las comunicadas hasta la actualidad en la Península Ibérica con 184 casos/100.000 habitantes, cifra que se aproxima a los registros obtenidos en latitudes más septentrionales de influencia anglosajona. Un mecanismo favorecedor para el desarrollo de EM sería la presencia de hipovitaminosis D que está presente en más del 95% de la población con EM⁸. Para nuestra población general el nivel de deficiencia de 25(OH)D₃ se establece en 14 ng/mL y para la insuficiencia se sitúa entre 15 y 29 ng/mL. Los niveles plasmáticos de referencia de nuestro laboratorio para el metabolito activo o calcitriol se sitúan entre 20 y 55 pg/mL.

Se decidió conocer la situación de la 1,25(OH)₂D₃ en nuestra población de pacientes con EM realizando una determinación de los niveles en una muestra aleatorizada de 44 pacientes. La mediana de los niveles plasmáticos de calcidiol fue 15 ng/mL (8-36) y la del calcitriol de 46,5 pg/mL (22-83) pg/mL. Los valores iguales o inferiores a 20 ng/mL de 25(OH)D₃ estuvieron presentes en 32/44 pacientes (72,7%), y sólo un paciente estaba por encima del valor óptimo de 30 ng/mL (2,3%). Sin embargo, todos los pacientes tenían valores 1,25(OH)₂D₃ por encima del límite inferior de la normalidad, e incluso 17/44 pacientes (38,6%) tenían valores

por encima del límite superior. La conclusión que podríamos extraer de estos datos, con base en la bien conocida fisiología de la vitamina D, es que los niveles de $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ han incrementado a expensas de un hiperparatiroidismo secundario provocado por el descenso en los depósitos de $25(\text{OH})\text{D}_3$ en el organismo, y en consecuencia este déficit no tendría una repercusión clínica ni fisiológica, ya que no se alteraría la vía final en la que ejerce su acción el calcitriol.

Una pregunta que conceptualmente surge es, ¿realmente los estudios epidemiológicos que valoran exclusivamente los depósitos en el organismo de la vitamina D están apoyando una relación causal como factor predisponente para el desarrollo de la EM? En concreto, para la relación entre la vitamina D y la regulación del sistema inmune, todos los estudios *in vitro* implican las acciones de la $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ ⁷ y los estudios con suplementos de $25(\text{OH})\text{D}_3$ no fueron capaces de demostrar fehacientemente una modificación de dicha regulación⁹ ni de demostrar una reducción en la tasa de brotes^{6,10}.

En conclusión, en nuestro nivel de conocimiento actual sobre la fisiología de la vitamina D, es recomendable suplementar el déficit vitamínico para conseguir unos niveles de $25(\text{OH})\text{D}_3$ superiores a 30 ng/mL con el objetivo de frenar los efectos adversos que sobre el metabolismo óseo puede ejercer el hiperparatiroidismo secundario (osteomalacia). Sin embargo, son necesarios ensayos clínicos bien diseñados para justificar el tratamiento crónico con megadosis de vitamina D con base en un efecto modificador del curso evolutivo de la EM.

Financiación

El autor declara no haber recibido ningún tipo de financiación.

Conflicto de intereses

El autor declara no tener ningún conflicto de interés.

Bibliografía

1. Cashman KD, Dowling KG, Skrabáková Z, Gonzalez-Gross M, Val-tueña J, De Henauw S, et al. Deficiency in Europe: pandemic? *Am J Clin Nutr.* 2016;103:1033–44.
2. Lips P. Vitamin D physiology. *Prog Biophys Mol Biol.* 2006;92:4–8.
3. Pierrot-Deseilligny C, Souberbielle J-C, Vitamin D. and multiple sclerosis: An update. *Mult Scler Relat Disord.* 2017;14:35–45.
4. Munger KL, Levin LI, Hollis BW, Howard NS, Ascherio A. Serum $25\text{-hydroxyvitamin D}$ levels and risk of multiple sclerosis. *JAMA.* 2006;296:2832–8.
5. Fitzgerald KC, Munger KL, Köchert K, Arnason BGW, Comi G, Cook S, et al. Association of vitamin D levels with multiple sclerosis activity and progression in patients receiving interferon-beta 1b. *JAMA Neurol.* 2015;72:1458–65.
6. Hupperts R, Smolders J, Vieth R, Holmoy T, Marhardt K, Sch-luemp M, et al. Randomized trial of daily high-dose vitamin D3 in patients with RRMS receiving subcutaneous interferon $\beta\text{-1a}$. *Neurology.* 2019;93:e1906, <http://dx.doi.org/10.1212/WNL.0000000000008445>.
7. Hewison M. Vitamin D and the immune system: New perspectives on an old theme. *Rheum Dis Clin N Am.* 2012;38:125–39.
8. García-Estévez DA, Fraga-González C, Ramos-Pacho ME, Prieto-González JM. Epidemiology of multiple sclerosis in Ourense Northwest Spain. ECTRIMS Congress, Stockholm Sweden. 2019:775.
9. Muris A-H, Smolders J, Rolf L, Thewissen M, Hupperts R, Damoiseaux J. Immune regulatory effects of high doses of vitamin D3 supplementation in a randomized controlled trial in relapsing remitting multiple sclerosis patients receiving INF β ; the SOLARIUM study. *J Neuroimmunol.* 2016;300:47–56.
10. Stein MS, Liu Y, Gray OM, Baker JE, Kolbe SC, Ditchfield MR, et al. A randomized trial of high-dose vitamin D2 in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Neurology.* 2011;77:8–1611.

D.A. García Estévez

Servicio de Neurología. Complejo Hospitalario Universitario de Ourense, Galicia, España

Correo electrónico:

daniel.apolinar.garcia.estevez@sergas.es

<https://doi.org/10.1016/j.nrl.2020.04.017>

Síndrome del medio y medio como presentación de esclerosis múltiple

Half and half syndrome as a presentation of multiple sclerosis

Sr. Editor:

El síndrome del medio y medio es una alteración oculomotora infrecuente, caracterizada por oftalmoplejía internuclear (OIN) unilateral y paresia del sexto nervio craneal ipsilateral (VI NC). Su nombre describe la afectación de la «mitad» de la mirada contralateral (secundaria a la



oftalmoplejía internuclear que limita la aducción del ojo ipsilateral) y la afectación de la «mitad» de la mirada ipsilateral (secundaria a una lesión fascicular del nervio abducens que respeta el núcleo del mismo, permitiendo así la aducción del ojo contralateral)¹. Se trata de una variante de OIN «plus» muy infrecuente, lo que puede dificultar el diagnóstico diferencial con otros trastornos oculomotores de presentación aguda o subaguda.

Se presenta el caso de un varón de 47 años, sin antecedentes médicos, que presentó alteración sensitiva de instauración progresiva, faciobraquial derecha y diplopía horizontal instaurada 6 días antes de su valoración. En la exploración neurológica se objetivó diplopía horizontal en la levoversión con imagen falsa dependiente del ojo izquierdo (OI) compatible con paresia de sexto nervio craneal izquierdo; limitación de la aducción del OI a