

Marhuenda et al.<sup>4</sup>. No fueron realizados los cálculos para *hiperestesias de tipo sensorial*, *trastornos psicopatológicos* y *calidad de vida percibida* porque carecían de información respecto al número de ítems de cada una de ellas.

Luego de realizar las comparaciones con el ALPHATEST<sup>12</sup>, se observa la existencia de diferencias estadísticamente significativas entre los coeficientes  $\alpha$  del estudio español y francés en todas las áreas, excepto para *trastornos psicósomáticos* (tabla 1), con lo cual se reafirma lo escrito por Marhuenda et al.<sup>4</sup>, pero esta vez con datos que las avalen. No obstante, deberían realizarse estudios de invarianza factorial<sup>13</sup> desde enfoques más complejos a fin de estudiar a fondo la posible presencia de sesgo. Se alienta a los investigadores a utilizar procedimientos analíticos que vayan más allá de la observación, a fin de sustentar de modo más robusto los argumentos brindados.

## Financiación

No se recibió financiación.

## Conflicto de intereses

El autor declara no tener conflicto de intereses con el desarrollo del manuscrito.

## Bibliografía

1. Furr RM. Scale construction and psychometrics for social and personality psychology. California: SAGE; 2011.
2. Meyer JP. Reliability. New York: Oxford University Press; 2010.

3. Zimmerman DW, Zumbo BD. Resolving the issue of how reliability is related to statistical power: Adhering to mathematical definitions. *J Mod Appl Stat Methods*. 2015;14:9–26.
4. Marhuenda D, Prieto MJ, Cardona A, Roel JM, Oliveras MA. Adaptación transcultural y validación de la versión española del EUROQUEST. *Neurología*. 2015;30:201–7.
5. Cronbach LJ. Coefficient alpha and the internal structure of tests. *Psychometrika*. 1951;16:297–334.
6. Lord FM, Novick R. Statistical theories of mental tests scores. Reading: Addison-Wesley; 1968.
7. Rouch I, Wild P, Fontana JM, Chouaniere D. Evaluation of the french version of EUROQUEST: A questionnaire for neurotoxic symptoms. *Neurotoxicology*. 2003;24(4-5):541–6.
8. Thompson B, Vacha-Haase T. Psychometrics is datametrics: The test is not reliable. *Educ Psych Mea*. 2000;60:174–95.
9. Merino C, Lautenschlager GJ. Comparación estadística de la confiabilidad alfa de cronbach: Aplicaciones en la medición educacional y psicológica. *Rev Psicol*. 2003;12:127–36.
10. Charter RA. Testing the difference between two or more independent coefficient alphas: An example. *Percep Mot Skills*. 1997;84, 464–466.
11. Feldt LS, Woodruff DJ, Salih FA. Statistical inference for coefficient alpha. *Appl Psychol Meas*. 1989;11:93–103.
12. Lautenschlager GJ, Meade AW. Alpha test. A Windows program for tests of hypotheses about coefficient alpha. *Appl Psychol Meas*. 2008;32:502–3.
13. Van der Schoot R, Lugtig P, Hox J. A checklist for testing measurement invariance. *Eur J Dev Psychol*. 2012;9:486–92.

S.A. Dominguez-Lara\*

Universidad de San Martín de Porres, Lima, Perú

\* Autor para correspondencia.

Correos electrónicos: [sdominguezmpcs@gmail.com](mailto:sdominguezmpcs@gmail.com), [sdominguezl@usmp.pe](mailto:sdominguezl@usmp.pe)

<https://doi.org/10.1016/j.nrl.2016.02.019>  
0213-4853/

© 2016 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/>).

## Nueva variante probablemente patogénica c.1249A>C en el exón 7 del gen GAA asociada a la enfermedad de Pompe del adulto



## Novel probable pathological variant c.1249A>C in exon 7 of the GAA gene associated with Pompe disease in adults

Sr. Editor:

La enfermedad de Pompe es una enfermedad genética rara por depósito lisosomal. La  $\alpha$ -glucosidasa ácida (GAA) es una enzima lisosomal necesaria para la degradación del

glucógeno. La disminución de su actividad produce un acúmulo del glucógeno que se manifiesta principalmente en el músculo<sup>1</sup>. Se considera una enfermedad genética autosómica recesiva causada por la mutación del gen que codifica la GAA localizado en el cromosoma 17q25.3. Han sido descritas más de 450 mutaciones (<http://cluster15.erasmusmc.nl/klgn/pompe/mutations.html>). El tipo de mutación afecta a la actividad enzimática residual que a su vez determina la gravedad de síntomas: en la forma infantil la actividad es menor al 1% y en la forma del adulto es menor al 40%<sup>2</sup>. Presentamos el caso de un paciente español con enfermedad de Pompe del adulto y con una nueva variante alélica del gen GAA en heterocigosis no descrita previamente.

Se trata de un varón que comenzó a los 57 años de edad con debilidad en cintura pelviana. Comenzó afectando a la práctica de actividades deportivas. En ningún momento tuvo mialgias, calambres musculares, síntomas de insuficiencia

respiratoria o bulbares. La exploración neurológica mostró una debilidad en la flexión de caderas 3-4/5, abducción y aducción de caderas 4/5 y abducción de hombros 4+/5 (*Medical Research Council*). Los reflejos estaban abolidos en los miembros inferiores.

En el estudio de laboratorio se encontró una hiperCKemia mantenida entre 500 y 800 U/l (normal: 0-190), lactato 27,0 mg/dl (4,5-19,8); GOT 50 U/l (0-37), GPT 69 U/l (0-41) y LDH 449 U/l (160-480), aldolasa 8,7 U/l (1,3-2). En el electromiograma los potenciales de unidad motora eran de características miopáticas con reclutamiento precoz y presencia de actividad espontánea fundamentalmente en cuádriceps. En el ecocardiograma se apreció una hipertrofia ventricular izquierda asimétrica septal con función ventricular conservada. Las pruebas de función respiratoria eran normales. En la biopsia muscular en bíceps y deltoides se vio una atrofia muscular con normalidad en las tinciones histoquímicas habituales. En el estudio con microscopio electrónico se observaron depósitos de glucógeno libre en el sarcoplasma, depósitos fibrilares citoplásmicos, lípidos y desorganización focal de sarcómeras.

El estudio para la enfermedad de Pompe con gota seca demostró un descenso patológico en sucesivas ocasiones de la actividad enzimática de la  $\alpha$ -glucosidasa con inhibición (A $\alpha$ GIA), 0,64 y 0,68 (normal: 0,75-5,0  $\mu$ mol/l/h). Se confirmó el diagnóstico analizando la actividad enzimática en linfocitos aislados: 0,08 (normal: 0,15-1,0 nmol/min/mg prot). El estudio genético reveló la presencia en heterocigosis de una variante de significado clínico incierto p.Asn417His (p.N417H) en la posición 1249 (c.1249A>C) del exón 7 del gen GAA. Este cambio nucleotídico no ha sido descrito en las bases de datos consultadas (HGMD, ClinVar, dbSNP, ExAC, ESP) ni como mutación ni como polimorfismo asociada al desarrollo de ninguna enfermedad. Los diferentes algoritmos de predicción *in silico* consultados, que predicen si el cambio aminoacídico afectaría o no a la función de la proteína, consideraban la variante como probablemente patogénica (PolyPhen-2, *score*: 0,905 posible daño; MutationTaster, *score*: 0,505894, causante de enfermedad; MutationAssessor, *score*: 1,78, bajo impacto).

Se amplió el estudio a la descendencia. En una de las hijas, tanto en gota seca como en linfocitos aislados, había una actividad de la  $\alpha$ -glucosidasa ácida disminuida: 0,14 (0,15-1,0) nmol/min/mg prot). Se encontraba asintomática. Tenía una elevación leve de transaminasas y creatinina normal en el estudio bioquímico. El estudio genético reveló que la paciente era portadora en heterocigosis de la misma variante.

Hemos identificado un paciente español con una posible mutación patogénica en el gen GAA. Los datos clínicos característicos de la enfermedad de Pompe y la deficiencia probada de la actividad de la  $\alpha$ -glucosidasa en linfocitos aislados nos sugiere que esta mutación es la responsable de los hallazgos encontrados. La hipótesis de la patogenicidad de la variante descrita está apoyada por el resultado del análisis bioinformático de los algoritmos de predicción consultados, así como por el estudio de cosegregación en familiares que revela que la descendiente con una disminución de la actividad enzimática es portadora en heterocigosis de la misma variante.

Lo relevante del caso es que se trata de un paciente en heterocigosis con síntomas inequívocos de miopatía. Previamente en portadores se había descrito la hiperCKemia asintomática secundaria a un déficit enzimático leve<sup>3</sup>. En nuestro paciente sugerimos varias hipótesis: 1) existencia de una mutación no encontrada en una región no codificante en el otro alelo<sup>4</sup>, y 2) existencia de factores epigenéticos o medioambientales que condicionen la expresión enzimática final, como se demuestra con la mutación c.-32-13T>G<sup>5-7</sup>. La aprobación desde el año 2006 de un tratamiento enzimático sustitutivo plantea nuevos dilemas clínicos<sup>8,9</sup>. Especialmente en la forma de inicio tardío en la que los pacientes pueden permanecer asintomáticos durante décadas y también en aquellos casos heterocigotos, como el presente, cuya posibilidad de expresión clínica es difícil de predecir<sup>10,11</sup>.

## Bibliografía

1. van der Ploeg AT, Reuser AJ. Pompe's disease. *Lancet*. 2008;372:1342-53.
2. Barba-Romero MA, Barrot E, Bautista-Lorite J, Gutierrez-Rivas E, Illa I, Jimenez LM, et al. Guía clínica de la enfermedad de Pompe de inicio tardío. *Rev Neurol*. 2012;54:497-507.
3. Spada M, Porta F, Vercelli L, Pagliardini V, Chiadò-Piat L, Boffi P, et al. Screening for later-onset Pompe's disease in patients with paucisymptomatic hyperCKemia. *Mol Genet Metab*. 2013;109:171-3.
4. Hermans MM, van Leenen D, Kroos MA, Beesley CE, van der Ploeg AT, Sakuraba H, et al. Twenty-two novel mutations in the lysosomal alpha-glucosidase gene (GAA) underscore the genotype-phenotype correlation in glycogen storage disease type II. *Hum Mutat*. 2004;23:47-56.
5. Kroos MA, Pomponio RJ, Hagemans ML, Keulemans JL, Phipps M, DeRiso M, et al. Broad spectrum of Pompe disease in patients with the same c.-32-13T>G haplotype. *Neurology*. 2007;68:110-5.
6. Montagnese F, Barca E, Musumeci O, Mondello S, Migliorato A, Ciranni A, et al. Clinical and molecular aspects of 30 patients with late-onset Pompe disease (LOPD): Unusual features and response to treatment. *J Neurol*. 2015;262:968-78.
7. Reuser AJ, Kroos M, Willemsen R, Swallow D, Tager JM, Galjaard H. Clinical diversity in glycogenosis type II. Biosynthesis and *in situ* localization of acid alpha-glucosidase in mutant fibroblasts. *J Clin Invest*. 1987;79:1689-99.
8. van der Ploeg AT, Clemens PR, Corzo D, Escolar DM, Florence J, Groeneveld GJ, et al. A randomized study of alglucosidase alfa in late-onset Pompe's disease. *N Engl J Med*. 2010;362:1396-406.
9. Kishnani PS, Corzo D, Nicolino DM, Byrne B, Mandel H, Hwu WL, et al. Recombinant human acid  $\alpha$ -glucosidase: Major clinical benefits in infantile-onset Pompe disease. *Neurology*. 2007;68:99-109.
10. Cupler EJ, Berger KI, Leshner RT, Wolfe GI, Han JJ, Barohn RJ, et al., AANEM consensus committee on late-onset Pompe disease. Consensus treatment recommendations for late-onset Pompe disease. *Muscle Nerve*. 2012;45:319-23.
11. American Association of Neuromuscular & Electrodiagnostic Medicine. Diagnostic criteria for late-onset (childhood and adult) Pompe disease. *Muscle Nerve*. 2009;40:149-60.

J.C. Roche Bueno<sup>a,\*</sup>, C. Arcos Sánchez<sup>a</sup>,  
F. Salgado Álvarez de Sotomayor<sup>a</sup>, S. Izquierdo-Álvarez<sup>b</sup>,  
M.D. Miramar Gallart<sup>b</sup>  
y J. Solera García<sup>c</sup>

<sup>a</sup> Servicio de Neurología, Hospital General de la Defensa, Zaragoza, España

<sup>b</sup> Sección de Genética Clínica y Reproducción Asistida, Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza, España

<sup>c</sup> Instituto de Genética Médica y Molecular, Hospital Universitario La Paz, Madrid, España

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [jcrochebueno@gmail.com](mailto:jcrochebueno@gmail.com)  
(J.C. Roche Bueno).

<https://doi.org/10.1016/j.nrl.2017.02.015>  
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/>).

## Leishmaniasis cutánea agresiva en paciente con esclerosis múltiple tratada con fingolimod



### Aggressive cutaneous leishmaniasis in a patient with multiple sclerosis treated with fingolimod

Sr. Editor:

La leishmaniasis cutánea por *Leishmania infantum* es una enfermedad parasitaria ampliamente distribuida en algunas zonas del territorio español cuya manifestación más frecuente es la aparición de una pápula o nódulo aislado y autolimitado, más conocido como botón de oriente. Sin embargo en inmunodeprimidos la enfermedad se caracteriza por una afectación extensa, progresiva y evolución más tórpida llegando incluso a la afectación sistémica<sup>1</sup>. Presentamos un caso de leishmaniasis cutánea agresiva en una paciente con esclerosis múltiple recurrente remitente (EMRR) en tratamiento con fingolimod, hipotetizando la linfopenia inducida por fingolimod como causa de la agresividad de la enfermedad.

Mujer caucásica de 32 años diagnosticada de EMRR en el año 2009 en tratamiento con fingolimod 0,5 mg diario durante 25 meses. Desde el inicio del tratamiento está estable neurológicamente con una linfopenia mantenida grado 3 de la OMS (linfocitos absolutos < 500 células/mm<sup>3</sup>). La paciente refiere la aparición de una pápula dolorosa en borde auricular derecho que en los meses siguientes se extiende por todo el pabellón auricular adquiriendo aspecto granulomatoso e infiltrativo y presenta adenopatías cervicales dolorosas asociadas. No presenta síntomas sistémicos y la exploración física general está dentro de la normalidad. Una biopsia de la lesión revela un infiltrado inflamatorio linfoplasmocitario con granulomas no caseificantes y amastigotes (fig. 1) y PCR positiva para *Leishmania infantum*, por lo que se inicia tratamiento con anfotericina B intralesional y posteriormente endovenosa por ausencia de respuesta.

El desarrollo de nuevos fármacos inmunosupresores para el tratamiento de la EM ha aportado una mayor eficacia en el control de la enfermedad a cambio de un mayor riesgo de complicaciones infecciosas asociadas con la inmunosupresión<sup>2</sup>. El fingolimod, primer fármaco oral para

el tratamiento de la EMRR, actúa bloqueando la migración de los linfocitos de los ganglios linfáticos, afectando de forma selectiva a los linfocitos T que expresan el receptor de membrana CCR7, como los CD4+ y CD8+ *naïve* y linfocitos T centrales de memoria<sup>3</sup>. Este mecanismo de acción produce una linfopenia por redistribución linfocitaria selectiva con preservación de la memoria inmunológica, por lo que en principio no se traduce en un aumento del riesgo de infecciones oportunistas relacionadas con la inmunosupresión celular<sup>4</sup>. Aunque en los ensayos clínicos previos a su aprobación para el tratamiento de la EM no se evidenció una mayor asociación a infecciones en general ni a infecciones oportunistas en particular frente al tratamiento con placebo e interferón si podemos encontrar casos aislados en la literatura<sup>5-7</sup>. En nuestra paciente la evolución de la infección, la agresividad y la extensión a nivel local, con adenopatías asociadas y la necesidad de tratamiento intravenoso para la resolución sugieren que la linfopenia persistente asociada al tratamiento con fingolimod podría conllevar un riesgo mayor de infecciones oportunistas o manifestaciones más agresivas de estas que en pacientes inmunocompetentes.

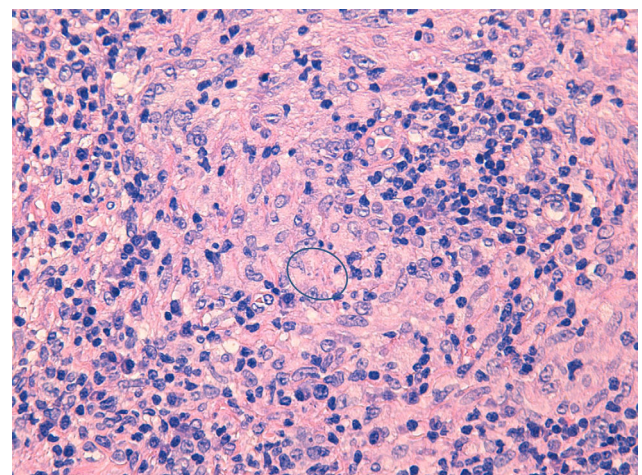


Figura 1 Biopsia de la lesión cutánea con tinción hematoxilina eosina que revela un infiltrado inflamatorio linfoplasmocitario con granulomas no caseificantes y amastigotes (círculo).