

El único paciente descrito hasta ahora con PRES asociado a pembrolizumab había estado los meses anteriores con ipilimumab, con el que hay varios casos reportados⁵. En nuestro caso, si bien hay reportes previos de PRES con platinos y pemetrexed, estos suelen tener un menor desfase con la última administración del fármaco⁶. La vinculación con los ICIs en monoterapia y tras una sola dosis está más documentada, viéndose generalmente en las semanas posteriores al tratamiento⁷, aunque sin poder descartar en nuestra paciente la implicación de los quimioterápicos como posible efecto acumulativo.

Por el fallecimiento no fue posible realizar una neuroimagen de control para observar el margen de resolución. No obstante, dada su asociación con el esquema terapéutico combinado con pembrolizumab, iniciado tres semanas antes, el caso se ha notificado a farmacovigilancia.

Con esta nota queremos poner en evidencia otros efectos neurológicos adversos menos frecuentes asociados a la inmunoterapia, que pueden ser más habituales si se usan de forma concomitante a otros quimioterápicos. Dado su uso cada vez más extendido en diferentes tipos de cáncer, es fundamental su conocimiento, tanto por oncólogos, como por los propios neurólogos.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés.

Bibliografía

1. Fischer M, Schmutzhard E. Posterior reversible encephalopathy syndrome. *J Neurol*. 2017;264:1608–16.

2. Feng S, Coward J, McCaffrey E, Couchner J, Kalokerinos P, O'Byrne K. Pembrolizumab-Induced Encephalopathy: A Review of Neurological Toxicities with Immune Checkpoint Inhibitors. *J Thorac Oncol*. 2017;12:1626–35.
3. Suay G, Bataller L. Complicaciones neurológicas de los inhibidores de punto de control inmunológico. *Rev Neurol*. 2019;68:301–11.
4. Montalvo Moraleda T, Horga A, Galán Dávila L, Guerrero Sola A, Silva Hernández L. Nivolumab: «Tormenta inmune» en paciente con miastenia gravis previa. *Neurología*. 2020. S0213-4853(19):30150-1.
5. LaPorte J, Solh M, Ouanounou S. Posterior reversible encephalopathy syndrome following pembrolizumab therapy for relapsed Hodgkin's lymphoma. *J Oncol Pharm Pract*. 2017;23:71–4.
6. Smets GJ, Loyson T, Van Paesschen W, Demael P, Nackaerts K. Posterior reversible encephalopathy syndrome possibly induced by pemetrexed maintenance therapy for lung cancer: a case report and literature review. *Acta Clin Belg*. 2018;73:382–8.
7. Kim D. Posterior reversible encephalopathy syndrome induced by nivolumab immunotherapy for non-small-cell lung cancer. *Clin Case Rep*. 2019;7:935–8.

Á. Lambea-Gil*, A. Sancho-Saldaña, R. Caldú-Agud y S. García-Rubio

Servicio de Neurología. Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: alvarolambea@gmail.com

(Á. Lambea-Gil).

<https://doi.org/10.1016/j.nrl.2020.08.009>
0213-4853/

© 2020 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/>).

Asociación de deficiencia cerebral de folato y paraplejía espástica hereditaria



Association of cerebral folate deficiency and hereditary spastic paraplegia

Sr. Editor:

La deficiencia cerebral de folato (DCF) es un síndrome neurológico asociado con una baja concentración de 5-metiltetrahidrofolato (5MTHF) en el líquido cefalorraquídeo (LCR) en presencia de folato periférico normal¹. El síndrome clínico se puede encontrar desde el período prenatal hasta la edad adulta, con una amplia gama de fenotipos². La generación de autoanticuerpos contra el receptor de folato³, las variantes patógenas en el gen receptor de folato 1 (*FOLR1*) y la disfunción mitocondrial han sido reportados como causas de DCF^{2,4}. Sin embargo, es probable que otras causas estén involucradas, ya que la DCF fue reportada en una variedad de desórdenes neurológicos y psiquiátricos^{5,6}.

Presentamos el caso de un paciente con DCF que luego fue diagnosticado de paraplejía espástica hereditaria.

Un hombre de 26 años desarrolló, a la edad de 10 años, un cuadro clínico progresivo de trastorno cognitivo-conductual, dificultades para caminar y un temblor generalizado con inicio en el miembro superior izquierdo.

Cuando se le observó por primera vez, a la edad de 16 años, presentó una implicación neurológica multifocal con regresión cognitiva, movimientos oculares intrusivos, un trastorno del movimiento (distonía multifocal, temblor generalizado y bradiquinesia), un síndrome piramidal y ataxia de la marcha con pie cavo.

La evaluación neuropsicológica reveló una disfunción frontoestriatal y el electroencefalograma tenía una actividad basal lenta (6 Hz). La resonancia magnética (RM) del cerebro mostró una hiperintensidad de la materia blanca periventricular y una atrofia global con una atrofia desproporcionada del cuerpo calloso (fig. 1).

El paciente fue tratado con levodopa, con una notable respuesta del síndrome extrapiramidal.

Posteriormente, se identificó una DCF (folato del LCR < 20 nmol/L; rango normal 50-78 nmol/L), con niveles normales de neurotransmisores, pterinas y aminoácidos. El folato

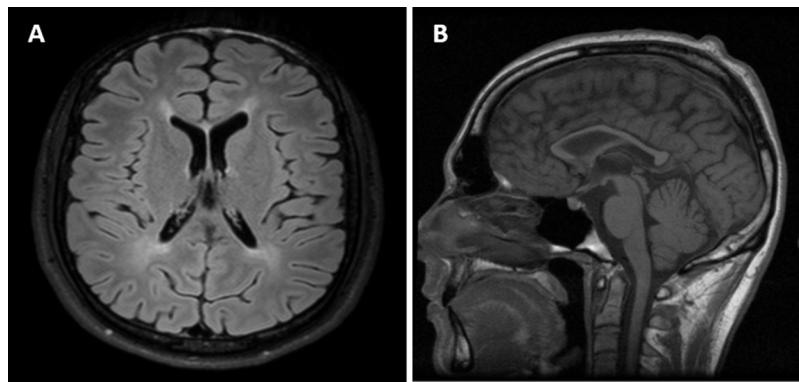


Figura 1 Resonancia magnética que muestra la hiperintensidad de la materia blanca periventricular en axial T2-FLAIR (A) y la atrofia global con atrofia desproporcionada del cuerpo calloso en sagital T1 (B).

sérico estaba normal. Se excluyeron las variantes en los genes *FOLR1* y *POLG*, y en el ADN mitocondrial. El análisis de los anticuerpos contra el receptor de folato en suero mostró un título aumentado de los anticuerpos bloqueadores (4,77 pmol folato bloqueado/ml de suero).

La suplementación con ácido fólico (30 mg/día) se inició, con la normalización de los niveles en el LCR y la mejora significativa de la disfunción cognitiva, las anomalías extrapiramidales, oculomotoras y electroencefalográficas, sin mejorar los signos piramidales.

A los 18 años, era evidente una paraparesia espástica. Hoy en día, no puede estar de pie o caminar sin ayuda. Otros signos neurológicos, como el parkinsonismo y la disfunción cognitiva, a pesar de la reducción progresiva de la levodopa y de los agentes anticolinérgicos, prácticamente desaparecieron. La RM de cerebro y de la médula espinal excluyó nuevas lesiones estructurales y el 5MTHF en el LCR se mantuvo normal. El paciente también realizó 3 estudios electrofisiológicos, a los 19 y 24 años, que excluyeron polineuropatía o miopatía.

Recientemente, la secuenciación del exoma clínico identificó 2 variantes en el gen *ZFYVE26*, c.1675T>C (p.(Cys559Arg)) y c.3394C>T (p.(Gln1132*)), y una variante en el gen *BSCL2*, c.1220C>T (p.(Pro407Leu)). La variante c.3394C>T (p.(Gln1132*)) en el gen *ZFYVE26* nunca había sido reportada y resulta en una proteína truncada, siendo clasificada como patógena. La otra variante también es nueva, pero de importancia clínica desconocida, como es el caso de la variante identificada en el gen *BSCL2*. El estudio de los padres asintomáticos mostró que las 2 variantes de *ZFYVE26* están en alelos diferentes; la variante del gen *BSCL2* también se encontró en el padre sano del paciente. Después de este hallazgo, el paciente siguió recibiendo suplementos de ácido fólico.

Se especula que los diferentes fenotipos de la DCF están determinados por la edad en la que la transferencia de folato del sistema nervioso central se ve afectada.² La distonía localizada que luego se generaliza, con bradiquinesia y síndrome piramidal, se ha descrito en la DCF que se presenta desde la adolescencia hasta la edad adulta.² Otras características incluyen disfunción cognitiva y ataxia de la marcha.²

Esta descripción parece ser consistente con el cuadro clínico de nuestro paciente.

La detección de títulos aumentados de anticuerpos antifolato refuerza la asociación entre la DCF y su trastorno. Cabe señalar que se ha detectado la presencia de anticuerpos bloqueadores en varias afecciones, como el autismo, la esquizofrenia, el síndrome de Rett y la enfermedad de Alpers^{6,7}.

La progresión del síndrome piramidal justificó la solicitud de un exoma clínico que permitió la identificación de variantes en el *ZFYVE26* y *BSCL2*, asociadas con la paraplejía espástica autosómica recesiva tipo 15 (SPG15) y la paraplejía espástica autosómica dominante tipo 17 (SPG17), respectivamente. El fenotipo clínico de este paciente evoca características de la SPG15: deterioro cognitivo y manifestaciones conductuales, pies cavos, ataxia, hiperintensidades de materia blanca cerebral en la RM, cuerpo calloso delgado y edad de inicio entre 5 y 19 años⁸. Aunque la variante *BSCL2* estaba presente en el padre asintomático del paciente y este gen se asocia con variabilidad fenotípica y penetrancia incompleta⁹, el cuadro clínico no está muy en consonancia con la SPG17 y la variante tiene un significado incierto.

Al igual que otras enfermedades, la DCF podría estar asociada con la SPG15 y es probablemente responsable de parte de la condición de este paciente, considerando la respuesta positiva a la suplementación de ácido fólico, especialmente en las características extrapiramidales. Hasta donde sabemos, esta asociación no ha sido descrita hasta ahora, a nivel clínico o molecular. Nos preguntamos si algunos rasgos vinculados a la SPG15 en informes anteriores, a saber, el parkinsonismo¹⁰, podrían estar conectados con la DCF. Este caso nos lleva a considerar una posible conexión entre estas 2 entidades y la necesidad de ponderar la investigación de la DCF en este tipo de enfermedades.

Financiación

Los autores declaran no haber recibido financiación para la realización de este trabajo.

Agradecimientos

Agradecemos al paciente y su familia.

Agradecemos también la colaboración de Laura Vilarinho y Vasco Sá Pinto en la investigación del paciente.

Bibliografía

- Hyland K, Shoffner J, Heales SJ. Cerebral folate deficiency. *J Inher Metab Dis*. 2010;33:563–70, <http://dx.doi.org/10.1007/s10545-010-9159-6>.
- Ramaekers V, Sequeira JM, Quadros EV. Clinical recognition and aspects of the cerebral folate deficiency syndromes. *Clin Chem Lab Med*. 2013;51:497–511, <http://dx.doi.org/10.1515/ccml-2012-0543>.
- Ramaekers VT, Rothenberg SP, Sequeira JM, Opladen T, Blau N, Quadros EV, et al. Autoantibodies to folate receptors in the cerebral folate deficiency syndrome. *N Engl J Med*. 2005;352:1985–91.
- Serrano M, Pérez-Dueñas B, Montoya J, Ormazabal A, Artuch R. Genetic causes of cerebral folate deficiency: Clinical, biochemical and therapeutic aspects. *Drug Discov Today*. 2012;17(23-24):1299–306, <http://dx.doi.org/10.1016/j.drudis.2012.07.008>.
- Pérez-Dueñas B, Ormazabal A, Toma C, Torrico B, Cormand B, Serrano M, et al. Cerebral folate deficiency syndromes in childhood: clinical, analytical, and etiologic aspects. *Arch Neurol*. 2011;68:615–21, <http://dx.doi.org/10.1001/archneurol.2011.80>.
- Molero-Luis M, Serrano M, O'Callaghan MM, Sierra C, Pérez-Dueñas B, García-Cazorla A, et al. Clinical, etiological and therapeutic aspects of cerebral folate deficiency. *Expert Rev Neurother*. 2015;15:793–802, <http://dx.doi.org/10.1586/14737175.2015.1055322>.
- Hasselmann O, Blau N, Ramaekers VT, Quadros EV, Sequeira JM, Weissert M. Cerebral folate deficiency and CNS inflammatory markers in Alpers disease. *Mol Genet Metab*. 2010;99:58–61, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ymgme.2009.08.005>.
- Online Mendelian Inheritance in Man, OMIM®. Johns Hopkins University, Baltimore, MD. MIM Number: # 270700: 09/28/2011 [consultado 29 Mayo 2020]. Disponible en: <https://omim.org/entry/270700?search=spg15&highlight=spg15>.
- Online Mendelian Inheritance in Man, OMIM®. Johns Hopkins University, Baltimore, MD. MIM Number: # 270685: 02/26/2018 [consultado 29 Mayo 2020]. Disponible en: <https://omim.org/entry/270685?search=270685&highlight=270685>.
- Schicks J, Synofzik M, Pétursson H, Huttenlocher J, Reimold M, Schöls L, et al. Atypical juvenile parkinsonism in a consanguineous SPG15 family. *Mov Disord*. 2011;26:564–6, <http://dx.doi.org/10.1002/mds.23472>.

S. Duarte^{a,*}, R. Cruz Martins^b, M. Rodrigues^c,
E. Lourenço^c, I. Moreira^a, I. Alonso^{d,e}
y M. Magalhães^a

^a Servicio de Neurología, Hospital de Santo António, Centro Hospitalar Universitário do Porto, Porto, Portugal

^b Servicio de Neurorradiología, Hospital de Santo António, Centro Hospitalar Universitário do Porto, Porto, Portugal

^c Servicio de Neurología, Hospital de Braga, Braga, Portugal

^d UnIGene and CGPP, Instituto de Biologia Molecular e Celular, Universidade do Porto, Porto, Portugal

^e Instituto de Investigação e Inovação em Saúde (i3S), Universidade do Porto, Porto, Portugal

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico:

sararibeiro.neurologia@chporto.min-saude.pt (S. Duarte).

<https://doi.org/10.1016/j.nrl.2020.08.015>
0213-4853/

© 2020 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/>).

Síndrome de seno cavernoso secundario a aspergilosis invasiva con afectación carotídea en paciente VIH



Cavernous sinus syndrome secondary to invasive aspergilosis with carotid involvement in a HIV patient

Sr. Editor:

El síndrome del seno cavernoso (SSC) queda definido por la afectación de 2 o más de los III, IV, V o VI nervios craneales, secundario a una lesión ocupante de espacio en el seno cavernoso o a un proceso inflamatorio¹. La presentación clínica habitual consiste en dolor periorbitario, ptosis, cefalea, diplopía, oftalmoplejía y alteraciones visuales²⁻⁴. Sus causas más habituales son tumores (adenocarcinoma nasofaríngeo, meningioma, linfoma y metástasis), enfermedad vascular (aneurismas, fístulas y trombosis) y enfermedad inflamatoria

(síndrome de Tolosa-Hunt, enfermedad por IgG4, sarcoidosis, vasculitis). Aunque menos frecuente, en poblaciones de riesgo destacan las enfermedades infecciosas (tuberculosis, tromboflebitis por *Haemophilus influenzae*, neurosífilis o mucormicosis en diabéticos). De un modo excepcional, el SSC puede asociarse a aspergilosis invasiva, como el caso que se presenta.

Varón de 49 años, con antecedentes de enfermedad pulmonar obstructiva crónica y VIH estadio C3 (140 cél./mm³ CD4), de diagnóstico tardío 3 meses antes del ingreso. Seguía tratamiento regular con bicitgravir, emtricitabina y tenofovir alafenamida. Refería cefalea frontoparietal derecha de 6 meses de evolución, habiendo visitado el servicio de urgencias en varias ocasiones, realizándose tomografía computarizada (TC), craneal sin alteraciones. Progresivamente, asoció diplopía y fotofobia. La exploración neurológica objetivó ptosis derecha fluctuante, pupila derecha midriática hiporreactiva y diplopía en todas las direcciones de la mirada con limitación de la infraleveversión, leve y supravversión del ojo derecho. No se observaron signos meníngeos ni fiebre. La resonancia magnética (RM) cerebral reveló una masa en el seno cavernoso derecho con realce de contraste, extensión