

13. Pareja JA, Pareja J, Yangüela J. Nummular headache, trochleitis, supraorbital neuralgia, and other epicranial headaches and neuralgias: the epicranias. *J Headache Pain*. 2003;4:125–31.
14. Mulero P, Guerrero AL, Pedraza M, Herrero-Velázquez S, de la Cruz C, Ruiz M, et al. Non-traumatic supraorbital neuralgia. A clinical study of 13 cases. *Cephalalgia*. 2012;32:1150–3.
15. Caminero AB, Mateos V. Aproximación clínica a las neuralgias craneales. *Rev Neurol*. 2009;48:365–73.

L. López Mesonero^a, M.I. Pedraza Hueso^b,
S. Herrero Velázquez^b y A.L. Guerrero Peral^{b,*}

^a Servicio de Neurología, Hospital Clínico Universitario, Salamanca, España

^b Servicio de Neurología, Hospital Clínico Universitario, Valladolid, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: gueneurol@gmail.com
(A.L. Guerrero Peral).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.nrl.2013.01.003>

Amiloidosis leptomenígea debida a la mutación A25T TTR. A propósito de un caso[☆]

Leptomeningeal amyloidosis due to A25T TTR mutation: a case report

Sr. Editor:

La amiloidosis leptomenígea es una forma rara de amiloidosis causada por un reducido espectro de mutaciones del gen de la transtirretina (TTR), incluyendo la que afecta al codón 25, suponiendo la sustitución de alanina por treonina. Describimos una paciente de con esta variante A25T TTR. Solo existe un caso publicado en la literatura^{1,2}.

Mujer de 53 años de edad, con clínica progresiva de vértigo, paraparesia y ataxia de la marcha de 4 años de evolución. El mes previo presentó sordera neurosensorial de inicio brusco. La exploración neurológica reveló normalidad de las funciones superiores e hipoacusia derecha. Los reflejos osteotendinosos eran vivos de forma generalizada, con reflejo cutáneo-plantar extensor bilateral. Moderada paresia de la pierna derecha e hipoestesia táctil e hipopalestesia en ambas extremidades inferiores, así como marcha atáxica. El estudio de líquido cefalorraquídeo (LCR) mostró hiperproteinorraquia (177 mg/dl) y xantocromía. El estudio electromiográfico descartó la presencia de signos de neuropatía periférica. La resonancia magnética craneal y medular reveló siderosis superficial en la cisura de Silvio izquierda y signos de sangrado crónico en el LCR (fig. 1). En ambos estudios, las meninges se encontraban engrosadas y captaban gadolinio (véase la figura 1). En la biopsia meníngea se encontró depósito abundante intersticial y perivascular de amiloide positivo para TTR (véase la figura 1). El estudio genético confirmó la mutación A25T TTR. La paciente es madre de 2 hijos sanos que no han querido realizarse el estudio genético. La madre de la paciente falle-

ció a los 60 años de una enfermedad similar que no fue diagnosticada. No se realizaron estudios para descartar el diagnóstico de amiloidosis.

La amiloidosis leptomenígea asociada a mutaciones de la TTR es una forma rara pero fatal de amiloidosis. La mutación A25T TTR hallada en nuestra paciente ha sido previamente publicada en un paciente japonés que también desarrolló siderosis superficial y falleció a consecuencia de múltiples sangrados intracraneales. La autopsia confirmó el depósito selectivo de amiloide en las leptomeninges^{1,2}.

Nuestra paciente presentaba signos clínicos y hallazgos radiológicos compatibles con siderosis superficial. La siderosis superficial del sistema nervioso central se produce por el depósito de hemosiderina en las leptomeninges y en la superficie del cerebro. Este depósito es el resultado del sangrado continuo o recurrente al espacio subaracnoideo debido a múltiples causas³. Esta presentación fue descrita en el caso de mutación A25T TTR previamente publicado, así como en otros casos de amiloidosis familiar con depósito predominantemente en las meninges^{4,5}. En conjunto, estos datos enfatizan la necesidad de considerar la amiloidosis leptomenígea como una causa infrecuente de siderosis superficial.

Actualmente, no se dispone de ningún tratamiento específico para la amiloidosis leptomenígea. El trasplante hepático, de elección para prevenir la progresión de la neuropatía asociada a la mayoría de las mutaciones de la TTR, no es efectiva en estos casos puesto que las células de los plexos coroideos son las principales productoras de la TTR en el cerebro⁶. El tafamidis es un inhibidor que se une de forma selectiva a la TTR en el plasma y estabiliza la estructura tetramérica del amiloide previniendo su depósito^{7,8}. Desafortunadamente, no existen datos que sugieran que el tafamidis atraviese la barrera hematoencefálica, por lo que no se considera de utilidad para frenar el curso de la enfermedad en casos de amiloidosis leptomenígea (comunicación personal Dr. Said). La administración intraventricular de un oligonucleótido antisentido específico TTR en el cerebro de ratones transgénicos portadores del gen TTR humano mutado provoca una reducción dependiente de la dosis de la expresión de TTR en el plexo coroideo y supone una estrategia terapéutica atractiva en estos pacientes⁶.

[☆] Este trabajo ha sido aceptado como póster en la LXIV Reunión Anual de la SEN.

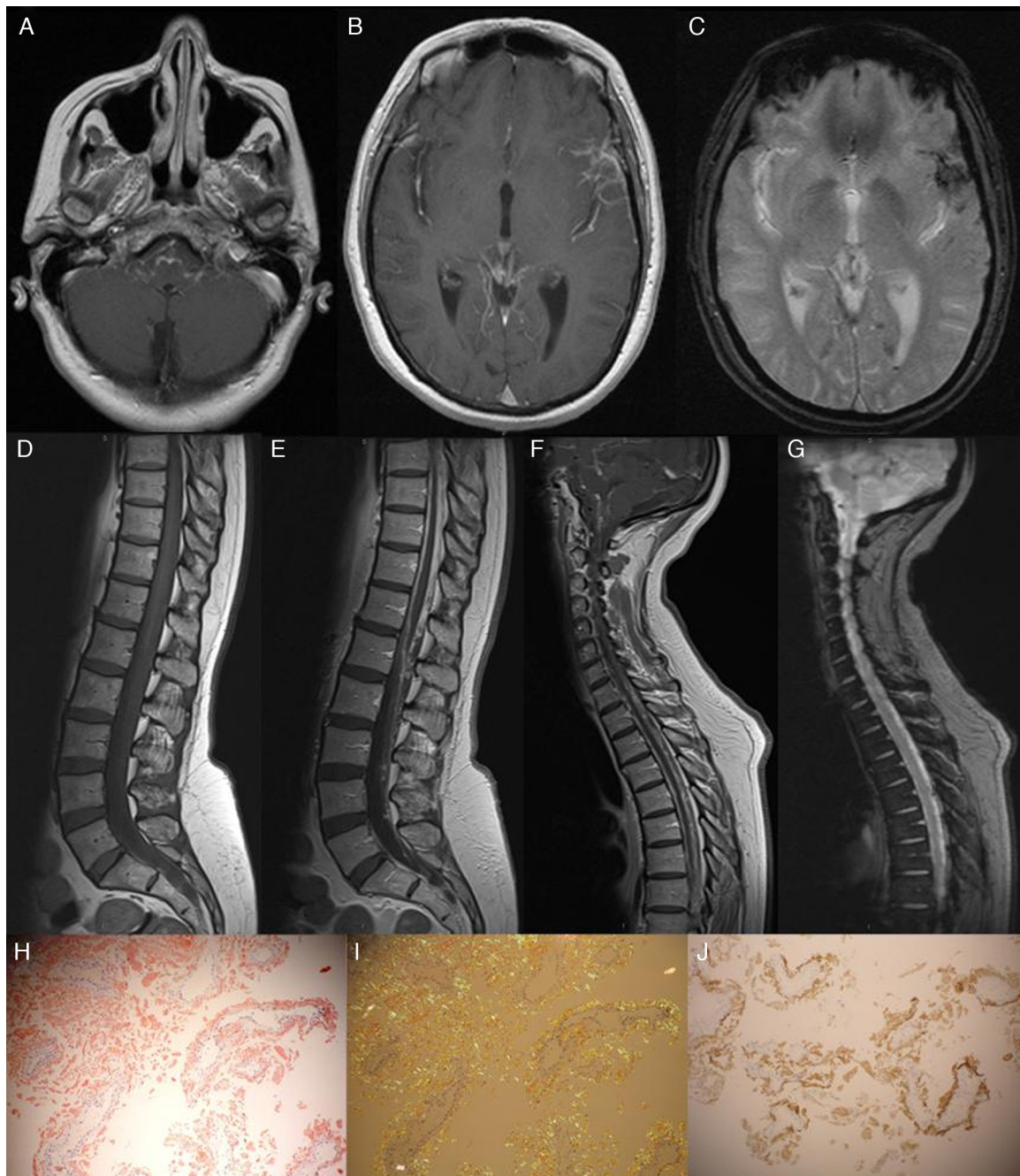


Figura 1 RM con gadolinio, T1 axial. Se observa captación leptomeníngea en la superficie del tronco encefálico y la cisura silviana izquierda (A y B). La T2* axial muestra siderosis superficial, fundamentalmente en la cisura de Silvio y el surco occipital, así como depósito de hemosiderina en el asta occipital izquierda (C). La T2* sagital revela signos de sangrado crónico (G) y en el T1 con contraste se observa un engrosamiento y captación de contraste meníngeo (E y F). Biopsia meníngea: La tinción rojo congo y el revelado con luz polarizada muestran abundante depósito de amiloide intersticial y perivascular (H e I). Las fibrillas de amiloide fueron reveladas con anticuerpo anti-TTR (J).

Agradecimientos

Al Dr. Solé, por las fotos de la biopsia meníngea

Bibliografía

- Hagiwara K, Ochi H, Suzuki S, Shimizu Y, Tokuda T, Murai H, et al. Highly selective leptomeningeal amyloidosis with transthyretin variant Ala25Thr. *Neurology*. 2009;72:1358–60.
- Shimizu Y, Takeuchi M, Matsumura M, Tokuda T, Iwata M. A case of biopsy-proven leptomeningeal amyloidosis and intravenous Ig-responsive polyneuropathy associated with the Ala25Thr transthyretin gene mutation. *Amyloid*. 2006;13:37–41.
- Levy M, Turtzo C, Llinas R. Superficial siderosis: a case report and review of the literature. *Nat Clin Pract Neurol*. 2007;3:54–8.
- Jin K, Sato S, Takahashi T, Nakazaki H, Date Y, Nakazato M, et al. Familial leptomeningeal amyloidosis with a transthyretin variant Asp18Gly representing repeated subarachnoid hemorrhage. *Neurology*. 2009;72:1358–60.

- hages with superficial siderosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2009;75:1463–6.
5. Mascalchi M, Salvi F, Pirini MG, D'Errico A, Fertini A, Lolli F, et al. Thranstyretin amyloidosis and superficial siderosis of the CNS. *Neurology*. 1999;53:1498–502.
 6. Benson MD, Smith RA, Hung G, Kluve-Beckerman B, Showalter AD, Sloop KW, et al. Suppression of choroid plexus transthyretin levels by antisense oligonucleotide treatment. *Amyloid*. 2010;17:43–9.
 7. Said G, Grippon S, Kirkpatrick P, Tafamidis. *Nat Rev Drug Discov*. 2012;11:185–6.
 8. Bulawa CE, Connelly S, DeVit M, Wang L, Weigel C, Fleming JA, et al. Tafamidis, a potent and selective transthyretin kinetic stabilizer that inhibits the amyloid cascade. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2012;24:9629–34.

L. Llull^{a,*}, J. Berenguer^b, J. Yagüe^c y F. Graus^a

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

^b *Servicio de Radiología, Hospital Clínic de Barcelona, Barcelona, España*

^c *Servicio de Inmunología, Hospital Clínic de Barcelona, Barcelona, España*

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: blull@clinic.ub.es (L. Llull).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.nrl.2012.12.006>

El espectro clínico de las demencias frontotemporales: un caso de demencia rápidamente progresiva

The clinical spectrum of frontotemporal dementia: a case of rapidly progressive dementia

Sr. Editor:

Las demencias lobares frontotemporales (DLFT) son un grupo heterogéneo de enfermedades neurodegenerativas en cuanto a la clínica, la histopatología y la genética, caracterizadas por afectación de los lóbulos frontales y temporales, asociadas a pérdida neuronal y gliosis. Se consideran la tercera causa de demencia, después de la enfermedad de Alzheimer (EA) y la demencia por cuerpos de Lewy y la segunda más frecuente en menores de 65 años¹. No hay cifras de incidencia pero en algunas series de autopsias llega al 10-15% de las demencias neurodegenerativas². La edad de presentación más habitual suele ser más precoz que en la EA, donde el inicio de la enfermedad se presenta en mayores de 75 años. Con una distribución similar entre hombres y mujeres, puede existir historia familiar en el 30-45% de los casos y, en algunos casos, con herencia autosómica dominante¹. La supervivencia media es de 6 a 8 años, con un rango entre 2 y 15 años³.

Diversos grupos han publicado los criterios de consenso de los cambios clínicos e histológicos que se producen en las DLFT^{4,5}. Desde el punto de vista *histopatológico* las DFT se caracterizan por espongirosis lineal de la lámina 2 y 3 del córtex, con prominente pérdida neuronal y gliosis⁶. A su vez, la presencia de agregados o acúmulos en las neuronas o en la glía, va a dividir estas enfermedades en 4 grupos, que son: las *taupatías*, las *ubiquitinopatías*, las demencias con *acúmulos de filamentos intermedios* y las que *no presentan datos específicos* de ninguna de los anteriores.

Presentamos el caso de un varón de 80 años, hipertenso, no fumador y bebedor de un vaso de vino al día, que consulta por varias caídas en los últimos 6 meses. La primera exploración neurológica mostró únicamente marcha lenta, con tendencia a flexión del tronco. A los 5 meses de la

primera consulta, aparece un empeoramiento acelerado y progresivo de su trastorno de la marcha. Se añadían fallos recientes de memoria y del control de esfínteres. Estaba en tratamiento con indapamida, ciclofalina, alopurinol, paracetamol y mirtazapina. En ese momento, en la exploración existía desorientación en espacio y tiempo, rigidez muscular generalizada y la marcha era inestable, prácticamente imposible sin la ayuda de 2 personas. Posteriormente, el paciente presentó un deterioro neurológico acelerado: dejó por completo de caminar, de comer, de controlar esfínteres, y se alteró su nivel de consciencia, con fases de excesiva somnolencia diurna, desorientación y lenguaje escaso y pobre hasta llegar al mutismo completo. Tenía intensa hipertonia axial en todos los planos, así como rigidez muscular generalizada de predominio en los miembros superiores con fenómeno de rueda dentada. De forma intermitente, se observó alguna sacudida mioclónica sutil al sujetarle en alto los miembros superiores. Se decidió el ingreso hospitalario para completar el estudio, realizándose las siguientes pruebas complementarias: hemograma, coagulación, gasometría arterial basal, perfil general y hepático, amonio, creatinina, iones, antígeno prostático específico y estudio electrofisiológico, que fueron normales. Estudio de vasculitis, anticuerpos onconeuronales, proteína 14-3-3 en el LCR y serología para lúes, que fueron negativos. Vitamina B₁₂, ácido fólico, hormonas tiroideas y estudio de LCR, normales. Electroencefalograma: lentificación de la actividad cerebral de fondo con frecuentes brotes paroxísticos bilaterales (áreas frontales) de ondas lentas. En la RM cerebral exclusivamente se objetivó una importante atrofia córtico-subcortical de predominio en los lóbulos temporales, con dilatación ventricular secundaria a la atrofia. El paciente continuó presentando un empeoramiento progresivo hasta su fallecimiento una semana después.

Estudio anatomopatológico: en el examen externo existe una atrofia global, con un sistema ventricular dilatado de forma moderada. Histológicamente, en la sustancia gris cortical se observa leve-moderada gliosis, sobre todo en las capas inferiores, así como microvacuolización parcheada de las capas I y II. La gliosis y la pérdida neuronal son más intensas en córtex entorrinal anterior, en la amígdala y el sector CA 2 del hipocampo. La sustancia negra muestra pérdida neuronal parcheada con gliosis. Tras tinción de Tau, se aprecian placas astrocitarias, astrocitos en penacho,