

disgenesia cerebelar y ante la sospecha de citopatías y/o alteraciones en el gen *PACS1*.

## Financiación

No hay financiación.

## Conflicto de intereses

No hay conflicto de intereses en relación con este trabajo.

## Agradecimientos

Damos las gracias a la familia por su colaboración para que esta publicación sea posible.

## Bibliografía

- Olson HE, Jean-Marçais VN, Yang E, Heron D, Tatton-Brown K, Van der Zwaag PA, et al. A recurrent de novo PACS2 heterozygous missense variant causes neonatal-onset developmental epileptic encephalopathy, facial dysmorphism, and cerebellar dysgenesis. *Am J Hum Genet.* 2018;102:995–1007, <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2018.03.005> [published correction in *Am J Hum Genet.* 2018;103:631].
- Dentici ML, Barresi S, Niceta M, Cioffi VA., Trivisano M, Bartuli A, et al. Expanding the clinical spectrum associated with PACS2 mutations. *Clin Genet.* 2019;95:525–31, <https://doi.org/10.1111/cge.13516>.
- Terrone G, Marchese F, Vari MS, Severino M, Madia F, Amadori E, et al. A further contribution to the delineation of epileptic

phenotype in PACS2-related syndrome. *Seizure.* 2020;79:53–5, <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2020.05.001>.

- Schuurs-Hoeijmakers JH, Oh EC, Vissers LE, Swinkels MEM, Glissen C, Willemsen MA, et al. Recurrent de novo mutations in PACS1 cause defective cranial-neural-crest migration and define a recognizable intellectual-disability syndrome. *Am J Hum Genet.* 2012;91:1122–7, <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2012.10.013>.
- Simmen T, Asian JE, Blagoveshchenskaya AD, Thomas L, Wan L, Xiang Y, et al. PACS-2 controls endoplasmic reticulum-mitochondria communication and Bid-mediated apoptosis. *EMBO J.* 2005;24:717–29, <https://doi.org/10.1038/sj.emboj.7600559> [published correction in *EMBO J.* 2005;24:1301].
- Liu Y, Zhu X. Endoplasmic reticulum-mitochondria tethering in neurodegenerative diseases. *Transl Neurodegener.* 2017;6:21, <https://doi.org/10.1186/s40035-017-0092-6>.

M.J. Sánchez-Soler<sup>a,\*</sup>, A. T. Serrano-Antón<sup>a</sup>,  
V. López-González<sup>a,b</sup>  
y E. Guillén-Navarro<sup>a,b</sup>

<sup>a</sup> *Genética Médica, Servicio de Pediatría, Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca. IMB-Arrixaca, Murcia, España*

<sup>b</sup> *CIBERER. Instituto de Salud Carlos III, Madrid. España*

\* Autor para correspondencia.

*Correo electrónico: mj.sanchezsoler@gmail.com*  
(M.J. Sánchez-Soler).

<https://doi.org/10.1016/j.nrl.2020.11.009>  
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/>).



## Meningoencefalitis por *Cryptococcus neoformans* y virus varicela-zoster en paciente con lupus eritematoso sistémico

### Meningoencephalitis caused by *Cryptococcus neoformans* and varicella zoster in a patient with systemic lupus erythematosus

Sr. Editor

Los procesos infecciosos son una de las causas más frecuentes de morbilidad en pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES). Esto es debido tanto a la disfunción inmunológica que existe por la propia enfermedad como al tratamiento inmunosupresor<sup>1</sup>. La mayoría de estas infecciones son de origen bacteriano<sup>2</sup>, no obstante, no son infrecuentes las infecciones de origen viral por parvovirus o virus de la familia herpes, incluido varicela zoster (VZV)<sup>3</sup>,

y a su vez han sido descritas series de casos de infecciones sistémicas por hongos como *Cryptococcus neoformans*<sup>4</sup>.

La mayoría de las meningoencefalitis por *Cryptococcus neoformans* ocurren en pacientes con síndrome de inmunodeficiencia adquirida con CD4 inferiores a 100 por  $\mu\text{L}$ <sup>5</sup>, pero también ocurre en pacientes seronegativos, sobre todo en aquellos inmunocomprometidos por otras causas, incluido pacientes con LES<sup>6,7</sup>. Los casos de afectación del sistema nervioso central por VZV en forma de meningoencefalitis en pacientes con LES son escasos en la literatura<sup>8</sup>.

Nuestro objetivo es describir el primer caso en la literatura de coinfección por *Cryptococcus neoformans* y VZV en el sistema nervioso central en una paciente con LES en tratamiento con micofenolato de mofetilo (MMF) y corticoesteroides.

Se trata de una mujer de 18 años que padece LES con afectación hematológica (anemia hemolítica autoinmune, en tratamiento con prednisona desde el año previo en dosis descendente) y pulmonar (bronquiectasias e infecciones de repetición tratadas con antibioterapia y azitromicina profiláctica cíclica), así como anticuerpos antiosfolípidos positivos, en tratamiento con prednisona 5 mg/24 horas, MMF 1 g/12 horas e hidroxicloroquina.

La paciente comienza con un cuadro de cefalea intensa persistente y vómitos tras haber padecido en las semanas previas un cuadro compatible con infección respiratoria tratada con antibioterapia. Aparece una lesión eczematosa en el pabellón auditivo sin vesículas. Días más tarde comienza con alteración del comportamiento e irritabilidad, así como disminución del nivel de conciencia y finalmente episodio compatible con crisis epiléptica. Durante todo el proceso la paciente se encontró afebril.

Se realiza TAC craneal urgente donde se objetiva discreta hipodensidad cortical occipital izquierda. Posteriormente se le practica una punción lumbar de donde se obtuvo líquido cefalorraquídeo (LCR) claro, que mostró pleocitosis discreta de predominio mononuclear (100 células) e hiperproteínoorraquia. La presión de salida no fue medida en aquel momento.

Ante la posibilidad de una encefalitis autoinmune dentro del diagnóstico diferencial se administró megadosis de metilprednisolona. A su vez se cubrió a la paciente con aciclovir y antibioterapia (al no poder descartar meningoencefalitis decapitada por tratamiento antibiótico reciente) y se suspendió MMF ante la posibilidad de síndrome de encefalopatía posterior reversible.

Se solicitó estudio microbiológico en el LCR, incluyendo tinción de Gram y tinta china, cultivos bacterianos y fúngicos y panel de PCR (FilmArray®). Esta última técnica detectó presencia *Cryptococcus* y VVZ, y la tinta china mostraba presencia de hongos. Finalmente, el cultivo fue también positivo para *Cryptococcus neoformans*. Se inició tratamiento con anfotericina B y flutocitosina, suspendiéndose la antibioterapia y los corticoides a dosis altas, pero manteniéndose el aciclovir.

Se realizó RM cerebral donde se confirmó que la hipodensidad objetivada en la TAC craneal se trataba de edema vasogénico, que en el contexto clínico era compatible con un proceso inflamatorio tipo encefalitis. Además, mostraba un realce leptomeníngeo difuso en relación con meningitis y 2 espacios de Virchow-Robin dilatados con mínimo realce de contraste (fig. 1). Los espacios de Virchow-Robin dilatados en los ganglios de la base es una de las características de

la criptococosis cerebral, pudiendo coalescer y formar los denominados pseudoquistes gelatinosos.

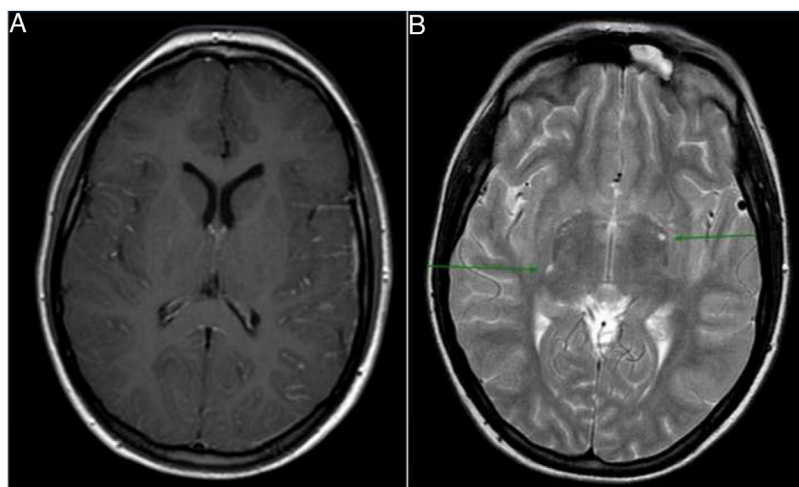
La paciente en horas posteriores desarrolló vesículas en el eccema que había presentado previamente en el pabellón auditivo. Persistía bajo nivel de conciencia y cefalea intensa, asociados a limitación bilateral para la abducción de la mirada. Debido a esta sintomatología, y siendo característico de la meningitis por *Cryptococcus*, se sospecha hipertensión intracraneal. Se realiza nueva determinación de presión del LCR obteniéndose una presión de salida 60 cm H<sub>2</sub>O. Al no existir lesión ocupante de espacio intracraneal se realiza colocación de drenaje lumbar externo con mejoría significativa tras la colocación del mismo. A las 2 semanas se suspende aciclovir, a las 3 semanas se suspenden anfotericina B y flucitosina, iniciándose fluconazol oral y a las 4 semanas se retira el drenaje lumbar externo. La paciente evoluciona favorablemente, quedando asintomática.

## Discusión

Se trata del primer caso descrito en la literatura de coinfección por VVZ y *Cryptococcus neoformans* en el sistema nervioso central. Existe en la literatura la descripción de aparición de meningitis criptocócica<sup>9</sup> tras zoster cutáneo, y viceversa<sup>10</sup>, en pacientes VIH y sin presencia de VVZ en el LCR.

Diversos factores han podido contribuir a la coinfección, entre los que están el tratamiento inmunosupresor con corticoides y MMF, así como la presencia de una enfermedad autoinmune como el LES.

Este caso pone de manifiesto la importancia de tener en cuenta que pueden existir patógenos atípicos, incluso de manera simultánea, como causantes de encefalitis en pacientes con enfermedades autoinmunes, sobre todo en aquellos en tratamiento inmunosupresor. Por ello recomendamos un estudio microbiológico amplio que además de bacteriología incluya el estudio de hongos y virus.



**Figura 1** A) Corte axial T1 con contraste que objetiva realce leptomeníngeo. B) Corte axial T2 espacios Virchow-Robin dilatados (flechas).

## Financiación

Beca para facultativos investigadores de la Fundación Española de Reumatología.

## Bibliografía

1. Iliopoulos AG, Tsokos GC. Immunopathogenesis and spectrum of infections in systemic lupus erythematosus. *Semin Arthritis Rheum.* 1996;25:318–36.
2. Cuchacovich R, Gedalia A. Pathophysiology and clinical spectrum of infections in systemic lupus erythematosus. *Rheum Dis Clin North Am.* 2009;35:75–93.
3. Ramos-Casals M, Cuadrado MJ, Alba P, Sanna G, Brito-Zeron P, Bertolaccini L, et al. Acute viral infections in patients with systemic lupus erythematosus: Description of 23 cases and review of the literature. *Medicine (Baltimore).* 2008;87:311–8.
4. Wang LR, Barber CE, Johnson AS, Barnabe C. Invasive fungal disease in systemic lupus erythematosus: A systematic review of disease characteristics, risk factors, and prognosis. *Semin Arthritis Rheum.* 2014;44:325–30.
5. Cox GM, Perfect JR. Epidemiology, clinical manifestations, and diagnosis of *Cryptococcus neoformans* meningoencephalitis in HIV-infected patients - UpToDate. 2019. Disponible em: <https://www.uptodate.com/contents/epidemiology-clinical-manifestations-and-diagnosis-of-cryptococcus-neoformans-meningoencephalitis-in-hiv-infected-patients>.
6. Pappas PG, Perfect JR, Cloud GA, Larsen RA, Pankey GA, Lancaster DJ, et al. Cryptococcosis in human immunodeficiency virus-negative patients in the era of effective azole therapy. *Clin Infect Dis.* 2001;33:690–9.
7. Kiertiburanakul S, Wirojtanugoon S, Prachartam R, Sungkanuparph S. Cryptococcosis in human immunodeficiency virus-negative patients. *Int J Infect Dis.* 2006;10:72–8.
8. O'Donnell PP, Pula TP, Sellman M, Camenga DL. Recurrent herpes zoster encephalitis. A complication of systemic lupus erythematosus. *Arch Neurol.* 1981;38:49–51.
9. Fonseca EM, Nuno FJ, Garcia-Alcalde ML, Menendez MJ. [Infection due to herpes zoster and cryptococcus after initiating high-activity antiretroviral treatment]. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2003;21:217–8.
10. Mishra AK, Kuriakose CK, George AA, CV K, John AO. Herpes zoster and cryptococcal meningitis co-infection in HIV positive patients: A case series. *Int JContemp Microbiology.* 2016;2:78–81.

P. Cabezudo-García<sup>a,\*</sup>, M.V. Castro-Sánchez<sup>a</sup>,  
N. Mena-Vázquez<sup>b</sup>  
y A. Fernández-Nebro<sup>b</sup>

<sup>a</sup> Instituto de Investigación Biomédica de Málaga (IBIMA), Servicio de Neurología, UGC de Neurociencias, Hospital Regional Universitario de Málaga, Málaga, España

<sup>b</sup> Unidad de Gestión Clínica de Reumatología, Instituto de investigación Biomédica de Málaga (IBIMA), Hospital Regional Universitario de Málaga, Universidad de Málaga, Málaga, España

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [pablocabezudo@gmail.com](mailto:pablocabezudo@gmail.com)  
(P. Cabezudo-García).

<https://doi.org/10.1016/j.nrl.2020.11.010>  
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/>).

## Una nueva variante en el gen de la titina en un paciente con miopatía distal de miembros inferiores y miocardiopatía dilatada



### A novel TTN variant in a patient with distal myopathy of lower limbs and dilated cardiomyopathy

Sr. Editor:

La titina (TTN) es una proteína sarcomérica que se puede encontrar en los músculos cardíaco y esquelético. Está codificada por un único gen, ubicado en el brazo largo del cromosoma 2<sup>1</sup>. Las mutaciones del gen TTN se han asociado con diversas miocardiopatías y trastornos del músculo esquelético<sup>2</sup>. Un amplio espectro de enfermedades del músculo esquelético se han relacionado con mutaciones de este gen (distrofia muscular tibial de inicio tardío, titinopatía distal recesiva de inicio temprano, distrofia muscular de cinturas autosómica recesiva tipo 2J, entre otros)<sup>2</sup>. Entre ellas destaca la distrofia del músculo tibial

(DMT), también conocida como miopatía distal de Udd (inicio tardío, tipo IIa). Se caracteriza por un inicio tardío (entre 35-55 años), evolución lenta y generalmente limitada a los músculos del compartimento anterior distal de las extremidades inferiores<sup>3</sup>. Los valores de creatinina quinasa sérica son normales o ligeramente elevados y los datos del electromiograma (EMG) son de miopatía<sup>3,4</sup>. En la biopsia muscular los hallazgos incluyen variabilidad del tamaño de las fibras, núcleos centrales, necrosis, presencia de tejido fibroadiposo y vacuolas con borde<sup>5</sup>. La resonancia magnética (RM) muscular pone de manifiesto el reemplazo graso de manera selectiva en los músculos de los compartimentos anteriores de los miembros inferiores.

Presentamos el caso de un varón de 37 años con clínica de debilidad de miembros inferiores (MMII) y atrofia muscular dependiente de la musculatura peroneal, tibial y extensora de los dedos del pie. Entre sus antecedentes personales no había historial de diabetes mellitus, enfermedades oncológicas o trastornos del tejido conectivo. Simultáneamente se detecta comorbilidad cardíaca y es diagnosticado de miocardiopatía dilatada (MCD) de causa no isquémica. En la historia familiar disponible, no hay datos de consanguinidad y destaca la presencia de enfermedad muscular no filiada en un tío materno con debilidad y atrofia muscular en MMII.