



CARTAS AL EDITOR

Ampliando el fenotipo del síndrome FOXG1



Expanding FOXG1 syndrome phenotype

Sr. Editor:

El síndrome FOXG1 es una encefalopatía epiléptica-discinética descrito inicialmente como una variante del síndrome de Rett (SR, MIM: 613454); el cual es un desorden del neurodesarrollo causado en la mayoría de los casos por mutaciones en el gen MECP2 y afecta exclusivamente a mujeres. El SR se caracteriza por regresión de los hitos del desarrollo entre los 6 a 18 meses, movimientos estereotipados de las manos, microcefalia, convulsiones y retardo mental. Es una enfermedad con un espectro fenotípico amplio y presenta un componente genético heterogéneo, el cual se ha asociado a microdeleciones y translocaciones en diferentes genes como CDKL5/STK9, NTNG1, y recientemente el factor de transcripción cerebral FOXG1 se ha visto involucrado como parte del espectro genotípico de este síndrome. El FOXG1 (locus: 14q12) presenta un gran rol en el desarrollo cerebral¹, ya que regula el desarrollo embrionario temprano del telencéfalo en estado fetal y adulto². Presentamos a un paciente con una mutación heterocigota en este gen, con el objetivo de plantear las alteraciones en este gen como causa del síndrome FOXG1 y no como una variante del SR.

Describimos a un paciente de origen colombiano, masculino de 3 años de edad al momento de la evaluación, producto del segundo embarazo de padres consanguíneos, embarazo sin complicaciones. Gestación de 37 semanas, parto por cesárea, peso al nacer de 2.680 g (p10-50), talla al nacer 47 cm (p10-50), perímetro cefálico 35,5 cm (p50-90). Periodo perinatal sin complicaciones, a los 3 meses de edad es valorado por neuropediatría donde encuentran fontanela anterior puntiforme, tono ligeramente aumentado. Por estos hallazgos se solicita tomografía axial computarizada de cráneo con reconstrucción tridimensional, la cual evidenció opérculos abiertos, fosa temporal en las puntas amplias, reconstrucción tridimensional sin sinostosis, microcráneo con occipucio plano, perímetro cefálico –2 desviaciones estándar (DE). Adicionalmente el paciente cursó con un retraso en el desarrollo psicomotor y enfermedad por reflujo gastroesofágico, por lo cual es remitido a oftalmología y genética clínica. En oftalmología pediátrica encuentran fijación parcial binocular, movimientos repetitivos de la cabeza,

comportamiento visual no esperado para la edad, asociado a retraso global del desarrollo.

A la evaluación clínica a los 3 años se encuentra paciente de peso 8,7 kg (–2,25 DE), estatura 82 cm (–0,53 DE), peso/talla (–2,75 DE), IMC 12,9 kg/mt² (–2,91 DE) perímetro cefálico 40 cm (–2 DE), microcráneo con occipucio plano, sutura metópica prominente, frente prominente, estrabismo convergentes, puente nasal bajo, filtrum plano, orejas en anteversión, protrusión lingual, escroto en shalt. Por los hallazgos clínicos y del desarrollo se realizan estudios metabólicos y pruebas para mucopolisacaridosis, los cuales fueron negativos. Cariotipo con bandeado G mostrando un complemento cromosómico reportado como normal (46, XY) e hibridación genómica comparativa con microarreglos, normal con zonas de homocigosidad, se realizó una secuenciación del exoma en trío, utilizando kit TruSight One de Illumina, bajo la plataforma Next Seq 500. Se llevó a cabo un análisis selectivo sobre los genes relacionados con el diagnóstico clínico del paciente, detectando una variante en el gen FOXG1 (NM.005249.4): c.1107:1108insG, p.Glu371GlyfsTer84 en estado heterocigoto, la cual es una inserción de una guanina que da lugar a una parada prematura en la transcripción y por tanto una proteína truncada; dicha variante no ha sido reportada previamente en la literatura, sin embargo se han descrito mutaciones que afectan la transcripción en el mismo aminoácido c.460dupG, p.e154GfsX301 y se han reportado como patogénicas, ya que resulta en pérdida de los 3 dominios de unión a las proteínas³. La variante candidata se confirmó mediante secuenciación Sanger y análisis de esta en los padres, comprobando el origen de novo. Se concluye que la sumatoria de hallazgos clínicos: pobre crecimiento y microcefalia posnatal, pobre contacto visual e interacción social, estrabismo convergente, protrusión lingual, enfermedad por reflujo gastroesofágico, pie plano, hipotonía neonatal, irritabilidad neonatal, retraso del desarrollo motor, apraxia, movimiento estereotipados, ausencia de lenguaje, patrón de sueño anormal, electroencefalograma, resonancia magnética normal y el patrón de herencia aislado, genera una correlación genotipo-fenotipo con el SR atípico causado por mutaciones en el FOXG1.

La mutación del FOXG1 es extremadamente rara y se encuentra en el 1-2% de los pacientes con sospecha de síndrome del espectro autista, con una frecuencia del 1,5% en las mujeres⁴. El gen FOXG1 es un represor transcripcional, con una alta expresión en la región ventricular y neuroepitelial del telencéfalo, estructuras visuales y tejido testicular⁵, el cual promueve la proliferación de las células progenito-

Tabla 1 Características de los casos reportados en la literatura

| Características | Fryssira et al. (2016) | Cellini et al. (2015) | Mencarelli et al. (2010) | Philippe et al. (2010) | Kortum et al. (2010) | Ariani et al. (2008) | Papa et al. (2008) | Bisgaard et al. (2006) | Shoichet et al. (2005) | Kamnasaran et al. (2001) | Total | % |
|--|------------------------|-----------------------|--------------------------|------------------------|----------------------|----------------------|--------------------|------------------------|------------------------|--------------------------|----------|-----|
| Afectación a mujeres | 1/1 | 6/8 | 4/4 | 2/2 | 5/11 | 2/2 | 1/1 | 1/1 | 1/1 | 2/4 | 25/35 | 71 |
| Edad (RIC) | 0,6 | (0-10,7) | (3-11,7) | (8-22) | (2-31) | (7-22) | 7 | 14 | 7 | (3-7) | (3-13,7) | NA |
| Periodo perinatal normal ^b | SD | SD | 4/4 | 2/2 | 11/11 | 2/2 | 0/1 | 1/1 | 1/1 | 4/4 | 25/26 | 96 |
| Afectación en los primeros meses del desarrollo ^a | 1/1 | 5/8 | 4/4 | 2/2 | 11/11 | 2/2 | 1/1 | 1/1 | 1/1 | 4/4 | 32/35 | 91 |
| Regresión en los hitos del desarrollo | 0/1 | SD | 4/4 | 0/2 | 2/11 | 0/2 | 1/1 | SD | 0/1 | 0/4 | 7/26 | 27 |
| Falta de adquisición del lenguaje ^a | 1/1 | 8/8 | 4/4 | 1/2 | 11/11 | 2/2 | SD | SD | 0/1 | SD | 27/35 | 77 |
| Logra sedestación | 0/1 | SD | 1/4 | 1/2 | 3/10 | 1/2 | SD | SD | 0/1 | 1/1 | 7/21 | 33 |
| Adquiere uso adecuado de las manos | 0/1 | SD | 0/4 | 1/2 | 8/11 | 0/2 | 1/1 | SD | 0/1 | SD | 10/22 | 45 |
| Adquiere marcha ^b | 0/1 | 2/8 | 0/4 | 1/2 | 1/11 | 0/2 | 0/1 | SD | 0/1 | SD | 4/30 | 13 |
| Fases establecidas de la enfermedad (regresión, estabilización, declive) | 0/1 | 0/8 | 0/4 | 0/2 | 0/11 | 0/2 | 0/1 | SD | 0/1 | 0/4 | 0/30 | 0 |
| Trastornos respiratorios | SD | SD | 0/4 | 0/2 | SD | 2/2 | SD | SD | SD | SD | 2/8 | 25 |
| Desórdenes vasomotores | SD | SD | 1/4 | 0/2 | SD | 2/2 | 1/1 | SD | SD | 1/1 | 5/10 | 50 |
| Irritabilidad ^a | 1/1 | 6/8 | 4/4 | 1/2 | 5/10 | 2/2 | SD | SD | 1/1 | SD | 20/28 | 71 |
| Hipotonía ^b | 0/1 | 6/8 | 4/4 | 1/2 | 10/10 | SD | 1/1 | SD | 0/1 | 4/4 | 26/31 | 84 |
| Microcefalia posnatal ^a | 1/1 | 7/8 | 3/4 | 1/2 | 6/8 | 2/2 | SD | 1/1 | 1/1 | 2/4 | 24/31 | 77 |
| Dismorfismo facial ^b | 1/1 | 8/8 | 3/4 | 1/2 | 2/3 | 2/2 | 1/1 | 1/1 | 1/1 | 3/4 | 23/27 | 85 |
| Estrabismo ^b | 1/1 | 1/8 | 3/4 | 1/2 | SD | 2/2 | SD | SD | 0/1 | 1/1 | 9/19 | 47 |
| Hipermetropía | SD | SD | 1/4 | 0/2 | SD | SD | 1/1 | 1/1 | 0/1 | SD | 3/9 | 33 |
| Bruxismo ^a | SD | SD | 3/4 | 1/2 | 5/8 | 2/2 | 1/1 | SD | SD | SD | 12/17 | 71 |
| Sialorrea | SD | SD | 2/4 | 1/2 | SD | 2/2 | SD | SD | 0/1 | SD | 5/9 | 56 |
| Estreñimiento ^a | SD | SD | 3/4 | SD | SD | 2/2 | SD | SD | 0/1 | SD | 5/7 | 71 |
| Reflujo gastroesofágico ^a | 1/1 | SD | 1/4 | SD | 9/10 | 0/2 | 1/1 | SD | 0/1 | 2/4 | 14/23 | 61 |
| Escoliosis ^a | SD | SD | 1/4 | 0/2 | SD | 1/2 | 1/1 | SD | SD | SD | 3/9 | 33 |
| Genu valgus | SD | SD | 0/4 | 0/2 | SD | 1/2 | SD | SD | 0/1 | SD | 1/9 | 11 |
| Pie plano | SD | SD | 1/4 | 0/2 | SD | SD | SD | SD | 0/1 | SD | 1/7 | 14 |
| Pie equinovaro | SD | SD | SD | 2/2 | SD | SD | SD | SD | SD | SD | 2/2 | 100 |
| Cifosis | SD | SD | 2/4 | SD | SD | 1/2 | SD | SD | 0/1 | SD | 3/7 | 43 |
| Profundo retraso del desarrollo ^a | 1/1 | 8/8 | 4/4 | 1/2 | 11/11 | 2/2 | 1/1 | 1/1 | 1/1 | 3/3 | 33/34 | 97 |
| Déficit cognitivo ^a | SD | 8/8 | 4/4 | 2/2 | 11/11 | 2/2 | 1/1 | SD | 1/1 | SD | 29/29 | 100 |

Tabla 1 (continuación)

| Características | Fryssira et al. (2016) | Cellini et al. (2015) | Mencarelli et al. (2010) | Philippe et al. (2010) | Kortum et al. (2010) | Ariani et al. (2008) | Papa et al. (2008) | Bisgaard et al. (2006) | Shoichet et al. (2005) | Kamnasaran et al. (2001) | Total | % |
|---|------------------------|-----------------------|--------------------------|------------------------|----------------------|----------------------|--------------------|------------------------|------------------------|--------------------------|-------|----|
| Convulsiones ^a | 1/1 | 8/8 | 2/4 | 1/2 | 8/10 | 2/2 | 1/1 | 1/1 | 1/1 | 0/2 | 25/30 | 83 |
| Distonía ^b | 1/1 | 8/8 | 1/4 | 1/2 | 8/10 | 2/2 | SD | SD | 0/1 | SD | 21/26 | 81 |
| Comportamiento autista ^a | SD | 4/8 | 1/4 | 2/2 | 11/11 | 2/2 | 1/1 | SD | 0/1 | 3/3 | 24/32 | 75 |
| Movimientos estereotipados combinados ^a | 1/1 | 7/8 | 3/4 | 2/2 | 8/11 | 2/2 | 1/1 | SD | 0/1 | SD | 24/30 | 80 |
| Movimiento de protrusión lingual | SD | SD | 2/4 | SD | SD | 2/2 | SD | SD | 0/1 | SD | 4/7 | 57 |
| Problemas en el sueño ^a | 1/1 | 6/8 | 2/4 | 1/2 | 8/11 | 2/2 | SD | SD | SD | 2/2 | 22/30 | 73 |
| Alteración ECG ^b | 1/1 | 8/8 | SD | 1/2 | 8/10 | 2/2 | 1/1 | 1/1 | 0/1 | SD | 22/26 | 85 |
| Simplificación de los giros ^b | 0/1 | 3/8 | 0/4 | 0/2 | 11/11 | 0/2 | 0/1 | 0/1 | 0/1 | 0/3 | 14/34 | 41 |
| Paquigiria ^a | 0/1 | SD | 0/3 | 0/2 | 3/11 | 0/2 | 0/1 | 0/1 | 0/1 | 1/3 | 4/25 | 16 |
| Hipoplasia del cuerpo calloso ^a | 0/1 | 6/8 | 2/4 | 1/2 | 9/11 | 2/2 | 0/1 | 0/1 | 0/1 | 0/3 | 20/34 | 59 |
| Agenesia del cuerpo calloso | 0/1 | SD | 0/4 | 0/2 | 1/11 | 0/2 | 0/1 | 0/1 | 1/1 | 3/3 | 5/26 | 19 |
| Ventriculomegalia | 0/1 | SD | 1/4 | 1/2 | 5/6 | 0/2 | 0/1 | 0/1 | 1/1 | 0/3 | 8/21 | 38 |
| Disminución del volumen de la sustancia blanca en lóbulo frontal ^a | 0/1 | SD | 1/4 | 1/2 | 8/11 | 0/2 | 0/1 | 0/1 | 0/1 | 1/3 | 11/26 | 42 |
| Retraso en la mielinización | 0/1 | 5/8 | 1/4 | 0/2 | 0/11 | 0/2 | 0/1 | 0/1 | 1/1 | 1/3 | 8/34 | 24 |
| Mutación de novo ^b | Del (FOXP1-NOVA1) | 8/8 | 2/2 | 2/2 | 11/11 | 2/2 | 1/1 Deleción | 1/1 Translocación | 1/1 Translocación | SD Deleción | 20/29 | 69 |

^a Características del síndrome FOXP1 definidas por Kortum et al.

^b Características frecuentes según los datos reportados en la literatura.

Tabla 2 Criterios mayores, menores e imagenológicos del síndrome FOXG1 según la frecuencia de presentación en los casos reportados en la literatura

Criterios mayores

1. Mutación, translocación o delección de novo
2. Déficit cognitivo
3. Periodo perinatal normal, afectación en los primeros meses de vida
4. Microcefalia posnatal
5. Hipotonía
6. Profundo retraso del desarrollo, falta de adquisición del lenguaje
7. Alteraciones en el EEG

Criterios menores

Irritabilidad, dismorfismo facial (frente prominente, orejas en anteversión, hipertelorismo), estrabismo, bruxismo, estreñimiento, reflujo gastroesofágico, convulsiones, distonías, problemas en el sueño, movimientos estereotipados combinados, comportamiento autista

Criterios imagenológicos

Paquigiria, simplificación de los giros, hipoplasia del cuerpo caloso, disminución de la sustancia blanca en lóbulo frontal

ras y a su vez es un supresor prematuro de la neurogénesis y diferenciación neuronal⁶. A través del reclutamiento de proteínas represoras transcripcionales Groucho y JARID1C que participan en la metilación de la histona 3 en el residuo de lisina 4, lo que genera silenciamiento de la cromatina⁷. Análisis moleculares han demostrado que este gen comparte vías metabólicas con el MeCP2 durante el desarrollo neuronal y presenta una superposición parcial de su perfil de expresión posnatal en la corteza cerebral y las regiones subnucleares⁸.

El gen FOXG1 es el gen candidato del síndrome por microdelección 14q12 como enfermedad monogénica. En el caso presentado se encuentra un paciente con retraso del desarrollo psicomotor; pese a esto logra sentarse y caminar, explicado por la haploinsuficiencia del FOXG1 que genera espectros clínicos menos severos donde una mayor proporción de los pacientes observados en las series alcanzan los hitos del desarrollo como caminar (3/8 pacientes)⁸. Algunos estudios han concluido que las variantes heterocigotas del FOXG1 no necesariamente resultan en malformaciones cerebrales⁹, como se puede evidenciar en el caso presentado.

En el SR atípico se han identificado diferentes genes asociados como CDKL5/STK9, NTNG1 y FOXG1, pese a esto las mutaciones en este último gen generan espectros clínicos más variados que difieren ampliamente de las características clínicas del SR. Por esta razón algunos autores han planteado este como una entidad que difiere clínica y genotípicamente del SR y presenta características clínicas distintivas como las discinesias hipercinéticas¹⁰. Se analizaron 35 pacientes con mutaciones puntuales, delecciones, translocaciones FOXG1, en todos los casos de origen de novo, previamente reportados en la literatura, que muestran un fenotipo dependiente de una gran variabilidad genotípica. Este síndrome afecta ambos sexos, en el 69% de los casos mujeres, en gran pro-

porción de los casos hay ausencia de regresión de los hitos del desarrollo y fases establecidas de la enfermedad, típico de SR, al contrario, afectación tempranamente en el periodo neonatal. En la [tabla 1](#) se reconocen características del síndrome FOXG1 previamente planteadas por Kortum et al.¹⁰ y sugerimos adicionar otras características debido a que se presentan en más del 75% de los casos reportados, ampliando y estableciendo mejor el fenotipo de estos pacientes.

El síndrome FOXG1 ocurre por mutaciones, al igual que arreglos cromosómicos como delección o translocación 14q12-q13, es una encefalopatía discinética-epiléptica, con fenotipo identificado¹⁰. Al principio fue descrito como una variante del SR, ya que existen muchas características clínicas que se sobreponen con este síndrome, pese a esto existen una gran cantidad de rasgos clínicos que difieren de este. En la [tabla 2](#). Se muestran criterios mayores, menores e imagenológicos de este síndrome, de acuerdo a la frecuencia reportada en las diferentes series de casos.

Financiación

La realización de este trabajo, ha sido financiada por la Universidad Icesi.

Bibliografía

1. Roth M, Bonev B, Jennefer L, Lea R, Panagiotaki N, Houart C, et al. FoxG1 and TLE2 act cooperatively to regulate ventral telencephalon formation. *Development*. 2010;137:1553–62.
2. Eagleson KL, Schlueter LJ, Ketchum McF, Ahrens ET, Mills PH, Does MD, et al. Disruption of Foxg1 expression by knock-in of cre recombinase: Effects on the development of the mouse telencephalon. *Neuroscience*. 2007;148:385–99.
3. Kortüm F, Das S, Flindt M, Morris-Rosendahl DJ, Stefanova I, Goldstein A, et al. The core FOXG1 syndrome expression by knock-in of cre recombinase: Effects on the development of the mouse telencephalon. *Neuroscience*. 2007;148:385–99.
4. Bahi-Busson N, Nectoux J, Girard B, van Esch H, de Ravel T, Boddaert N, et al. Revisiting the phenotype associated with FOXG1 mutations: Two novel cases of congenital Rett variant. *Neurogenetics*. 2010;11:241–9.
5. Bourguignon C, Li J, Papalopulu N. XBF-1, a winged helix transcription factor with dual activity, has a role in positioning neurogenesis in Xenopus competent ectoderm. *Development*. 1998;125:4889e900.
6. Xuan S, Baptista CA, Balas G, Tao W, Soares VC, Lai E. Winged helix transcription factor BF-1 is essential for the development of the cerebral hemispheres. *Neuron*. 1995;14:1141–52.
7. Ariani F, Hayek G, Rondinella D, Artuso R, Mencarelli MA, Spanhol-Rosseto A, et al. FOXG1 is responsible for the congenital variant of Rett syndrome. *Am J Hum Genet*. 2008;83:89–93.
8. Brunetti-Pierri N, Paciorkowski AR, Ciccone R, Mina ED, Bonaglia MC, Borgatti R, et al. Duplications of FOXG1 in 14q12 are associated with developmental epilepsy, mental retardation, and severe speech impairment. *Eur J Hum Genet*. 2011;19:102–7.
9. Papa FT, Mencarelli MA, Caselli R, Katzaki E, Sampieri K, Meloni I, et al. A 3 Mb deletion in 14q12 causes severe mental retardation, mild facial dysmorphisms and Rett-like features. *Am J Med Genet A*. 2008;146:1994–8.
10. Kortüm F, Das S, Flindt M, Morris-Rosendahl DJ, Stefanova I, Goldstein A, et al. The core FOXG1 syndrome phenotype consist of postnatal microcephaly, severe mental retardation, absent

language, dyskinesia, and corpus callosum hypogenesis. *J Med Genet.* 2011;48:396–406.

E. Candelo^a, G. Caicedo^a y H. Pachajoa^{a,b,*}

^a Centro de Investigaciones en Anomalías Congénitas y enfermedades Raras, Universidad ICESI, Cali, Colombia

^b Fundación Clínica Valle de Lili, Cali, Colombia

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: hmpachajoa@icesi.edu.co

(H. Pachajoa).

<https://doi.org/10.1016/j.nrl.2017.09.004>

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/>).

Mielinólisis central pontina de curso subagudo secundario a hiperglucemias



Subacute central pontine myelinolysis secondary to hyperglycaemia

Sr. Editor:

El síndrome de desmielinización osmótica (SDO) es una enfermedad neurológica grave e infrecuente que incluye la mielínólisis central pontina (MCP) y extrapontina, siendo la forma pontina la más habitual. Fue descrito por primera vez por Adams et al. en 1959¹. Tradicionalmente ha sido observado en pacientes alcohólicos, con trasplante hepático y en estados hiperosmolares (en particular secundario a la corrección rápida de hiponatremia crónica). Sin embargo, se han descrito en situaciones de estado hiperosmolar grave sin hiponatremia asociada, incluyendo diabetes mellitus, hipofosfatemia grave, hipopotasemia, insuficiencia renal, hemodiálisis, hiperémesis gravídica, anorexia nerviosa, enfermedad de Wilson, quemaduras graves, lupus eritematoso sistémico, porfiria intermitente aguda, hepatitis por citomegalovirus, síndrome hemofagocítico asociado al de virus Epstein-Barr, shock anafiláctico y golpe de calor entre otros^{2,3}. En general, parece que cualquier alteración brusca del estado hiperosmolar puede precipitar esta entidad.

Se presenta el caso de un paciente varón de 52 años con antecedentes personales de diabetes mellitus tipo 2 con complicaciones microvasculares asociadas, mal control metabólico (último registro de Hb glucosilada 11,7% hace 4 meses), dislipemia, exconsumidor de drogas por vía parenteral (sin otros hábitos tóxicos), infección por VIH categoría A-3 con buena situación inmunoviológica y cirrosis hepática descompensada por VHC genotipo-3 curada (con sofosbuvir y daclatasvir), pero con persistencia de complicaciones graves en los últimos meses (episodios de encefalopatía hepática, hemorragia digestiva varicosa y descompensación hidrópica) a consecuencia de una cirrosis muy evolucionada, pendiente de valoración para inclusión en lista de trasplante hepático.

El paciente comienza con un cuadro de 2 meses de evolución consistente en disartria, disfagia e inestabilidad para la marcha. En la exploración se objetiva disartria moderada, limitación para la supravversión de la mirada y ataxia troncular intensa. Los exámenes de laboratorio a su ingreso mostraban, glucosa 406 mg/dl; creatinina 1,37; Na 133 mmol/l; K 4,62 mmol/l, siendo el resto de resulta-

dos irrelevantes. Se realizó una tomografía computarizada cerebral sin hallazgos significativos y análisis del líquido cefalorraquídeo en las primeras 24 h del ingreso con estudio bioquímico (incluidas bandas oligoclonales), citológico y microbiológico (PCR virus herpes 1 y 2, antígenos para listeria, meningococo, neumococo, *Haemophilus*, enterovirus, Epstein-Barr, virus varicela zóster, citomegalovirus, hongos, carga viral VIH y micobacterias) todos ellos sin significación patológica. La resonancia magnética (RM) cerebral (fig. 1) realizada a las 48 h del ingreso mostraba una lesión hiperintensa en las secuencias DP-T2 y FLAIR en la protuberancia, con discreta restricción en estudio de difusión, todo ello compatible con MCP.

Dados los antecedentes del paciente se consideró haber presentado una hiponatremia corregida que no fue confirmada en los análisis previos, destacando únicamente persistentes cifras elevadas de glucemias (en torno 500-600 mg/dl), lo que condicionaría un estado hiperosmolar como desencadenante de la MCP. El resto de parámetros analíticos fueron normales (bioquímica, iones, autoinmunidad, marcadores tumorales, antineuronales, tóxicos). Durante su ingreso se consiguió buen control de las glucemias con progresiva mejoría neurológica encontrándose al alta solo con disartria leve. Fue reevaluado 5 meses después objetivando resolución completa de la clínica neurológica y mostrando en la RM cerebral evidente mejoría de las lesiones (fig. 2).

Los mecanismos fisiopatológicos no están bien establecidos en la actualidad, pero se postula que son producidos como consecuencia de la rotura de la barrera hematoencefálica (BHE) secundario a situaciones de estrés osmótico, dando lugar a la desmielinización y apoptosis de los oligodendrocitos⁴.

Ashrafian y Davey⁵ han argumentado que la etiología es multifactorial siendo más probable que ocurra en pacientes con condiciones que predisponen a deficiencias en el suministro de energía en las neuronas y células gliales. Observando que los pacientes con corrección lenta de la hiponatremia pueden desarrollar MCP si los problemas electrolíticos ocurren en un marco de estados de privación de energía como el alcoholismo crónico o la enfermedad hepática. Estos autores razonaron que los alcohólicos o los pacientes cirróticos, así como pacientes con hipoglucemia de otras causas, pueden carecer de una reserva suficiente de glucosa o glucógeno para suministrar a las células gliales, necesaria para mantener la actividad de la bomba de Na-K-ATPasa, mecanismo responsable del transporte de electrones en el cerebro⁵. La deficiencia subclínica de tiamina puede también exacerbar el problema porque desciende la captación de glucosa en el cerebro y dismi-